

**FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA
HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON HEMODIALISIS
CRONICA**

SERGIO FERNANDO MARTINEZ RUIZ

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2005**

**FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA
HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON HEMODIALISIS
CRONICA**

SERGIO FERNANDO MARTINEZ RUIZ

Investigación para optar al título de
Especialista en Medicina Interna

DIRECTORES DE PROYECTO:

JAVIER ALVARO MARTINEZ MELO

Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Director medico Fresenius Medical Care

GERMAN GAMARRA HERNANDEZ

Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Magíster en Epidemiología clínica
Profesor titular Universidad Industrial de Santander

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
FACULTAD DE SALUD - ESCUELA DE MEDICINA
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2005**

DEDICATORIA

A Dios, por darme la fuerza de voluntad necesaria para no desfallecer en los momentos difíciles.

A mis padres: Gerardo e Isabel, por su eterno amor y apoyo durante todo el proceso de mi vida.

A mi hermano: Fabio, por su estímulo incisivo y sarcástico que motivó la terminación de este trabajo.

A mi hermana: Silvi "Sabu", así le gusta que le llamen y

A mi esposa: Yamile, compañera incondicional de muchas batallas.

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Dr. Javier Martínez Melo; Internista Nefrólogo, director del proyecto, por su infinita paciencia, colaboración y dedicación en la realización de este proyecto.

Dr. Germán Gamarra Hernández; Internista Nefrólogo, por su valiosa orientación en el análisis de la información obtenida.

Al personal médico, paramédico, administrativo y directivo de las unidades renales de Fresenius Medical Care de Bucaramanga; por su desinteresada colaboración y,

Finalmente a los pacientes quienes desde su anónima participación son los protagonistas de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
2. MARCO TEORICO	17
3. JUSTIFICACION E IMPACTO	30
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	32
4.1 OBJETIVO GENERAL	32
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	32
5.1 DISEÑO	34
5.2 POBLACION A ESTUDIO	34
5.3 CRITERIOS DE INCLUSION	34
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION	35
5.5 DEFINICION DE CASO	36
5.6 DEFINICION DE CONTROL	36
5.7 VARIABLES	36
5.7.1 IDENTIFICACIÓN	36
5.7.2 COMORBILIDAD	37
5.7.3 ETIOLOGÍA	37
5.7.4 TRANSFUSIONES	37
5.7.5 INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)	38
5.7.6 ESQUEMA	38
5.7.7 ANTI-HBs	38
5.7.8 PARACLÍNICOS	38
5.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA	40
6.1 RECOLECCION DE LOS DATOS	41
9.1 CARACTERISITICAS GENERALES DE LA POBLACION	46
9.2 FACTORES ASOCIADOS A PACIENTES NO-RESPONDEDORES	51
9.2.1 ANÁLISIS BIVARIADO	51
9.2.2 ANÁLISIS MULTIVARIADO	53

LISTA DE TABLAS

	Pág.
<u>TABLA 1. ESQUEMA DE VACUNACION PARA HEPATITIS VIRAL B DE PACIENTES EN HEMODIALISIS CRONICA.</u>	27
<u>TABLA 2. DOSIS E INTERVALOS RECOMENDADOS DE LAS VACUNAS.</u>	28
<u>TABLA 3. CAUSAS DE PERDIDAS DE PACIENTES.</u>	46
<u>TABLA 4. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES.</u>	47
<u>TABLA 5. ETIOLOGIA DE LA FALLA RENAL.</u>	47
<u>TABLA 6. COMORBILIDADES ASOCIADAS.</u>	48
<u>TABLA 7. PROMEDIOS DE LOS ANALISIS DE LABORTORIO</u>	49
<u>TABLA 8. DESCRIPCION DE LAS CARACTERISITICAS GENERALES DE PACIENTES RESPONDEDORES Y NO-RESPONDEDORES.</u>	50
<u>TABLA 9. RIESGO NO AJUSTADO DE RESPUESTA A LA VACUNA Y VARIABLES DEMOGRAFICAS.</u>	52
<u>TABLA 10. RIESGO NO AJUSTADO DE RESPUESTA A LA VACUNA Y ANALISIS DE LABORATORIO.</u>	52
<u>TABLA 11. RIESGO RELATIVO INDIRECTO AJUSTADO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA HVB.</u>	54

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HBs	Anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B
ALAT	Alanino aminotransferasa
ASAT	Aspartato aminotransferasa
BUN	Nitrógeno ureico sanguíneo
CDC	Centro de control de enfermedades de Atlanta
DNA	Acido desoxiribonucleico
EEUU	Estados Unidos de Norteamérica
HBsAg	Antígeno de superficie de hepatitis B
HVB	Virus de la hepatitis B
IC	Intervalo de confianza
IMC	Indice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
LES	Lupus eritematoso sistémico
OR	Odds Ratio

RESUMEN

TITULO: FACTORES ASOCIADOS CON LA RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON HEMODIALISIS CRÓNICA.

Martínez SF, Martínez JA, Gamarra G.

PALABRAS CLAVES: Vacunación, IRC, HVB, Hemodiálisis y Anti-HBs.

OBJETIVO: Establecer la proporción de títulos no protectores de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis B (Anti-HBs) posterior a la vacunación de pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y establecer cuales son los factores asociados a respuestas no seroprotectoras de anticuerpos.

DISEÑO: Estudio retrospectivo de casos y controles.

LUGAR: Unidades renales de Fresenius Medical Care. Bucaramanga, Santander(Colombia).

POBLACIÓN: Pacientes de ambos géneros, mayores de 12 años de edad con Insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, quienes completaron vacunación contra hepatitis viral B con cuatro dosis dobles intramusculares en región deltoidea siguiendo el esquema en meses (0,1,2,8) con posterior medición del nivel sérico de Anti-HBs al mes diez, recolectados entre enero 1 de 2001 y junio 30 de 2005.

METODOLOGÍA: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían completado el esquema de vacunación, aplicándoles a cada una de ellas un instrumento previamente diseñado para tal fin, en el cual la información se obtenía de la evaluación inicial por nefrología y los análisis de laboratorio correspondían en su totalidad a los exámenes séricos tomados previamente al inicio del esquema de vacunación, excepto la medición de Anti-HBs que se practico a los dos meses de terminado el esquema de vacunación. Los pacientes fueron clasificados teniendo en cuenta el título obtenido de Anti-HBs posvacunación en respondedores y no-respondedores, según el nivel sérico fuera $\geq$ o $<$ de 10 UI/L, respectivamente. Con los datos obtenidos se elaboró la base de datos en EXCEL para su posterior análisis en STATA 5.

RESULTADOS: Se revisaron 223 historias clínicas que cumplían los criterios de inclusión de las cuales 205 fueron incluidas dentro del estudio, las restantes 18 (8%) se perdieron por: retiro voluntario del paciente de diálisis, muerte y/o traslado a otra unidad renal antes de terminar el esquema de vacunación. En la población estudiada el número de pacientes no-respondedores fue 71 (34,6%). La principal causa de falla renal fue la nefropatía diabética (43,9%). Pertenecían al género masculino el 56% de los pacientes, el promedio de edad fue de 51 ± 15 años, y recibieron transfusión de glóbulos rojos antes de iniciar el esquema de vacunación el 27,3% de los pacientes. En el análisis bivariado se encontró lo siguiente, hemoglobina: 110 pacientes (53,7%) tenían niveles menores a 10 g/dL y de ellos 46 fueron no-respondedores (64,8%. $P=0,02$), albúmina sérica: 67 pacientes (32,7%) tenían niveles menores a 3,5 g/dL y de ellos 42 fueron no-respondedores (59,1%. $P=0,000$), globulina sérica: 28 pacientes (13,7%) tenían niveles menores a 2,5 g/dL y de ellos 22 fueron no-respondedores (30,9%. $P=0,000$), nitrógeno ureico: 46 pacientes (22,4%) tenían niveles mayores a 100 mg/dL y de ellos 26 fueron no-respondedores (36,65%. $P=0,000$), creatinina sérica: 45 pacientes (22%) tenían niveles mayores a 10 mg/dL y de ellos 23 fueron no-respondedores (33,4%. $P=0,009$), glucemia: 55 pacientes (26,8%) tenían niveles mayores a 126 mg/dL y de ellos 25 fueron no-

respondedores (29,6%. $P=0,049$), ácido úrico: 13 pacientes (6%) tenían niveles mayores a 10 mg/dL y de ellos 8 fueron no-respondedores (11,3%. $P=0,035$), ácido fólico: 76 pacientes (37%) tenían niveles mayores a 10 ng/mL y de ellos 35 fueron no-respondedores (49,3%. $P=,008$), fosfatasa alcalina: 115 pacientes (56,1%) tenían niveles mayores a 200 U/L y de ellos 32 fueron no-respondedores (45%. $P=0,0236$). Posteriormente se realizó el análisis multivariado en busca de verdaderas asociaciones con pacientes no-respondedores encontrando que las variables con significancia estadística son: albúmina sérica $< 3,5$ g/dL (OR: 4,48; IC95%: 2,17 - 9,23), globulina sérica $< 2,5$ g/dL (OR:5,77; IC95%: 1,95 - 17,10), creatinina sérica ≥ 10 mg/dL (OR:2,87; IC95%: 1,34 - 6,13) y ácido fólico ≥ 10 ng/mL (OR:2,35; IC95%: 1,17 - 4,70).

