

26/05/03

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA
HOSPITAL "J. M. DE LOS RIOS"



**HEPATITIS B : INMUNOGENICIDAD CON ESQUEMA DE
VACUNACION NO CONVENCIONAL**

(Trabajo Especial de Investigación para optar al título de especialista en
Pediatría y Puericultura)

Elamelo por el autor

Bracho Pacheco Sibeida Thaís.
López Mayo Yelyt Esmeralda.

Caracas, Noviembre del 2002



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Unidad de Control de Estudios

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del Jurado Examinador designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Investigación (T.E.I.), titulado:
"HEPATITIS B: INMUNOGENICIDAD CON ESQUEMA DE VACUNACION NO CONVENCIONAL"

presentado por el (la) Médico Cirujano SIBEIDA T., BRACHO P., titular de la Cédula de Identidad N° 10.846.122, a los fines de cumplir con el requisito legal para optar al Título Universitario de Especialista en PEDIATRIA Y Puericultura, dejan constancia de lo siguiente:

Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, éste fijó el día 05-05-2003 a las 8:30 a.m., para que el autor lo defendiera en forma pública, tal como está previsto en las "Normas y Procedimientos para la elaboración y aprobación del T.E.I. de los Cursos de Especialización de la Facultad de Medicina", lo que el aspirante hizo en (local y dirección): CATEDRA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA AULA "DR. PASTOR OFOPEZA" HOSPITAL DE NIÑOS "J. M. DE LOS RIOS"

mediante una exposición oral de su contenido durante 45 minutos luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por los miembros del Jurado durante 45 minutos, habiendo concluido la discusión del trabajo a las 10:00 A.M.

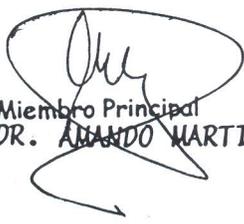
Finalizada la defensa pública del trabajo, el Jurado decidió por mayoría absoluta APROBARLO, por considerar, sin hacerse solidario de las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en las normas antes mencionadas.

Para dar este veredicto el Jurado estimó que la obra examinada: CUMPLE LOS REQUISITO EXIGIDOS POR LA UCV. DEBE TENER CORRECCIONES ACEPTADA POR LOS AUTORES.

En fe de lo cual se levanta y firma la presente acta en la ciudad de Caracas, a los 5 días del mes de MAYO del año 2003.


Tutor - Coordinador
DRA. GLORIA GONZALEZ


Miembro Principal
DRA. MARIA E. FUENMAYOR


Miembro Principal
DR. AMADO MARTIN PER





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Unidad de Control de Estudios

VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del Jurado Examinador designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Investigación (T.E.I.), titulado: "HEPATITIS B: INMUNOGENICIDAD CON ESQUEMA DE VACUNACION NO CONVENCIONAL"

presentado por el (la) Médico Cirujano YELIT E., LOPEZ M., titular de la Cédula de Identidad N° 11.427.979, a los fines de cumplir con el requisito legal para optar al Título Universitario de Especialista en PEDIATRIA Y Puericultura, dejan constancia de lo siguiente:

Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, éste fijó el día 05-05-2003 a las 8:30 a.m., para que el autor lo defendiera en forma pública, tal como está previsto en las "Normas y Procedimientos para la elaboración y aprobación del T.E.I. de los Cursos de Especialización de la Facultad de Medicina", lo que el aspirante hizo en (local y dirección): CATEDRA DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA AULA "DR. PASTOR OFOPEZA" HOSPITAL DE NIÑOS "J. M. DE LOS RIOS"

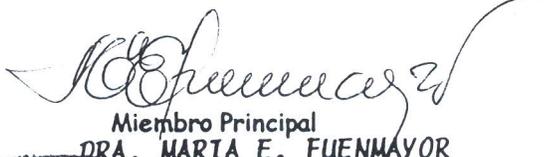
mediante una exposición oral de su contenido durante 45 minutos luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por los miembros del Jurado durante 45 minutos, habiendo concluido la discusión del trabajo a las 10:00 A.M.

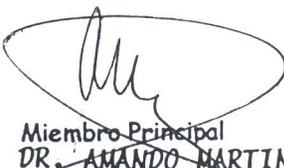
Finalizada la defensa pública del trabajo, el Jurado decidió por mayoría absoluta APROBARLO, por considerar, sin hacerse solidario de las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en las normas antes mencionadas.

Para dar este veredicto el Jurado estimó que la obra examinada: CUMPLE LOS REQUISITO EXIGIDOS POR LA UCV. DEBE TENER CORRECCIONES ACEPTADA POR LOS AUTORES.

En fe de lo cual se levanta y firma la presente acta en la ciudad de Caracas, a los 5 días del mes de MAYO del año 2003.


Tutor - Coordinador
DRA. GLORIA GONZALEZ

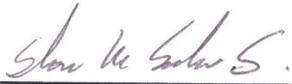

Miembro Principal
DRA. MARIA E. FUENMAYOR


Miembro Principal
DR. AMANDO MARTIN PEREZ



Ciudad Universitaria de Caracas. Patrimonio Mundial™

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA
HOSPITAL "J. M. DE LOS RIOS"

TUTOR DEL T.E.I: Dra. Gloria González 

DIRECTOR DEL CURSO: Dr. Jesús Velásquez R. 

COORDINADOR DEL CURSO: Dr. Alberto Hoheb S. 