CONCLUSIONES: El 34,6% de los pacientes lograron respuestas deficientes no seroprotectoras de Anti-HBs posterior a la vacunación contra HVB. Los factores estadísticamente significativos asociados a pacientes no-respondedores fueron albúmina sérica $< 3,5$ g/dL, globulina sérica $< 2,5$ g/dL, creatinina sérica ≥ 10 mg/dL y ácido fólico ≥ 10 ng/mL.

ABSTRACT

TITLE: RISK FACTORS ASSOCIATED WITH NON-RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS.

Martínez SF, Martínez JA, Gamarra G.

KEY WORDS: Vaccination, End-Stage Renal Disease (ESRD), HBV, Hemodialysis and Anti-HBs.

OBJECTIVE: To establish the proportion of non-protective titers of antibodies against the antigen of surface of the virus of hepatitis B (Anti-HBs) after the vaccination of patients with chronic renal failure in hemodialysis and to establish which are the associated factors to nonprotective answers of antibodies.

DESIGN: Case-controls study.

SETTING: Renal units of Fresenius Medical Care. Bucaramanga, Santander (Colombia).

PARTICIPANTS: Patients of both kinds, greater 12-year-old with chronic renal disease of any etiology, who completed vaccination against hepatitis B with four double dose intramuscular into the deltoid muscle at 0,1,2 and 8 months with subsequent measurement of the serum titers of Anti-HBs to month ten, collected between January 1 of 2001 and June 30 of 2005.

METHODOLOGY: The clinical histories of the patients were revised that had completed the plan of vaccination, applying them to each one of them an instrument previously designed for such end, in which the information was obtained of the initial evaluation by nephrology and the analyses of laboratory corresponded in its totality to the exams taken previously of start of the plan of vaccination, except the measurement of Anti-HBs that to the two months of finished the plan of vaccination. The patients were classified keeping in mind the title obtained of Anti-HBs post-vaccination in responders patients and nonresponders patients, according to the serum titers of Anti-HBs was $\geq$ or $<$ of 10 UI/L, respectively. With the data obtained devised the database in EXCEL for its subsequent analysis in STATA 5.

RESULTS: 223 clinical histories were revised that complied the criteria of inclusion of which 205 were included inside the study, the remainders 18 (8%) were lost for: voluntary retreat of the patient of dialysis, death and/or transfer to another renal unit before finishing the plan of vaccination. In the population studied the number of non-responsive patient was 71 (34,6%). The main cause of renal failure was the nephropathies diabetic (43,9%). They belonged al male kind the 56% of the patients, the average of age was of 51 ± 15 years, and they received transfusion of red corpuscles before initiating the plan of vaccination the 27,3% of the patients. In the analysis bivariate the following thing was found, hemoglobina: 110 patients (53,7%) had smaller levels to 10 g/dL and of them 46 were nonresponders (64,8%. $P=0,02$), serum albumin level: 67 patients (32,7%) had smaller levels to 3,5 g/dL and of them 42 were nonresponders (59,1%. $P=0,000$), serum globulin level: 28 patients (13,7%) had smaller levels to 2,5 g/dL and of them 22 were nonresponders (30,9%. $P=0,000$), ureic nitrogen: 46 patients (22,4%) had greater levels to 100 mg/dL and of them 26 were nonresponders (36,65%. $P=0,000$), serum creatinine level: 45 patients (22%) had greater levels to 10 mg/dL and of them 23 were nonresponders (33,4%. $P=0,009$), glycemia: 55 patients (26,8%) had greater levels to

126 mg/dL and of them 25 were nonresponders (29,6%. $P=0,049$), uric acid: 13 patients (6%) had greater levels to 10 mg/dL and of them 8 were nonresponders (11,3%. $P=0,035$), folic acid: 76 patients (37%) had greater levels to 10 ng/mL and of them 35 were nonresponders (49,3%. $P=0,008$), alcalin phosphatase: 115 patients (56,1%) had greater levels to 200 U/L and of them 32 were nonresponders (45%. $P=0,0236$). Subsequently was carry out analysis multivariate in search of true associations with nonresponders patients and was found that measurements with significance statistical are: serum albumin $< 3,5$ g/dL (OR: 4,48; IC95%: 2,17 - 9,23), serum globulin $< 2,5$ g/dL (OR:5,77; IC95%: 1,95 - 17,10), serum creatinine ≥ 10 mg/dL (OR:2,87; IC95%: 1,34 - 6,13) and folic acid ≥ 10 ng/mL (OR:2,35; IC95%: 1,17 - 4,70).

CONCLUSIONS: The 34,6% of the patients achieved titers nonprotective of Anti-HBs after the vaccination against HBV. The factors statistically significant associates to nonresponders patients were serum albumin $< 3,5$ g/dL and serum globulin $< 2,5$ g/dL; serum creatinine ≥ 10 mg/dL and folic acid ≥ 10 ng/mL.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La insuficiencia renal crónica es una enfermedad progresiva y en algún momento de la vida, los pacientes afectados pueden llegar al estadio final de enfermedad renal terminal donde para sobrevivir necesitaran iniciar un programa de terapia de reemplazo renal por lo cual se enfrentaran a los riesgos de adquirir enfermedades infecciosas potencialmente peligrosas para su desempeño en la comunidad y que eventualmente los convertiría en candidatos no aptos para recibir un transplante renal.

Dentro de dichas enfermedades infectocontagiosas encontramos en primer lugar, la hepatitis viral B, la cual es una enfermedad grave que afecta a aproximadamente 1.25 millones de personas en EEUU(1) y causa la muerte de 4000 a 5000 personas al año(1). La vía principal de adquisición del virus es el contacto con sangre y líquidos corporales de personas infectadas, razón por la cual las unidades renales donde se realizan procedimientos invasivos se convierten en un sitio de potencial peligro para la exposición al virus.

Las elevadas tasas de infección nosocomial reportadas por las unidades de hemodiálisis incentivaron la publicación de las guías sobre las medidas de control para hepatitis viral B en centros de diálisis en 1977(2), donde se enfatizo en la necesidad de la vacunación sistemática de todos los pacientes en cualquiera de las modalidades de terapia de reemplazo renal.

Desafortunadamente, los planes de vacunación convencional para hepatitis viral B no logran una seroconversión apropiada en términos de producción de anticuerpos protectores contra el antígeno de superficie del virus (Anti-HBs) en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) por lo cual la recomendación del Centro para el control de enfermedades de Atlanta (CDC) es doblar la dosis convencional para la vacunación de estos pacientes(1).

Lo expuesto es una razón de suficiente valor para sustentar la realización de estudios clínicos que permitan un acercamiento al entendimiento de este flagelo, obteniendo respuestas a interrogantes como: Que tipo de vacunación sé esta realizando?, Cuál es la tasa de obtención de anticuerpos protectores? y Que factores influyen en lograr títulos no protectores?.

Lo anterior con la finalidad de conocer la magnitud del problema en nuestra comunidad, evaluar la respuesta de nuestros pacientes a la vacunación para hepatitis viral B y generar hipótesis que puedan mejorar y optimizar estas respuestas.

La hipótesis nula que se pretende refutar en el presente estudio clínico es: Los pacientes con enfermedad renal crónica tratados con hemodiálisis crónica responden igual que la población general a la aplicación de la vacuna contra hepatitis viral B. La hipótesis alternativa es que los pacientes en hemodiálisis crónica tienen respuestas serológicas disminuidas a la vacunación.

2. MARCO TEORICO

El virus de la hepatitis B (HVB) es un miembro de la familia de los hepadnavirus de doble cadena de DNA y 42 nm de longitud(3) que presenta un tropismo específico por el hígado.

La hepatitis viral B es una de las mayores causas de hepatitis viral aguda y crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular de distribución mundial. Se calcula que aproximadamente 300 millones de personas están crónicamente infectadas por este virus(3), con una tasa de incidencia anual de hepatitis B en EEUU de 9.2 casos por 100000 habitantes(4).

La vía de transmisión del virus es a través del contacto con la sangre y los líquidos corporales de una persona infectada tales como relaciones sexuales, drogadicción endovenosa, accidentes de trabajo y el canal del parto(1).

Adicionalmente se han identificado poblaciones de alto riesgo para quienes la vacunación debería ser obligatoria entre ellos tenemos: personas con más de un compañero sexual en seis meses, homosexuales, drogadictos, personas que conviven con portador crónico de HVB, trabajadores de la salud y pacientes en hemodiálisis(1,5).

Basados en esta última recomendación se revisan en los párrafos siguientes los aspectos más relevantes sobre la vacunación para hepatitis B en pacientes con insuficiencia renal crónica.

El número de pacientes con enfermedad renal terminal tratados con terapia de hemodiálisis en EEUU ha aumentado en los últimos treinta años reportándose para 1999 más de 190000 pacientes en hemodiálisis y 60000 trabajadores en unidades renales(1) lo cual genera un gran número de personas en alto riesgo de contaminación con el HVB debido a que el proceso de hemodiálisis requiere de manipulación de accesos vasculares por tiempos prolongados.

En 1974 la incidencia de hepatitis viral B aguda en pacientes en terapia de hemodiálisis crónica en EEUU se estimaba en 6,2% lo cual motivo la

publicación de guías específicas para el control de hepatitis viral B en centros de diálisis en Noviembre de 1977(2) y cuya aplicación logro disminuir la incidencia al 1% en 1980 y al 0,06% en 1999(1). Dichas recomendaciones se resumen así:

1. La vacunación a todos los pacientes susceptibles, es decir, aquellos seronegativos para el antígeno de superficie de HVB (HBsAg) y para los médicos y personal paramédico que labore con estos pacientes.
2. Monitoreo mensual de HBsAg para pacientes seronegativos.
3. Monitoreo trimestral de Anticuerpos protectores contra HVB (Anti-HBs).
4. Asignación de máquinas específicas, aislamiento y personal exclusivo para la atención durante la hemodiálisis de pacientes seropositivos para HBsAg.
5. Educación sobre la forma de transmisión de la enfermedad para pacientes y trabajadores de la salud.

Posterior a la publicación de estas guías y su aplicación desde 1982 se ha reportado una marcada disminución en la prevalencia de infección nosocomial de hepatitis viral B alrededor del 90% en las unidades renales de Europa y Norte América, sin embargo la hepatitis viral B continua siendo un flagelo en Asia donde se reporto una prevalencia de HBsAg de 8 y 20% en pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis respectivamente(5,6,7). No se encontraron datos sobre la seroprevalencia en nuestro país.

Las estadísticas nacionales sobre la prevalencia de la enfermedad son escasas pero han permitido identificar algunas zonas geográficas de mayor frecuencia de la enfermedad entre ellas: La Sierra Nevada de Santa Marta, La Serranía del Perijá, El Magdalena medio, La Amazonia y el Uraba antioqueño(8).

Adicionalmente se ha logrado establecer que la hepatitis viral B afecta principalmente a adultos jóvenes, encontrándose que el 75% de los afectados se encuentran en el rango de edad entre los 13 y 39 años(3) y los grupos de mayor prevalencia son los trabajadores de la salud, homosexuales, drogadictos y los pacientes en hemodiálisis y hemofílicos(1,9).

Los datos obtenidos por el CDC han demostrado que los principales factores de riesgo para la adquisición de HVB en pacientes en hemodiálisis crónica son: la presencia de al menos un paciente infectado con HVB no aislado en su centro de hemodiálisis y una proporción de pacientes vacunados contra hepatitis viral B inferior al 50%(1).

Estas pueden ser las razones para explicar porque en países subdesarrollados la prevalencia de HBsAg continúe siendo alta, ya que los elevados costos que implican aislar un paciente seropositivo en la sala de hemodiálisis y la vacunación masiva de pacientes, médicos y personal paramédico limitan su aplicación en forma generalizada.

Adicionalmente es bien conocido que los pacientes inmunocompetentes infectados por HVB sufren en la mayoría de los casos de infecciones asintomáticas y autolimitadas con una tasa de mortalidad inferior al 1%, recuperando su estado de salud previo con formación de Anti-HBs protectores en el 94% de los casos, logrando eliminar el virus de su torrente sanguíneo en dos a tres meses(1,10).

Por el contrario en pacientes inmunocomprometidos, las infecciones por HVB resultan en infecciones crónicas con afectación principal a nivel hepático llevando en la tercera parte de los casos a enfermedad hepática crónica y la muerte en el 15-25% de los casos por cirrosis o cáncer hepático(1).

La infección por HVB en pacientes con IRC genera gran comorbilidad y mortalidad según los informes dados por diferentes grupos de transplante renal(6), en los cuales se demuestra que la positividad para HBsAg reduce la sobrevida después del transplante renal en 5 a 10 veces debido al incremento en la mortalidad a causa de enfermedad hepática(6,11,12) por lo cual todos los esfuerzos tendientes a disminuir la incidencia de infecciones nuevas por HVB en pacientes en diálisis tendrían gran impacto sobre la calidad de vida a corto, mediano y largo plazo.

La vacunación para HVB ha sido recomendada desde 1982(13) para pacientes en hemodiálisis y para el personal que los atiende. El CDC reportó que para 1999 se habían logrado vacunar el 55% de los pacientes y el 88% de los trabajadores de la salud que laboran en unidades renales en EEUU(1) con lo cual se redujo rápidamente la incidencia de infección por HVB en

pacientes con IRC, desafortunadamente las tasas de vacunación en otros países incluido Colombia se estiman que son inferiores(8).

Según datos publicados por el grupo de trasplante renal de Nueva Zelanda las respuestas protectoras en Anti-HBs definidas como títulos séricos mayores a 10 UI/L se lograron después de la vacunación con esquema de dosis doble en el 60% de los pacientes en diálisis peritoneal, 50% en hemodiálisis y 20% en transplantados renales(6).

Se encuentra controversia en la mejor ruta de administración de la vacuna entre las aplicaciones Intramusculares vs. Intradérmicas encontrándose que en voluntarios sanos la aplicación intradérmica logro ser efectiva en el 90% de los pacientes(14,15) aduciendo como posible explicación que la alta concentración subdérmica de células dendríticas y linfocitos T de memoria genera mejores respuestas inmunes a la vacuna(14).

Sin embargo la aplicación subdérmica no ha mostrado ser beneficioso en pacientes en hemodiálisis crónica(6) tanto así que las guías para la prevención de infecciones en pacientes en hemodiálisis publicadas en el

2001 no recomiendan las aplicaciones intradérmicas ni subcutáneas(9,14,15).

Las reacciones adversas a la vacunación son mínimas comparadas con los efectos positivos de la misma, las reportadas incluyen que en el 30 % de los casos se produce dolor y eritema en el sitio de aplicación que dura entre 24 a 48 horas y fiebre en 1/100 adultos(1) y en casos exóticos la presencia de reacción alérgica severa principalmente en niños (1).

En los pacientes inmunocompetentes la vacunación con tres dosis de 20 mcg cada una separadas entre sí por un intervalo de tiempo no inferior a cuatro semanas logra respuesta protectora en Anti-HBs en el 90-95% de los pacientes, siendo los mejores predictores de esta respuesta la edad, el tabaquismo, la obesidad y la inmunosupresión(1,16,17).