ASESOR ESTADÍSTICO: Lic. Douglas Angulo 

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEORICO.....	8
OBJETIVOS.....	12
METODOS.....	13
RESULTADOS.....	15
CUADROS Y GRAFICOS.....	17
DISCUSION.....	23
CONCLUSIÓN.....	25
RECOMENDACIONES.....	26
REFERENCIAS.....	27
ANEXOS.....	30

DEDICATORIA

A quienes son los verdaderos autores de los que somos, lo que alcanzamos, de nuestros éxitos y de nuestra esencia como personas, a DIOS y nuestros Padres: Elizabeth, Guillermo, Genara y Carlos.

De una manera especial a quienes con paciencia han esperado y aplaudido nuestro caminar como mujeres exitosas y profesionales, a nuestros Esposos: Carlos y Andrés.

AGRADECIMIENTO

A nuestros pequeños pacientes, por y para quienes existimos como hacedores de salud integral.

A la Lic. Lucy Melo cuya intervención fue de suma importancia en la realización de este proyecto, junto a su equipo de trabajo en el *Laboratorio Central del Hospital "J. M. de los Ríos"*.

A Laboratorios Zuos Pharma por la donación de las vacunas utilizadas en este trabajo: Herbebiovac.

Al Servicio de Niños Sanos por el entusiasmo y apoyo que nos brindaron para la realización de esta investigación.

A todos GRACIAS.

RESUMEN

La Hepatitis B es una enfermedad causada por el virus de la hepatitis B, puede evolucionar desde la forma asintomática a la cronicidad y producir complicaciones como cirrosis y hepatocarcinoma, por lo que a nivel mundial es considerada un problema de Salud Pública. El tratamiento eficaz se desconoce, pero su prevención es posible con la vacuna aplicada en un esquema convencional de 0, 1 y 6 meses. Se ha sugerido reiniciar la inmunización cuando no se aplica en este intervalo, por lo que se realizó un estudio descriptivo transversal para determinar la respuesta inmunológica del paciente vacunado con un esquema no convencional cuyo intervalo entre la primera y segunda dosis fuera de un año o más. Se incluyeron 42 pacientes: 4 desertaron, 38 culminaron el estudio de los cuales 35 (83,32%) tuvieron seroconversión adecuada (Anti HBsAg \geq 10 mUI/cc) y solo 3 (16,68%) no respondieron; al hacer el análisis de la varianza, no se encontró diferencia estadística significativa entre el intervalo de tiempo de las dosis y la respuesta serológica a la vacuna ($p=0,479$); por lo que se concluye que no es necesario reiniciar, sino continuar la vacunación aunque el intervalo de tiempo entre las dosis no sea el convencional, lo que ahorra recursos económicos y se aprovechan oportunidades de vacunación.

PALABRAS CLAVES: Hepatitis B vacuna, Esquema de Vacunación, Seroconversión posterior a vacuna Hepatitis B.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis B es una enfermedad causada por el virus de la Hepatitis B (VHB), un hepadnavirus tipo ADN que existe en la sangre y fluidos de personas infectadas, el cual se transmite 100 veces más fácil que el virus del VIH, por vía sexual, sanguínea y perinatal, aunque resta un porcentaje no despreciable de casos cuya vía de transmisión no se conoce. Esta enfermedad puede ser asintomática o de corta duración, causando pérdida del apetito, diarrea, vómito, ictericia, mialgias, artralgias y otras. La infección crónica ocurre en el 90 % de los niños con transmisión perinatal, en el 30 % de los niños infectados entre el primer y quinto año de vida, y en el 5 al 10 % de los contagiados más tarde. Esta forma de infección puede ser persistente o activa y conducir a la cirrosis hepática, a insuficiencia hepática crónica o complicarse con un hepatocarcinoma y conducir a la muerte (1,2,3).

El impacto de esta enfermedad sobre la población radica en las complicaciones agudas y crónicas de la infección por virus de la Hepatitis B convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública en los Estados Unidos, con un incremento de la incidencia en un 37 % desde 1979 a 1989. Se ha estimado que en el período 1980 a 1991 ocurrieron anualmente de 200.000 a 300.000 nuevos casos; de los cuales, el 90 % se recuperaron, pero 11.000 de éstos ameritaron hospitalización, mientras que otros 20.000 (10 %) pasaron a ser portadores crónicos. En U.S.A cerca de 4000 a 5000 de estas personas infectadas mueren cada año (2,3,4,5).

Hasta ahora no se conoce la cura para esta enfermedad, sin embargo se describe el uso de Interferón alfa que por su efecto inmunomodulador inhibe el ADN del virus de la hepatitis B, siendo útil en el tratamiento de los casos con hepatitis B crónica; con menor efectividad cuando la infección es adquirida durante la infancia (1).

Como una estrategia para prevenir la infección por el VHB, Hepatitis B aguda, y secuelas por este virus, se desarrolló en 1983 en USA la vacuna contra esta enfermedad, lo cual representa uno de los mayores aportes de la medicina moderna. Antes de la introducción de dicha vacuna cerca de 30.000 niños eran infectados anualmente, y de éstos la tercera parte se convertía en portadores crónicos, adquiriendo así un gran riesgo de enfermedad hepática grave en la edad adulta (3,4,5,6,7).

Para la prevención de la Hepatitis B han sido desarrolladas dos tipos de vacunas: la primera preparada de plasma de portadores del virus, y la creada con tecnología de ADN recombinante, y en ciertas circunstancias se usa la Gammaglobulina específica contra la Hepatitis B (1,2).

El esquema recomendado consta de tres dosis por vía intramuscular (de 20 y 10 microgramos cada una en adultos y niños respectivamente). La segunda y tercera dosis deben ser administradas 1 y 6 meses después de la primera, obteniendo así una respuesta inmune pro+ectora (Anti-HBsAg mayor de 10 mUI/ml) (1,4).