En cuanto a la edad, los datos publicados por Margolis y colaboradores en 1992 en pacientes sanos, reportaron que la proporción de respuestas seroprotectoras en Anti-HBs disminuyen progresivamente con la edad, obteniendo 84% de respuesta en mayores de 40 años y 75% en mayores de

60 años(10,16). La obesidad y el tabaquismo se han identificado como factores que intervienen negativamente en la respuesta de anticuerpos(16).

Se sabe que los pacientes con IRC tienen respuestas seroprotectoras disminuidas a la vacunación y por lo tanto las tasas de Anti-HBs logrados después de la vacunación con esquemas convencionales es inferior al 50% lo cual usualmente obedece a los defectos específicos que padecen los enfermos renales en las respuestas inmunes celulares y humorales(2,18,19):

1. Disminución en la función de los monocitos.
2. Reducción en la proliferación de células T.
3. Alteración en las células presentadoras de antígenos.
4. Insuficiente producción de interleucinas, especialmente IL-2.

Los pacientes con IRC en hemodiálisis crónica debido al estado de inmunosupresión mixta que poseen presentan menores proporciones de

desarrollo de respuestas protectoras de anticuerpos contra el HVB, sin embargo en algunos estudios(12,15,20) se ha encontrado títulos mayores de anticuerpos cuando la vacunación se realizo con el paciente en IRC antes de iniciar la terapia de diálisis. Adicionalmente se demostró que la proporción de respuesta protectora a la vacuna se logra en más pacientes cuando esta se aplico a personas con niveles séricos de creatinina inferiores a 4 mg/dL (86 vs 37%)(1).

Desde que la vacuna se encuentra disponible para uso en humanos no se han reportado casos de pacientes infectados por HVB después de haber sido vacunados siempre y cuando mantengan niveles séricos de Anti-HBs superiores a 10 UI/L, es decir personas respondedoras, durante el seguimiento serológico(1).

Las personas no-respondedoras, es decir quienes logran títulos de Anti-HBs inferiores a 10 UI/L después de la vacunación, pueden lograr títulos protectores con una dosis adicional en 25-50% de los casos y hasta el 75% con tres dosis adicionales(21), en pacientes inmunocompetentes. Para personas no-respondedoras después de 6 dosis de la vacuna no existen datos que dosis adicionales induzcan una respuesta de anticuerpos(21).

En los pacientes no-respondedores en hemodiálisis crónica la revacunación, es decir la aplicación de nuevo esquema de vacunación y no solo de refuerzo, mejora a un 64% las proporciones de pacientes con títulos seroprotectores de anticuerpos(22,23).

Para pacientes respondedores en hemodiálisis, la protección que se logra con la vacunación solamente se mantiene mientras los títulos de Anti-HBs se encuentren superiores a 10 UI/L(24) por lo cual se recomienda que estos niveles séricos sean verificados semestralmente posterior a la vacunación(1), aplicándose un refuerzo de 40 mcg de vacuna cuando los títulos de anticuerpos sean inferiores a los requeridos(24). (Tabla 1).

TABLA 1. ESQUEMA DE VACUNACION PARA HEPATITIS VIRAL B DE PACIENTES EN HEMODIALISIS CRONICA.

VACUNACIÓN PARA HEPATITIS VIRAL B.
a. Vacunar a todo paciente con IRC en cualquier modalidad de terapia de reemplazo renal.
b. Aplicar cuatro dosis dobles intramusculares a nivel deltoideo de la vacuna de 10 a 40 ug en cada sesión con intervalos de 4 a 8 semanas.
c. Verificar la respuesta de Anti-HBs 4 a 8 semanas después de la última dosis.
1. Si, Anti-HBs son menores a 10 UI/L, revacunación con tres dosis adicionales y verificar nuevamente anticuerpos.
2. Si, Anti-HBs son mayores a 10 UI/L considerar al paciente

Inmunizado y repetir los anticuerpos en seis meses.
d. Aplicar un refuerzo adicional siempre que demuestre que Anti-HBs se encuentren por debajo de 10 UI/L durante el seguimiento.

Las presentaciones disponibles de la vacuna en nuestro país son fabricadas por técnicas recombinantes y son las siguientes: RECOMBIVAX HB de laboratorios Merck con dos presentaciones de 10 y 40 ug de HBsAg/ml y ENGERIX-B de laboratorios Smith-Kline-Beecham que contiene 20 ug/ml(24). (Tabla 2).

TABLA 2. DOSIS E INTERVALOS RECOMENDADOS DE LAS VACUNAS.

VACUNA	RECOMBIVAX HB			ENGERIX-B		
GRUPO	DOSIS	VOL.	INTERVALO	DOSIS	VOL.	INTERVALO
Prediálisis	10 ug	1.0 ml	0,1,6 mes	20 ug	1.0 ml	0,1,6 mes
Diálisis	40 ug	1.0 ml	0,1,6 mes	40 ug	2.0 ml	0,1,2,6 mes
Personal*	10 ug	1.0 ml	0,1,6 mes	20 ug	1.0 ml	0,1,6 mes

*Personal se refiere a las dosis recomendadas para los trabajadores de la unidad renal.

Todas las dosis deben ser administradas por vía intramuscular en el deltoides.

Todo lo anteriormente expuesto permite comprender la importancia de prevenir la contaminación por el HVB de los pacientes con insuficiencia renal crónica ya que esta enfermedad conlleva un aumento en la morbilidad para el paciente y alto riesgo para otros pacientes y para el personal médico

y paramédico que labora en las unidades renales, por lo cual es de nuestro interés evaluar el esquema de vacunación para HVB y su efectividad en nuestros pacientes que nos permita conocer la realidad del problema.

3. JUSTIFICACION E IMPACTO

El hecho que la infección por HVB permanezca como un problema mayor en los países en vía de desarrollo, encontrándose reportes en la literatura de prevalencias tan altas como 8–20% en Asia(6) hacen que los trabajos clínicos de investigación en esta área sean de alta aplicación comunitaria y por lo tanto de gran impacto en los programas de salud pública locales.

El presente estudio clínico es importante realizarlo ya que como es bien sabido la hepatitis viral B es una enfermedad de alta transmisibilidad y adquisición por trabajadores y pacientes de lugares donde se manipulen secreciones y líquidos corporales, como las unidades renales.

La principal medida de protección contra la hepatitis viral B después de la bioprotección es la vacunación contra el HVB(25). Sin embargo los trabajos realizados advierten que a pesar de recibir un apropiado esquema de vacunación el 50% de los pacientes con insuficiencia renal crónica que se encuentren en hemodiálisis crónica no desarrollan inmunidad protectora

contra HVB(1) y por lo tanto continúan siendo una población susceptible, con el agravante de la falsa sensación de seguridad por haber sido vacunados.

El presente trabajo busca identificar la proporción de pacientes con IRC, que se encuentren en hemodiálisis crónica, quienes después de recibir un esquema completo de vacunación contra HVB no logren títulos seroprotectores de Anti-HBs; conocer sus características demográficas, comorbilidades y condición clínica previa a la vacunación.

Esto con el fin de determinar si existen factores asociados a ser no-respondedor a la vacuna; los cuales pudieran ser potencialmente modificables en busca de mejores niveles de Anti-HBs posvacunación.

Con mejores tasas de anticuerpos seroprotectores contra el HVB, se disminuye el riesgo de adquirir la enfermedad; pues no se han reportado casos de hepatitis viral B en pacientes vacunados con Anti-HBs mayores a 10 UI/L (1), lo cual genera una medida de gran impacto en los pacientes de las unidades renales donde la posibilidad de adquirir la infección sigue siendo alta (1,2,12).

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer los factores asociados a niveles séricos deficientes de Anti-HBs posvacunación (< 10 UI/L) en pacientes con enfermedad renal terminal en terapia de hemodiálisis crónica quienes hayan sido vacunados contra hepatitis viral B.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la proporción de pacientes con títulos no protectores de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de hepatitis viral B (Anti-HBs) posterior a la vacunación de pacientes con Insuficiencia renal crónica.
- Establecer el esquema de vacunación contra HVB utilizado en la población sujeto del estudio.

- Establecer si existe relación entre las variables demográficas y la producción de niveles séricos no protectores de Anti-HBs.
- Establecer si existe relación entre la causa y comorbilidades asociadas a la falla renal y la producción de niveles séricos no protectores de Anti-HBs.
- Establecer si existe relación entre haber recibido transfusión de glóbulos rojos antes de la vacunación y la producción de niveles séricos no protectores de Anti-HBs.
- Establecer si existe relación entre los resultados de los exámenes de laboratorio practicados antes del inicio de la vacunación y la producción de niveles séricos no protectores de Anti-HBs.

5. METODOLOGIA

5.1 DISEÑO

Estudio retrospectivo, de casos y controles.

5.2 POBLACION A ESTUDIO

Pacientes de ambos géneros, mayores de 12 años de edad con insuficiencia renal crónica de cualquier etiología en terapia de hemodiálisis, quienes completaron el esquema de vacunación contra hepatitis viral B con cuatro dosis dobles intramusculares en región deltoidea recolectados entre enero 1 de 2001 y junio 30 de 2005 en las unidades renales de Fresenius Medical Care de Bucaramanga.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de ambos géneros mayores de 12 años de edad.

- Pacientes con diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica atendidos en las unidades renales de Fresenius Medical Care.
- Pacientes en terapia de hemodiálisis crónica.
- Pacientes quienes hayan completado el esquema de vacunación de cuatro dosis dobles contra hepatitis viral B.
- Medición cuantitativa de Anti-HBs al terminar el esquema de vacunación.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con ausencia de los análisis de laboratorio requeridos tomados antes del inicio de la vacunación.
- Pacientes con niveles séricos de Anti-HBs superiores a 10 UI/L antes del inicio de la vacunación.
- Pacientes con antígeno de superficie del HVB (HBsAg) positivo antes del inicio de la vacunación.

5.5 DEFINICION DE CASO

Los casos en este estudio corresponden a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y tengan un nivel sérico de Anti-HBs menor 10 UI/L posterior a la vacunación, es decir sean no-respondedores.

5.6 DEFINICION DE CONTROL

Los controles en este estudio corresponden a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, exclusión y tengan un nivel sérico de Anti-HBs mayor o igual a 10 UI/L posterior a la vacunación, es decir sean respondedores.

5.7 VARIABLES

5.7.1 Identificación

Se registro en este ítem el número de historia clínica, la edad en años del paciente, el género en masculino y femenino, y la procedencia del paciente especificando el municipio de procedencia y clasificándolo en urbano y rural.

5.7.2 Comorbilidad

Se registraron todas las patologías asociadas identificadas en el paciente que se encontraran consignadas en la historia clínica de ingreso. Posteriormente fueron agrupadas en falla cardiaca, hipertensión arterial, diabetes mellitus, neoplasias, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades.

5.7.3 Etiología

Se registro la causa de la enfermedad renal terminal en los siguientes grupos: nefropatía diabética, nefroesclerosis hipertensiva, glomerulopatía, nefropatía hereditaria, nefropatía obstructiva e indeterminada.

5.7.4 Transfusiones

Se registro la hemotransfusión de glóbulos rojos empaquetados y el número de unidades correspondientes, teniendo en cuenta que se hubieran transfundido antes del inicio de la vacunación.

5.7.5 Índice de masa corporal (IMC)

Se registro el peso en kilogramos y la talla en metros medidos antes del inicio de la vacunación. Luego se calculó el IMC con la fórmula de $\text{peso}/(\text{talla})^2$.

5.7.6 Esquema

Se registro el tipo de esquema de vacunación aplicado a cada paciente registrando la dosis, vía y lugar de administración, y el intervalo de tiempo en meses entre cada aplicación.

5.7.7 Anti-HBs

Se registro el nivel sérico cuantitativo en UI/L de los anticuerpos contra el antígeno de superficie de HVB obtenidos a las ocho semanas de la última dosis de vacuna. La técnica de laboratorio utilizada para su cuantificación fue la electroquimioluminiscencia de laboratorios ROCHE.

5.7.8 Paraclínicos

Se registraron los resultados de los análisis de laboratorio que hubieran sido tomados antes de iniciar la vacunación. Específicamente se registraron

los siguientes: concentración sérica de hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), glucemia al azar (mg/dL), concentración sérica de creatinina (mg/dL), concentración sérica de nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL), concentración sérica de albúmina (g/dL), concentración sérica de globulina (mg/dL), concentración sérica de colesterol total (mg/dL), concentración sérica de triglicéridos (mg/dL), concentración sérica de ácido úrico (mg/dL), transaminasas (U/L), fosfatasa alcalina (U/L), sideremia (ng/dL), concentración sérica de ferritina (ng/mL), concentración sérica de transferrina (ng/dL), porcentaje de saturación de transferrina (%), concentración sérica de ácido fólico (ng/mL), concentración sérica de vitamina B12 (ng/mL).

No se incluyó en el estudio la depuración de creatinina como variable, pues el estudio tiene como población aquellos pacientes con enfermedad renal terminal con indicación para inicio de hemodiálisis crónica en los cuales la depuración de creatinina se encuentra usualmente inferior a 10 mL/minuto. Por lo tanto no fue incluido ningún paciente en fase de prediálisis.

No se cuenta en el presente estudio con los marcadores serológicos que se evalúan antes del inicio de diálisis, tales como: PPD, HVC, VRDL, HIV, CHAGATEST.

5.8 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó el tamaño de la muestra necesario para obtener un poder del 80% aceptando un error alfa de 0,05 con un riesgo relativo de dos (2) y una metodología de dos controles por cada caso. Se obtuvo como resultado un requerimiento de 112 casos.

6. PROCEDIMIENTO

6.1 RECOLECCION DE LOS DATOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes con insuficiencia renal crónica de cualquier etiología que requirieran terapia de hemodiálisis crónica y hubieran terminado con el esquema de vacunación contra el HVB con posterior medición de Anti-HBs, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión predeterminados. A las historias seleccionadas se les aplicó una encuesta con el instrumento diseñado para tal fin (anexo).

Para obtener la información requerida se consultó la historia clínica en los siguientes apartados: la evaluación inicial por nefrología y los paraclínicos tomados al primer mes de ingresado el paciente a la unidad renal, asegurándose que fueran obtenidos antes del inicio de la vacunación.

A los dos meses de finalizar el esquema de vacunación se verificaban la presencia de títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de HVB

y según los niveles séricos alcanzados se clasificaron los pacientes en respondedores (≥ 10 UI/L) y no–respondedores (< 10 UI/L).

Puesto que entre el inicio del esquema de vacunación y la medición de los Anti-HBs (variable desenlace del estudio) había un intervalo de tiempo de 10 meses, los últimos pacientes incluidos son aquellos que iniciaron la vacunación en agosto de 2004.

Una vez clasificado el paciente, se terminaba su participación en el estudio y con la información recolectada se creó la base de datos en EXCEL.

7. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó descripción de frecuencias de las principales características de la población utilizando promedios y desviación standard para el caso de variables continuas y porcentajes en el caso de variables nominales.

Para buscar asociaciones entre las diferentes variables descritas previamente y la variable desenlace (Anti-HBs), inicialmente se realizó un análisis bivariado utilizando como prueba estadística chi-cuadrado.

A continuación se realizó el análisis multivariado y de regresión logística de las asociaciones que fueron estadísticamente significativas, con el paquete estadístico STATA 5.0, con la finalidad de buscar asociación entre las diferentes variables y ser no-respondedor a la vacunación, para lo cual se calculo el riesgo relativo indirecto (OR), el nivel de significancia con un valor de p menor a 0,05 y los intervalos de confianza del 95%.

8. ASPECTOS ETICOS

De acuerdo a la legislación vigente contenida en la resolución 08430 de 1993 del ministerio de la protección social de Colombia, el presente estudio es catalogado como una investigación sin riesgo por lo cual no se solicitó consentimiento informado escrito; sin embargo la privacidad y confidencialidad del paciente y su historia clínica fueron preservados.

9. RESULTADOS

Entre enero 30 del 2003 y julio 30 de 2005 se revisaron 223 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión, Se obtuvo información completa de 205 pacientes, los restantes 18 (8%) se excluyeron pues no se contaba con la medición de Anti-HBs posvacunación por distintos motivos (Tabla 3).

ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO.