Si la serie de vacunación es interrumpida después de la primera dosis, la segunda debe ser administrada tan pronto como sea posible. La segunda y tercera dosis deberían ser separadas por un intervalo de tiempo de al menos 2 meses. Si solo se pierde la tercera dosis, ésta debe administrarse cuando se presente la oportunidad. Es importante resaltar que son pocos los trabajos que han evaluado la inmunogenicidad de la vacuna si transcurre más de dos meses entre la primera y segunda dosis (4,5,6). Estudios internacionales han demostrado que existen varios esquemas de inmunizaciones que pueden inducir altos niveles de inmunogenicidad anti hepatitis B en niños (11).

Collier et al (USA, 1988) demostraron que se requieren dosis más elevadas o revacunación, para inducir una respuesta inmune adecuada solo en pacientes hemodializados o inmunocomprometidos (4,8).

Por otra parte, Hadler et al (USA, 1986) estudiaron la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra la HB en hombres homosexuales, concluyendo que la memoria inmunológica luego de la serie de vacunación primaria cumplidas con esquemas diferentes al convencional, permanece intacta por lo menos durante nueve años, confiriendo protección contra el VHB aún cuando los niveles de Anti-HBsAg sean muy bajos o indetectables (9). Resultados similares fueron obtenidos por Wainwright RB et al (1989) quienes estudiaron la duración de la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna contra la hepatitis B en una población esquimal (10).

Halsey N. et al (USA, 1999) así como Cassidi W. et al (USA 2000) aplicaron un esquema anual de vacunación contra HB (0, 12 y 24 meses), y demostraron que el 98 % de estos niños desarrollaron títulos de AntiHBsAg mayor o igual a 10 mUI/cc (6, 11).

A pesar que en el ámbito internacional se han demostrado las indicaciones precisas de la revacunación contra el VHB, aún existe en nuestro país la tendencia a reiniciar el esquema de vacunación cuando ha transcurrido un período de tiempo mayor o igual a un año desde la primera dosis, creando de esta manera no solo un problema de salud pública, por el hecho de que las madres pudieran desertar de la nueva aplicación de las vacunas que siendo de aplicación intramuscular representan una nueva agresión al paciente, sino también económico, pues es bien sabido que estamos ante una población de escasos recursos económicos a quienes desde el año 2000, por decisiones gubernamentales solo se ofrece vacunación gratuita contra HB a menores de un año, y no para el resto de las edades pediátricas.

Es relevante señalar que han sido estudiados intervalos prolongados entre la segunda y tercera dosis, pero la efectividad de la vacuna administrada con intervalos mayores de dos meses entre la primera y segunda dosis solo ha sido reportado en un estudio (6).

Por tales motivos es importante valorar la inmunogenicidad anti hepatitis B cuando se cumplen esquemas no convencionales entre dosis, y de esta manera recomendar si realmente existe la necesidad de reiniciar el esquema de vacunación en estos casos.

Para tal fin se diseñó un estudio que evaluará la respuesta inmune de la vacuna contra el VHB en pacientes de uno a doce años de edad, en quienes haya transcurrido un lapso de tiempo mayor o igual a un año después de la primera dosis de la vacuna.

MARCO TEORICO

La infección causada por el VHB es un problema de salud pública, que afecta anualmente a aproximadamente 2000 millones de personas en el mundo, de los cuales hay 300 millones de portadores y es causa de alrededor de 2 millones de muertes. Es una infección potencialmente mortal. Las personas con infección crónica por el VHB están predispuestas al desarrollo de la enfermedad crónica del hígado y tienen 200 veces más riesgo de generar carcinoma hepatocelular en comparación con las personas no infectadas. No existe cura para dicha infección, aunque es una enfermedad prevenible por la vacunación (4,13,14).

En un estudio epidemiológico realizado en Latinoamérica, se investigó la seroprevalencia de HB en cerca de 12 mil sujetos en los siguientes países: México, República Dominicana, Brasil, Venezuela, Chile y Argentina (14). Se midieron anticuerpos contra el core para identificar infección por el virus. La prevalencia más alta se encontró en la República Dominicana (21,4 %), Brasil (7,9%), Argentina (2,1 %) y Venezuela (3,2 %). La transmisión vertical ocurre frecuentemente en áreas del mundo donde la prevalencia de infección por el virus de la HB es alta. Actualmente la HB se considera un riesgo ocupacional en el que los trabajadores en el área de salud tienen 2 a 10 veces más riesgo que la población general (15,16).

La HB es una enfermedad infecto contagiosa que puede causar un amplio espectro de manifestaciones que van desde la enfermedad subclínica, infección anictérica y una variedad de hepatitis icterica con la posibilidad de infección aguda fulminante. La infección crónica ocurre en el 5 a 10% de HB icterica. Tiene un promedio de incubación de 100 días. El VHB es transmitido de persona a persona por exposición directa a fluidos corporales, contacto sexual y perinatal. La exposición más importante y con mayor riesgo a generar infección crónica (90 a 95 %), es la neonatal a través de la transmisión

materno fetal. Esta forma de infección es la responsable de la mayoría de los portadores crónicos en el mundo (13).

El agente causal de la HB es un ADN virus, de la familia de los Hepadnaviridae; es hepatotrópico, se replica en el hígado y causa disfunción hepática (14).

Para el diagnóstico serológico de la hepatitis B se determina el antígeno de superficie (HBsAg) que detecta la infección aguda (IgM-HBsAg) y crónica (IgG-HBsAg), el anticuerpo anticore total (Anti HBc) indica que hubo infección en algún momento de la vida, aparece una semana después que el HBsAg, coincide con la aparición de los síntomas y persiste toda la vida; la detección de la IgM del anticore con HBsAg negativo indica que la persona infectada se encuentra el período de ventana. La positividad del antígeno e (HBeAg) traduce replicación viral y por lo tanto alto riesgo de transmisión de la hepatitis B, y una vez que aparece el anticuerpo contra el antígeno e (Anti HBeAg) se asume que la persona es un portador con bajo riesgo de transmisión del virus. El anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti HBsAg) indica inmunidad por curación o por vacunación, y se diferencia por cuanto en el primer caso siempre se acompaña de Anti HBc positivo (1, 14).