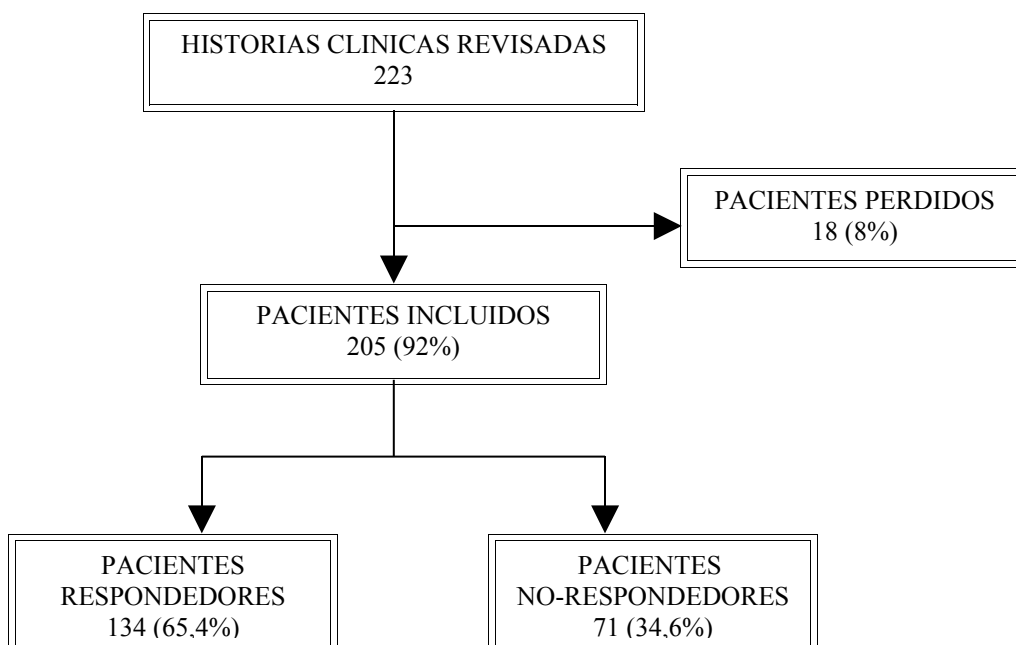


TABLA 3. CAUSAS DE PERDIDAS DE PACIENTES.

CAUSA	PACIENTES
Fallecimiento.	5
Traslado a otra unidad renal.	8
Retiro voluntario de diálisis.	1
Cambio a diálisis peritoneal.	4
TOTAL	18

*Todos estos pacientes no terminaron el esquema de vacunación y por lo tanto no se realizaron la medición de Anti-HBs posvacunación.

9.1 CARACTERISITICAS GENERALES DE LA POBLACION

Los pacientes incluidos tenían un promedio de edad de 51 ± 15 años, pertenecían al género masculino el 56%, con un IMC promedio de $22,8 \pm 3,63$ sin diferencia entre el género femenino y masculino ($21,3$ y $22,6$ respectivamente); peso promedio de $59 \pm 10,9$ Kg y talla de $1,61 \pm 0,9$ mts, y el 88,8% de ellos procedían de áreas urbanas cercanas al área metropolitana de Bucaramanga (Tabla 4).

La principal causa de insuficiencia renal crónica en la población estudiada fue la nefropatía diabética (43,9%) (Tabla 5), las comorbilidades más

frecuentemente asociadas fueron hipertensión arterial (74,6%), diabetes mellitus (43,9%) y otras patologías (38%). En esta última se incluían enfermedades como: hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad coronaria, prostatismo, anemia, síndrome nefrótico, riñones poliquísticos y, desnutrición (Tabla 6). Recibieron transfusiones de glóbulos rojos empacados antes del inicio del esquema de vacunación empacados el 27% de los pacientes.

TABLA 4. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES.

PROCEDENCIA	PACIENTES	PORCENTAJE(%)
Bucaramanga	121	59
Floridablanca	21	10,2
Girón	21	10,2
Piedecuesta	10	4,9
Lebrija	9	4,5
Barrancabermeja	5	2,4
San Gil	5	2,4
Socorro	3	1,5
Rionegro	3	1,5
Otros	7	3,4
TOTAL	205	100

TABLA 5. ETIOLOGIA DE LA FALLA RENAL.

ETIOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE(%)
Nefropatía diabética	90	43,9
Indeterminada	46	22,47

Nefroesclerosis hipertensiva	36	17,5
Glomerulopatías	19	9,27
Nefropatía obstructiva	11	5,37
Nefropatías hereditarias	3	1,49
TOTAL	205	100

TABLA 6. COMORBILIDADES ASOCIADAS.

PATOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE(%)
Hipertensión arterial	153	74,6
Diabetes mellitus	90	43,9
Falla cardíaca	26	12,7
Otra patología	78	38
Neoplasia	5	2,44
LES	4	1,95

La vacuna para HVB utilizada fue ENGERIX-B de laboratorios Smith-Kline-Beecham que contiene 20 ug/ml de HBsAg. Todos los pacientes recibieron cuatro dosis dobles, es decir 40 ug por aplicación, por vía intramuscular.

El intervalo de tiempo entre cada aplicación fue de cuatro semanas para las primeras tres dosis y un refuerzo a los seis meses, es decir se utilizó un esquema en meses de 0,1,2,8 en todos los pacientes.

El promedio de anticuerpos contra el HBsAg (Anti-HBs) obtenido después del esquema de vacunación mencionado fue de 172 ± 235 UI/L con valores desde cero hasta mil unidades. Al clasificar los pacientes según los niveles de Anti-HBs se obtuvo que el 65,4% correspondieron a pacientes respondedores y el 34,6% a pacientes no-respondedores.

Los promedios y desviaciones standard de las mediciones de los laboratorios practicados a los pacientes antes del inicio de la vacunación son descritos en la siguiente tabla (Tabla 7).

TABLA 7. PROMEDIOS DE LOS ANALISIS DE LABORTORIO

PARAMETRO	PROMEDIO	DESVIACION STANDARD(±)
Hemoglobina (g/dL)	9,86	5,9
Hematocrito (%)	28,5	6,4
Glucemia al azar (mg/dL)	118	66,9
Creatinina sérica (mg/dL)	8	2,9
Nitrógeno ureico sanguíneo (mg/dL)	82	27,5
Albúmina sérica (g/dL)	3,6	0,75
Globulina sérica (g/dL)	3,2	0,69
Colesterol total sérico (mg/dL)	199	52,1

Triglicéridos séricos (mg/Dl)	144	68,35
Acido úrico (mg/dL)	8,8	3,5
Aspartato aminotransferasa (ASAT) (U/L)	14,5	8,11
Alanino aminotransferasa (ALAT) (U/L)	10,5	13
Fosfatasa alcalina (U/L)	267	304
Sideremia (ng/dL)	75	34,1
Ferritina (ng/mL)	359	282
Tranferrina (ng/dL)	237	87,3
Saturación de Tranferrina (%)	31,4	14,1
Acido fólico (ng/mL)	9	6,6
Vitamina B12 (ng/mL)	633,5	399

Una vez clasificados los pacientes basándose en la respuesta sérica de Anti-HBs y conocidas las frecuencias, promedios y proporciones de cada una de las variables se expone en forma resumida y estratificada la información obtenida, con la finalidad de ofrecer una más clara comparación de los dos grupos de pacientes objetos de este estudio (Tabla 8).

TABLA 8. DESCRIPCION DE LAS CARACTERISITICAS GENERALES DE PACIENTES RESPONDEDORES Y NO-RESPONDEDORES.

VARIABLE	RESPONDEDORES		NO-RESPONDEDORES	
	PROMEDIO	DS	PROMEDIO	DS
ANTI-HBS (UI/L)	≥ 10	-	< 10	-
PACIENTES (n)	134	-	71	-
FEMENINO	58	43,3%	32	45,1%
MASCULINO	76	56,7%	39	54,9%
EDAD (años)	49,8	16	53,9	14,7
PESO (Kg)	58,9	10,7	59,9	11,5
TALLA (mts)	1,62	0,88	1,60	0,93
HEMOGLOBINA (g/dL)	10,27	7,14	9,07	2,04
HEMATOCRITO (%)	29	6,2	27	6,6
GLUCEMIA (mg/dL)	111	56,8	132	81,4
CREATININA (mg/dL)	7,86	2,79	8,52	3,08

BUN (mg/dL)	78,3	21,7	90,81	34,7
ALBUMINA (g/dL)	3,84	0,57	3,15	0,82
GLOBULINA (g/dL)	3,44	0,55	2,81	0,76
FERRITINA (ng/mL)	362,2	291,1	354,7	267,5
ACIDO FOLICO (ng/mL)	8,4	6,5	10,2	6,7

9.2 FACTORES ASOCIADOS A PACIENTES NO-RESPONDEDORES

Con la finalidad de dar respuesta al objetivo principal del estudio, se procedió a la realización de la fase analítica de los datos en busca de las asociaciones que se presentaran entre las distintas variables medidas y la variable desenlace (Anti-HBs posvacunación).