No se conoce un tratamiento específico para la infección aguda por hepatitis B, mientras que en la enfermedad crónica el uso del interferón alfa ha demostrado tener una eficacia aproximada del 40 %, sin embargo no ha sido útil en la infección crónica adquirida durante la infancia. La única forma de prevención de la enfermedad en forma pasiva es el uso de Inmunoglobulina específica contra hepatitis B (HBIG) que confiere inmunidad temporal y que se recomienda bajo las siguientes condiciones: exposición percutánea o mucosa a sangre con HBsAg positivo, exposición sexual positiva al HBsAg y, exposición perinatal de un recién nacido de madre positiva al HBsAg (1,14).

La falta de un tratamiento eficaz y el logro del aislamiento del virus, llevaron a la búsqueda de una vacuna efectiva contra el desarrollo de la enfermedad (inmunización activa). Han sido desarrolladas dos tipos de vacunas: la primera preparada del plasma de portadores de antígenos de superficie, que sigue siendo utilizada en algunos países del mundo; y la vacuna creada con tecnología de ADN recombinante que utiliza levaduras comunes del pan (*Saccharomyces cerevisiae*), genéticamente modificadas para sintetizar HBsAg, éstas contienen 2,5 a 40 microgramos de proteínas de HBsAg por mililitro absorbidos en hidróxido de aluminio y timerosal como preservativo (1,4,14).

En Latinoamérica se utiliza la vacuna creada con tecnología de DNA recombinante que es de aplicación intramuscular en la región deltoidea en adultos y anterolateral del muslo en niños y neonatos; no se recomienda su aplicación en la región glútea. El esquema recomendado es de tres dosis: 0 – 1 y 6 meses. Si se requiere obtener una respuesta inmunitaria más rápida, el intervalo recomendado es de 0, 1 y 2 meses, con dosis de refuerzo a los 12 meses de la primera aplicación. La respuesta inmune protectora (Anti HBsAg mayor o igual a 10 mUI/cc) se obtiene en más del 90 % de los adultos y más del 95 % en niños y adolescentes por lo que el test postvacunación para evaluar respuesta inmune no está indicado de manera rutinaria (1,4).

Actualmente la mayoría de los expertos aún no recomiendan dosis de refuerzo posteriores al esquema primario, sin embargo sí está indicada al cabo de 10 años en situaciones especiales, como en pacientes hemodializados, personal de salud, militares, promiscuos y otros (4,9,14). Esto fué apoyado por Collier et al (USA 1988) quienes estudiaron la relación entre infección con el virus del SIDA y una pobre respuesta a la vacunación contra el VHB, demostrando que estos pacientes, al igual que los hemodializados, constituyen grupos con indicaciones precisas para revacunación (9).

En el ámbito de la investigación han sido múltiples los esfuerzos realizados para afinar cada vez más los conocimientos acerca de la eficacia de la vacuna contra el VHB en diferentes esquemas de aplicación, conllevando a la realización constante de trabajos científicos destinados a indagar sobre éstos puntos según las necesidades actuales de la vacuna.

En 1986 en USA, Hadler et al, demostraron en un grupo de hombres homosexuales que la memoria inmunológica permanece intacta por lo menos durante 9 años luego de una serie de vacunación primaria no convencional, confiriendo protección contra el VHB aún cuando los niveles de anti HbsAg sean muy bajos (10).

Recientemente, en USA 1999, se llevó a cabo el primer trabajo que evaluó la eficacia de la vacuna a través de un esquema de dosis anuales (0 , 12 y 24 meses) demostrando igual inmunogenicidad al compararlo con el esquema convencional (0 , 1 y 6 meses) (6).

Por otra parte, las indicaciones de revacunación están claramente identificadas en una amplia literatura internacional (1,3,4,14,15).

OBJETIVOS

General:

Valorar la inmunogenicidad de la vacuna antihepatitis B en pacientes de 1 a 10 años de edad que cumplen esquemas de vacunación con intervalos mayor a un año entre la primera y segunda dosis, atendidos en la consulta de Niños Sanos del Hospital J. M. De los Ríos entre Febrero 2001 - 2002.

Específicos:

- a) Determinar niveles de anticuerpos contra el VHB en pacientes de 1 a 10 años de edad que han completado el esquema de vacunación con intervalos mayor a un año entre la primera y segunda dosis, atendidos en la consulta de Niños Sanos entre Febrero 2001- 2002.
- b) Verificar si el nivel de anticuerpos contra el VHB en los pacientes que han completado el esquema de vacunación con intervalos mayor a un año entre la primera y segunda dosis, corresponden con el nivel considerado inmunogénico.
- c) Conocer las posibles causas por las que los representantes de los pacientes no cumplieron el esquema convencional de vacunación antihepatitis B.

METODOS

Se llevó a cabo una investigación de tipo descriptiva transversal. Para ello se tomó como población a todos los pacientes pediátricos con edades entre 1 a 10 años que acudieron a la consulta de Niños Sanos del Hospital "J. M. de los Ríos" durante Febrero 2001 a Febrero 2002, que recibieron solo una dosis de la vacuna anti HB hacía un año o más. Fueron excluidos aquellos niños con: a) infección previa conocida con el VHB; b) condición de inmunosupresión; c) enfermedad febril aguda al momento de la visita; d) otras contraindicaciones ya conocidas para la vacunación contra la HB. La muestra estuvo constituida por 42 pacientes, de los cuales 4 no completaron el estudio por no acudir a la cita.

El trabajo contó con la aprobación del Comité de Ética del hospital, y se obtuvo consentimiento informado de los representantes de los pacientes (Anexo 1). Se llenó una ficha que incluyó: datos de identificación, antecedentes de vacunación antihepatitis B, fechas de aplicación de la vacuna, causas de incumplimiento del esquema convencional, y resultados de la serología postvacunal (Anti HBsAg y Anti HBc) (Anexo 2).

Se procedió a completar el esquema de vacunación anti hepatitis B de la siguiente manera: en la primera visita se aplicó la segunda dosis y dos meses más tarde la tercera dosis. La vacuna utilizada fue la Herbebiovac; 10 µgr por dosis, intramuscular en la región deltoidea, aplicada por los propios investigadores.

Las muestras de sangre fueron obtenidas por venopuntura cuatro semanas después de cumplida la tercera dosis. Dichas muestras fueron procesadas en el Laboratorio Central del Hospital de Niños "J. M de los Ríos"

por el método de ELISA, cuantificando los niveles séricos de Anti HBsAg (mUI/ml) y Anti HBc, determinando de esta manera respuesta inmunológica ante la vacunación e infección previa con el virus de la Hepatitis B, respectivamente.

Para el análisis de los resultados se calculó la media y la desviación estándar de las variables numéricas continuas; y en el caso de las variables numéricas categóricas su frecuencia y porcentaje.

De acuerdo a las variables identificadas se procedió a hacer un análisis de varianza (ANOVA) de un factor. La variable factor fue la respuesta serológica (menos de 10, o más de 10 mUI/ml) y la variable dependiente o de contraste fue el intervalo entre la primera y la segunda dosis (medida en años).

Antes de ejecutar dicho análisis, se consideró verificar si la variable de contraste tiene una distribución homogénea en sus varianzas, esto debido al número diferente de muestras que existe en cada grupo hace que el diseño sea desbalanceado. Para ello se aplicó la prueba de Levene para homogeneidad de varianza. Después de cumplido este paso, se consideró estimar el estadístico de contraste de ANOVA. Los contrastes a posteriori fueron calculados a través de la prueba de Bonferroni. Se utilizó el programa de computación SPSS 10.0 Windows 95. Se consideró un valor estadístico significativo si $p < 0,05$ y altamente significativo si $p < 0,01$.

RESULTADOS

Se incluyeron 42 pacientes, de los cuales 24 (59,52%) correspondían al sexo masculino, y 18 (40,48%) pacientes al sexo femenino (Gráfico N° 1). En cuanto a las edades, 8 pacientes (19,04%) tenían entre 1 y 2 años; 13 (30,96%) entre 3 y 4 años de edad; 9 (21,43%) entre 5 y 6 años; 4 (9,53%) entre 7 y 8 años y finalmente 8 niños (19,04%) entre 9 y 10 años (Cuadro N° 1).

Al revisar el tiempo transcurrido entre la primera y segunda dosis de la vacuna antihepatitis B se encontró que en 32 casos (76,19%) había transcurrido un lapso entre 1 a 2 años, mientras que en 9 pacientes (21,24%) el tiempo transcurrido fue de 3 a 4 años, y solo en 1 caso (2,38%) transcurrió más de 5 años (Cuadro N° 2).

Los dos motivos por el que los representantes de los pacientes dejaron transcurrir un tiempo mayor de un año entre la primera y la segunda dosis fueron la falta de recursos económicos para adquirir la vacuna expresado por 29 de ellos (69,04%), y en segundo lugar el desconocimiento del esquema convencional de la vacunación antihepatitis B referido por los 13 restantes (30,95%); los demás motivos como desinterés, reacciones adversas y otros no fueron señalados en este estudio (Cuadro N° 3).

De los 38 pacientes que culminaron el estudio, 35 casos (92,11%) tuvieron seroconversión adecuada (mayor o igual de 10 mUI/cc de anticuerpo antiantígeno de superficie), mientras que solo 3 pacientes (7,89%) resultaron con seroconversión inadecuada (menor de 10 mUI/cc). Los 38 pacientes (100%) resultaron tener anticore negativo, lo cual indica que ninguno había padecido de hepatitis B, y los niveles de Anti HBsAg eran por respuesta a la vacuna (Cuadro N° 4).

Al hacer el análisis de la varianza se obtuvo que los pacientes con poca respuesta serológica (Anti HBsAg menor de 10 mUI/cc) tenían un promedio de intervalo de tiempo de $1,81 \pm 0,34$ años entre la primera y la segunda dosis de la vacuna; los pacientes con respuesta serológica adecuada con Anti HBsAg entre 10 a 100 mUI/cc tenían un promedio de $1,50 \pm 0,60$ años entre dosis, y el grupo con mayor respuesta serológica (Anti HBsAg mayor de 100mUI/cc) tuvieron el mayor intervalo de tiempo promedio de $2,12 \pm 1$ años entre la primera y segunda dosis de la vacuna anti Hepatitis B (Gráfico N° 2); no encontrándose diferencia estadística significativa entre el intervalo de tiempo de las dosis y la respuesta serológica a la vacuna ($p= 0,479$), lo que indica que esta respuesta es similar independientemente del tiempo transcurrido entre las dosis.

CUADRO N° 1
Distribución de la población estudiada según edad y
sexo. Hospital “J. M. de los Ríos” Febrero 2001 –
Febrero 2002.