9.2.1 Análisis bivariado

En esta fase se procedió a dicotomizar todas las variables continuas para luego compararlas con la formación de títulos de anticuerpos no seroprotectores contra HVB (Tablas 9,10).

TABLA 9. RIESGO NO AJUSTADO DE RESPUESTA A LA VACUNA Y VARIABLES DEMOGRAFICAS.

VARIABLE	RESPONDEDORES	NO- RESPONDEDORES	P
PACIENTES (n)	134	71	-
GENERO			
Femenino	58(43,3%)	32(45,07%)	0,8
Masculino	76(56,7%)	39(54,9%)	0,8
IMC (< 20)	31(23%)	15(21%)	0,7430
EDAD (≥ 60 años)	26(19,4%)	15(21,1%)	0,6770
ETIOLOGIA			
Nefropatía diabética	56(41,8%)	34(47,9%)	0,4908
Nefropatía hipertensiva	27(20,1%)	8(11,3%)	0,1576
Glomerulopatía	11(8%)	8(11,3%)	0,6416
Nefropatía obstructiva	4(2,98%)	7(9,86%)	0,0796
COMORBILIDADES			
Falla cardiaca	19(14,2%)	7(9,86%)	0,5068
Neoplasia	1(0,75%)	4(5,6%)	0,0924
LES	1(0,75%)	3(4,2%)	0,2368
TRANSFUSIONES	31(23,1%)	25(35,2%)	0,065

TABLA 10. RIESGO NO AJUSTADO DE RESPUESTA A LA VACUNA Y ANALISIS DE LABORATORIO.

VARIABLE	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	P
DICOTOMIZADA			
PACIENTES (n)	134	71	-
HEMOGLOBINA	64(47,8%)	46(64,8%)	0,020

(< 10 g/dL)			
GLUCEMIA AZAR (≥ 126 mg/dL)	30(22,4%)	25(35,2%)	0,049
CREATININA SERICA (≥ 10 mg/dL)	22(16,4%)	23(32,4%)	0,009
BUN (≥ 100 mg/dL)	20(14,9%)	26(36,6%)	0,000
ALBUMINA SERICA ($< 3,5$ mg/dL)	25(18,7%)	42(59,1%)	0,000
GLOBULINA SERICA ($< 2,5$ mg/dL)	6(4,48%)	22(31%)	0,000
COLESTEROL TOTAL SERICO (≥ 200 mg/dL)	61(45,5%)	32(45%)	0,931
TRIGLICERIDO SERICO (≥ 150 mg/dL)	45(33,6%)	28(39,4%)	0,4967
ACIDO URICO (≥ 10 mg/dL)	5(3,7%)	8(11,3%)	0,035
FOSFATASA ALCALINA (≥ 200 U/L)	83(61,9%)	32(45,1%)	0,0236
FERRITINA SERICA (≥ 100 ng/mL)	116(86,6%)	61(85,9%)	0,9327
ACIDO FOLICO (≥ 10 ng/mL)	41(30,6%)	35(49,3%)	0,008

9.2.2 Análisis multivariado

Aquellas variables que en el análisis bivariado mostraron significancia estadística con $p < 0,05$ fueron sometidas al análisis multivariado y de regresión logística con el objetivo de encontrar las verdaderas variables asociadas a los títulos no seroprotectores de Anti-HBs. Las variables tenidas

en cuenta fueron: género, comorbilidad, transfusiones, hemoglobina, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, glucemia, albúmina, globulina, ácido úrico y ácido fólico (Tabla 11).

TABLA 11. RIESGO RELATIVO INDIRECTO AJUSTADO DE AUSENCIA DE RESPUESTA A LA VACUNA CONTRA HVB.

PARAMETRO	ODDS RATIO (OR)	INTERVALO DE CONFIANZA(IC 95%)
CREATININA SERICA (≥ 10 mg/dL)	2,87	1,34 – 6,13
ALBUMINA SERICA ($< 3,5$ g/dL)	4,48	2,17 – 9,23
GLOBULINA SERICA ($< 2,5$ mg/dL)	5,77	1,95 – 17,10
ACIDO FOLICO (≥ 10 ng/mL)	2,35	1,17 – 4,70

10. DISCUSION

Las infecciones crónicas son responsables de la morbimortalidad de pacientes en diálisis crónica, las cuales pueden ocurrir aun en fase de prediálisis y posiblemente son de origen nosocomial; de ahí que el control de

las infecciones en las unidades renales sea de gran importancia. La infección por HVB ha disminuido su incidencia y prevalencia en forma paulatina desde 1970 cuando se introdujeron en las unidades de diálisis las normas de bioseguridad y la vacunación masiva para pacientes y el personal que allí labora(25).

La enfermedad hepática aguda y crónica es una importante causa de morbilidad en pacientes en hemodiálisis. La hepatitis viral B es uno de los más importantes factores implicados, encontrándose que el riesgo de desarrollar enfermedad hepática crónica después de la infección por HVB en estos pacientes es del 3-10%(26).

El uso de eritropoyetina ha llevado a una marcada disminución en la necesidad de transfusiones y uso de productos sanguíneos en los pacientes con enfermedad renal crónica y así una reducción en el riesgo de hepatitis viral B. A pesar de ello la enfermedad renal terminal en terapia de hemodiálisis permanece como un grupo de alto riesgo para contraer el HVB(10).

Resultados de estudios anteriores reportaron que la tasa de seroconversión protectora después de la vacunación contra hepatitis B en pacientes con IRC eran del 50-80%(7,17), lo cual es muy inferior a la seroconversión obtenida cuando se vacunan personas con función renal normal pues en ellos se alcanzan tasas mayores al 90%(1).

Para prevenir la infección por HVB, se ha recomendado la vacunación tanto para pacientes sanos como para aquellos con enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

Sin embargo la mayoría de los pacientes con IRC en diálisis se encuentran inmunosuprimidos y con frecuencia muestran menores respuestas apropiadas a la vacunación, comparados con personas sanas, en la producción de Anti-HBs(27).

Varios autores han discutido sobre la causa de las respuestas subóptimas a la vacunación de los pacientes en diálisis; Egea y colaboradores, demostraron que existe una inapropiada presentación del HBsAg por las células presentadoras de antígenos a los linfocitos T en estos pacientes(28),

Dumann y colaboradores, encontraron que los pacientes no-respondedores presentan una disminución en la producción de interleucina-2(29).

Ozdemir y colaboradores, en un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal terminal candidatos a transplante examinó si los factores genéticos afectan la respuesta a la vacuna contra HVB; evaluando la frecuencia de los HLA tipo I y II. Encontró que el alelo A3 es más frecuentemente encontrado en los pacientes respondedores ($p=0,02$) comparados con los pacientes no-respondedores(12).

Con el objetivo de lograr una mejor respuesta a la vacunación para hepatitis viral B en pacientes con enfermedad renal terminal muchos investigadores han recomendado la administración de dosis altas de 40 ug/dosis e intervalos mas cortos de la vacuna para HVB(27,30,31).

También se ha reportado que el uso intradérmico de la vacuna puede mejorar la respuesta a la misma(14,15,32,36), aunque la evidencia actual en pacientes en hemodiálisis es contradictoria y la recomendación del CDC es continuar aplicación intramuscular(1).

Para los pacientes en diálisis a quienes los títulos de Anti-HBs disminuyan por debajo de los niveles protectores se recomienda la aplicación de una dosis adicional de refuerzo pues la memoria inmunogénica de los linfocitos T se encuentra disminuida en estos pacientes(1).

En nuestro estudio se evaluaron pacientes con enfermedad renal terminal de todas las causas en terapia de hemodiálisis vacunados contra hepatitis B con el esquema recomendado por el CDC, excepto en que la cuarta dosis fue aplicada a los seis meses de la tercera y no de la primera, es decir 0,1,2,8 y no 0,1,2,6 como es lo usual(1).