Edad (años)	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
1 – 2	6	33,33	2	8,33	8	19,04
3 – 4	3	16,66	10	41,66	13	30,96
5 – 6	4	22,22	5	20,83	9	21,43
7 – 8	3	16,66	1	4,16	4	9,53
9 – 10	2	11,11	6	25,02	8	19,04
TOTAL	18	100	24	100	42	100

Fuente: datos obtenidos por el autor.

CUADRO N° 2

Tiempo transcurrido entre la primera y segunda dosis de vacuna contra Hepatitis B. Hospital "J. M. de los Ríos" Febrero 2001 – Febrero 2002.

Tiempo (años)	N° (pacientes)	%
1 - 2	32	76,19
3 - 4	9	21,42
5 - 6	1	2,38
TOTAL	42	100

Fuente: datos obtenidos por el autor.

CUADRO N° 3

Motivo por el cual transcurrió un año o más entre la primera y segunda dosis de la vacuna contra Hepatitis B en los pacientes estudiados. Hospital "J. M. de los Ríos" Febrero 2001 – Febrero 2002.

Motivos	N°	%
Pocos recursos económicos	29	69,04
Desconocimiento	13	30,95
Desinterés	0	0
Reacciones Adversas	0	0
Otras	0	0
TOTAL	42	100

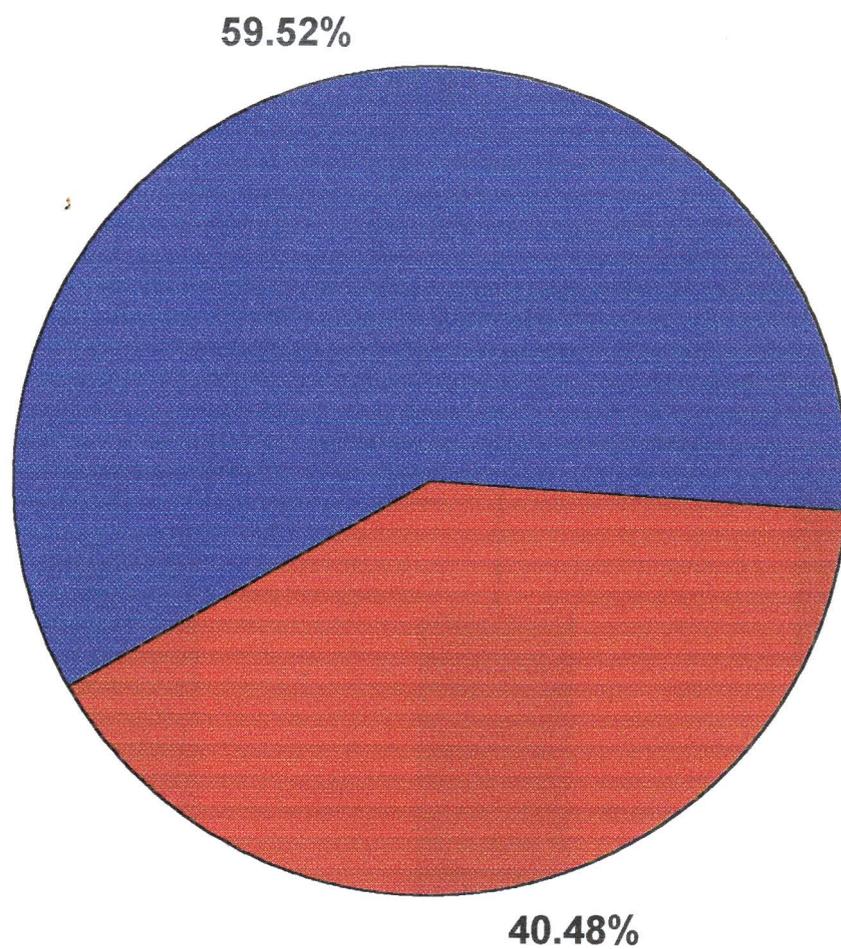
Fuente: datos obtenidos por el autor.

CUADRO N° 4
Resultados de las pruebas serológicas para Hepatitis B, luego de la tercera dosis anti-Hepatitis B, en los pacientes estudiados. Hospital “J. M. de los Ríos”
Febrero 2001 – Febrero 2002.

Pruebas Serológicas	N°	%
Anticuerpo antiantígeno de superficie:		
Mayor de 10 mUI/cc	35	92,11
Menor de 10 mUI/cc	3	7,89
Anticuerpo Anticore:		
Negativo	38	100
Positivo	0	0

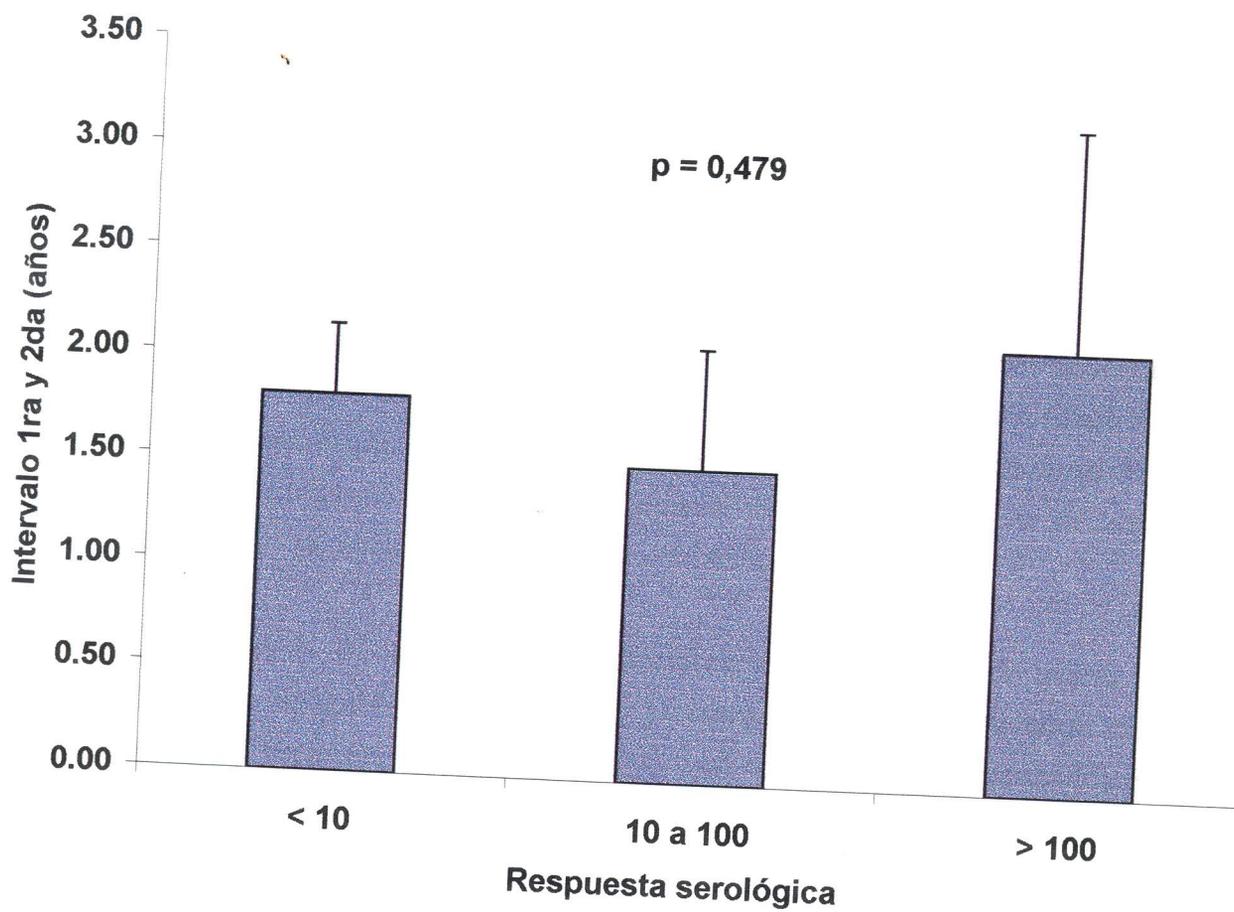
Total calculado en base a n=38 pacientes que culminaron el estudio
Fuente: datos obtenidos por el autor.

Gráfico 1.
Distribución de la población estudiada según el sexo. Hospital "J.M. de los Ríos". Febrero 2001-Febrero 2002.



■ Masculino ■ Femenino

Gráfico 2.
Relación entre el intervalo entre la 1ra y 2da dosis
y la respuesta serológica. Hospital "J. M. de los
Ríos". Febrero 2001- Febrero 2002.



DISCUSIÓN

En el presente trabajo se estudiaron 42 pacientes que acudieron a la consulta de Niño Sano del Hospital de niños "J. M. De los Ríos" con edades comprendidas entre 1 a 10 años en quienes había transcurrido un año a más de tiempo entre la primera y segunda dosis de la vacuna anti hepatitis B. La predominancia fue del sexo masculino y del grupo etario entre 3 y 4 años de edad, que a nuestro juicio, no reviste una importancia particular puesto que solo responde a la afluencia de pacientes de dicha consulta, no encontrando relación con el sexo ni con el grupo etario.

Diversos autores coinciden en recalcar el gran impacto de la enfermedad sobre la población, lo cual la convierte en un problema de salud pública debido a las muertes que cada año provoca (2,4,5). Podría decirse que tal impacto se encuentra estrechamente ligado con el alcance o cobertura de la vacuna lo cual a su vez depende de la posibilidad de adquisición de la misma ya que ésta, en la mayoría de los casos no es ofrecida en forma gratuita. Dicha afirmación se relaciona con el motivo principal por el cual los pacientes de esta investigación dejaron pasar un año o más de tiempo entre la primera y la segunda dosis de la vacuna, expresando como principal motivo (69,04%) la falta de recursos económicos, así como desconocimiento (30,95%).

Halsey N. et al (USA, 1999) consideraron la alternativa de utilizar un régimen de inmunización anual (0,12 y 24 meses) con lo que obtuvieron altos niveles de respuesta inmunológica (6), lo cual coincide con los resultados del presente estudio donde el 83,32% de los pacientes tuvieron seroconversión adecuada (más de 10 mUI/ml de Anti HbsAg) cumpliendo esquema de vacunación no convencional de 3 dosis en el que había transcurrido un lapso de tiempo mayor de un año entre la primera y la segunda dosis.

Resultados similares pero en adultos (homosexuales y esquimales) fueron obtenidos por Hadler SC. et al (USA, 1986) y Wainwright RB. et al (USA, 1989), demostrando la persistencia de la respuesta inmunológica a la vacuna antihepatitis B a través del tiempo (más de 9 años) aún cuando no se hayan completado las tres dosis en el tiempo convencional, o en otros casos, Cassidy W et al (USA, 2001) obtuvieron iguales resultados aplicando tan solo dos dosis *de la vacuna* (10,11,12); estos hallazgos coinciden con los resultados de nuestra investigación, en la que todos los pacientes estudiados tuvieron una adecuada respuesta inmunológica a pesar de cumplir un esquema no convencional de tres dosis; llama la atención que los niveles séricos de anticuerpos fueron muy variables, encontrándose niveles desde 10 mUI/cc hasta mas de 100 mUI/cc; esta diferencia de respuesta podría deberse a otros factores no estudiados en este trabajo, por ejemplo, obesidad, sexo masculino, edad u otros.

Por otra parte, la literatura contempla que el anticore total indica si hubo infección en algún momento persistiendo detectable durante toda la vida; mientras que el anticuerpo contra el antígeno de superficie indica inmunidad por curación solo si el anticore también es positivo, o por vacunación si éste último es negativo (1,2,3,4). Dichas afirmaciones apoyan los resultados del presente trabajo en cuanto a que el 100% de los casos resultaron con anticore negativo, lo cual significa que la respuesta inmunológica (Anti HBs) se debe a la vacunación y no a padecimiento pasado de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta investigación permiten concluir que a pesar de haber transcurrido un año o más de tiempo entre la primera y segunda dosis de la vacuna anti hepatitis B, la continuación del esquema produce una adecuada seroconversión sin requerir el reinicio del mismo, lo cual ahorra recursos económicos tanto al estado como al paciente; logrando reducir de esta manera el riesgo de abandono del esquema de vacunación.

RECOMENDACIONES

- 1) Continuar el esquema independientemente del tiempo transcurrido después de la primera dosis, lo cual evitaría reiniciar la vacunación y ahorraría recursos económicos tanto al paciente como al estado.
- 2) Considerar la posibilidad de hacer estudios futuros acerca de la efectividad de esquemas no convencionales que incluyan por ejemplo, regímenes anuales de las tres dosis, de tal manera que los niños mayores de 5 años que requieren control médico anual no necesiten visitas extras solo para vacunación.
- 3) Investigar si existen otros factores, como por ejemplo la obesidad, sexo o edad, que influyan en la respuesta serológica a la vacuna antihepatitis B.

REFERENCIAS

- 1.- Fighting Infectious Disease: The 1997 Red Book and other vital resources: CD-ROM.
- 2.- *Hepatitis B vaccine. National Immunization Program 2000.* Available at: www.cdc.gov/nip/vacsafe/concerns/hepb/genHepb.htm. Accessed: July 16,2001.
- 3.- Lobera L. Pautas de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. 1999. Available at: www.chasque.apc.org/pfizer/ets/hepatiti.htm. Accessed: October 10,2002.
- 4.- Immunization Practice Advisory Committee (ACIP). *Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination.* Available at: aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/prevguid/m0033405/. Accessed: October 27,2000.
- 5.- US Department of health and human services. Centers for disease control and prevention national immunization program. *Vacuna contra Hepatitis B: lo que usted necesita saber.* Agosto 2000. Available at: www.immunize.org/vis/sphepb00.pdf. Accessed: September 10, 2001.
- 6.- Halsey N, Lawrence M, O'Donovan J, Walcher J, Thoms M, Margolis H et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Am Ac of Ped* 1999 June; 103(6):405-418.
- 7.- AMAS: American Medical Association. *The Hepatitis B Vaccine 2000.* Available at: www.ama-assn.org/ama/pub/category/1809.html. Accessed: September 10,2001.

- 8.- Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: Hepatitis B and beyond. *J Infect Dis.* 1993; 168 : 9 – 14.
- 9.- Collier AC, Corey L, Murphy VL, Hardsfield HH. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 109:101-5.
- 10.- Hadler SC, Francis DP, Maynard JE. . Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Eng J Med* 1986; 315:209-14.
- 11.- Cassidy W, Watson B, Ioli V, Williams K, Bird S, West J. A randomized trial of alternative two and three dose Hepatitis B vaccination regimen in adolescents: antibody responses, safety and immunologic memory. *Pediatrics* 2001 April; 107(4): 626-631.
- 12.- Wainwright RB, Mc Mahon BJ, Bulkow LR.. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *JAMA* 1989;261:2362- 6.
13. Malay S, Tizer K, Lutwick L. Curte update of Pediatric Hepatitis vaccine use. *Pediatrics Clinics of North America* 2000 April; 47(2).
14. Saldaña N, Macias M, editors. *Vacunas en Pediatría*. México, DF: McGraw – Hill Interamericana editores, S.A. de C.V; 1999. p. 71 – 78.
- 15.- *The Red Book: Report of the committee on Infectious Diseases*. 24th de. Harlford, CN: Elk Grove Village,IL:1997.
- 16.- Center for Disease Control Advisory Committee on Immunization Practice. *Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating*

transmission in the United States through Universal Childhood vaccination.
Wkly Rep: 1991; p 1-2.

ANEXO # 1

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA Y PUERICULTURA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL "J. M. DE LOS RIOS"

AUTORIZACIÓN

YO, _____, titular de la
Cédula de Identidad N° _____, representante legal
del niño(a) _____ de _____ años de edad,
autorizo a que éste sea incluido en el trabajo especial de investigación titulado:
HEPATITIS B: INMUNOGENICIDAD EN ESQUEMA DE VACUNACIÓN NO
CONVENCIONAL, del cual fui informado.

Nombre:

C.I. N°

Parentesco

ANEXO # 2

FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
HOSPITAL "J.M. DE LOS RIOS"

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

IDENTIFICACIÓN

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo _____
Representante _____ Parentesco _____
Dirección _____
Teléfono _____

VACUNACIÓN CONTRA HEPATITIS B

Dosis	Fecha	Edad	Dosis aplicada en la investigación (marcar con una "x")
-------	-------	------	--

_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

MOTIVO POR EL CUAL DEJÓ PASAR UN AÑO O MÁS ENTRE LA PRIMERA Y SEGUNDA DOSIS DE LA VACUNA CONTRA HEPATITIS "B". Marcar con una "X".

Pocos recursos económicos. _____
Desconocimiento. _____
Desinterés. _____
Reacciones adversas. _____
Otras (Especifique). _____

LABORATORIO (post tercera dosis)

Serología	Niveles
Anticuerpo anti-antígeno de superficie	_____
Anticuerpo anti-core	_____