Si bien el estudio es observacional y con recolección de los datos en forma retrospectiva se tienen como fortalezas que se obtuvo la información requerida en forma completa de todos los pacientes incluidos en él, una distribución homogénea entre los dos grupos de pacientes, respondedores y no-respondedores, en cuanto a características demográficas, antropométricos y clínicas (Tabla 8); que hicieron a los grupos comparables, y un número importante de pacientes con respecto a estudios similares(10,12,17,33) que permitieron encontrar asociaciones estadísticamente significativas entre las variables y la ausencia de

respuesta a la vacuna contra HVB a pesar de que no se logro recolectar la totalidad de los pacientes requeridos según el calculo de tamaño de la muestra.

Es de anotar que después de recolectar pacientes que terminaron su vacunación entre los años 2001,2002,2003,2004 y junio de 2005 aplicando estrictamente los criterios de inclusión y exclusión del estudio se logro incluir en el trabajo el 63% de los casos necesarios según el calculo inicial de tamaño de muestra. Dado que para poder completar la muestra requerida se necesitarían proporcionalmente dos y medio años adicionales, se decidió realizar el análisis estadístico con la muestra recolectada al 31 de junio de 2005.

La proporción de pacientes con respuestas protectoras después de la vacunación fue del 65,4% lo cual se encuentra dentro del rango de 50-80% usualmente informado para pacientes en hemodiálisis(7,17).

En nuestro estudio la edad no fue un determinante asociado a la ausencia de respuesta a la vacuna, no se encontró relación entre ningún grupo etáreo y las respuestas no seroprotectoras de anticuerpos. Esto contrasta con lo

usualmente reportado por otros investigadores(7,17,27); Yao-Lung y colaboradores en un estudio de 47 pacientes en hemodiálisis reportan una seroconversión del 78,7% después de cuatro dosis de 40 ug de Engerix-B influenciada solamente por la edad, concluyendo que pacientes ancianos mayores de 60 años tienen deficientes respuestas a la vacuna ($p=0,011$)(10).

Usualmente se reporta al género, obesidad, tabaquismo, infección por virus de hepatitis viral C, e inmunodeficiencia como los factores negativos que afectan la respuesta de anticuerpos posvacunación(7,27,34). En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa en la proporción de pacientes respondedores entre hombres y mujeres (66,1% vs 64,4% respectivamente) y el IMC promedio fue de $22,8 \pm 3,63$ por lo tanto no se contó con un número suficiente de personas obesas ($IMC > 30$) para encontrar diferencias en cuanto al peso y la respuesta a la vacuna. El tabaquismo y la hepatitis viral C no fueron evaluados en este estudio.

La literatura consultada reporta que los pacientes con IRC vacunados contra hepatitis viral B antes que la creatinina sérica supere los 4 mg/dL presentan mejores respuestas seroprotectoras de Anti-HBs(1). En nuestro estudio se

encontró que los pacientes con concentraciones séricas de creatinina mayores a 10 mg/dL tienen casi tres veces más posibilidad de tener títulos no protectores de Anti-HBs posvacunación.

A pesar del número reducido de pacientes, se muestra una tendencia en los pacientes con patología neoplásica o LES a presentar menores respuestas protectoras a la vacuna contra HVB lo cual pudiera estar en relación con la inmunosupresión que acompaña a estas enfermedades y a las medicaciones que reciben estos pacientes.

Se ha sugerido que el estado nutricional de los pacientes con falla renal en hemodiálisis afecta la respuesta inmune. Kara y colaboradores reportan en su estudio que el 87,5% de los pacientes con albúmina sérica menor de 3,5 g/dL presentaron respuestas inmunes deficientes(33); hallazgo que se correlaciona con lo encontrado en el presente estudio donde los pacientes con albúmina sérica menor a 3,5 g/dL y globulina sérica menor a 2,5 g/dL se asociaron significativamente a la ausencia de anticuerpos seroprotectores posvacunación ($p=0,000$), estimándose que son 4,5 y 5,8 veces más frecuentes las respuestas no seroprotectoras cuando la vacunación se inicia con estos niveles de proteínas séricas respectivamente.

En cuanto a la asociación entre los niveles séricos óptimos de ácido fólico mayores a 10 ng/mL y la ausencia de respuesta protectora a la vacunación no se encontraron resultados similares reportados en los estudios clínicos previos consultados(3,7,10,15,17). De hecho es una asociación desconcertante pues la inmunosupresión debida a freno medular es propia de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 que pueden llegar a generar pancitopenia en los casos severos de megaloblastosis. Esto nos lleva a la necesidad de estudios clínicos adicionales con el fin de aclarar si esta asociación es realmente cierta en el escenario clínico o solo una falsa asociación estadística.

11. CONCLUSIONES

- Los pacientes que lograron títulos no seroprotectores de anticuerpos contra el HBsAg del HVB menores a 10 UI/L posteriores a la vacunación fueron el 34,6 %.
- El esquema de vacunación utilizado corresponde a cuatro dosis dobles (40ug/mL) intramusculares en región deltoidea con intervalos de 4 semanas entre las primeras tres dosis y una dosis a los seis meses de la última.
- Los pacientes con menores concentraciones séricas de albúmina y globulina antes de iniciar la vacunación se asociaron a pacientes no-respondedores.

- Los pacientes con mayores concentraciones séricas de creatinina y ácido fólico antes de iniciar la vacunación se asociaron a pacientes no-respondedores.
- No se encontró asociación entre la etiología de la insuficiencia renal crónica y la producción de anticuerpos no seroprotectores contra el HVB después de la vacunación.
- En los pacientes mayores de 60 años no se encontraron diferencias en la producción de anticuerpos no seroprotectores contra el HVB después de la vacunación con respecto a los mas jóvenes.
- No se encontraron diferencias en la producción de anticuerpos no seroprotectores contra el HVB después de la vacunación entre hombres y mujeres.
- No se encontraron diferencias en la producción de anticuerpos no seroprotectores contra el HVB después de la vacunación y haber sido hemotransfundido antes de iniciar la vacunación.

- Los factores asociados a una respuesta deficiente de Anti-HBs posvacunación son creatinina sérica ≥ 10 mg/dL, concentración sérica de albúmina $< 3,5$ g/dL, concentración sérica de globulina $< 2,5$ g/dL y concentración sérica de ácido fólico ≥ 10 ng/mL.

12. RECOMENDACIONES

- Considerar el inicio del esquema de vacunación cuando la enfermedad renal crónica se encuentre en fase de prediálisis, en lo posible con concentraciones séricas de creatinina inferiores a 4 mg/dL de acuerdo a la recomendación del centro de control de enfermedades (CDC) del 2001(1).
- Para aquellos pacientes con disminución en la concentración sérica de albúmina y globulina se debe prestar especial atención en el cumplimiento estricto del esquema de vacunación y en la verificación de la consecución de anticuerpos seroprotectores posvacunación contra HVB.
- Los niveles séricos óptimos de ácido fólico y su relación con producción de anticuerpos no protectores contra HVB a pesar de su fuerte asociación estadística deberá ser evaluada en estudios posteriores.

- Finalmente, se recomienda la creación de una línea de investigación que pueda dar respuesta a los siguientes interrogantes: Dé los pacientes no-respondedores cuantos consiguen anticuerpos seroprotectores contra el HVB después del esquema de revacunación?, Dé los pacientes respondedores cuantos continúan con anticuerpos seroprotectores después de un año de seguimiento?, Dé los pacientes respondedores que requirieron de refuerzo de vacuna al año por descenso en los Anti-HBs a menos de 10 UI/L, cuantos consiguen nuevamente títulos seroprotectores?, Qué ocurre con los pacientes en terapia de diálisis peritoneal?,Cuál es la proporción de pacientes que ingresan a hemodiálisis con Anti-HBs protectores previos a la vacunación?.

13. REFERENCIAS

1. Centers for disease control and prevention (CDC). Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. MMWR 2001;50:1-43.
2. Centers for disease control and prevention (CDC). Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: Recommendations of the immunization practices advisory committee. November 1991.
3. Jacobson I, Jaffers G, Dienstag J, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in renal transplant recipients. Transplantation 1985;39:393-40.
4. Vargas C. Hepatitis viral B y D. Alvarado J, Otero W, Archila P, Rojas E. Gastroenterología y Hepatología, Primera edición, 1996, Sección 5: 594-600.
5. Kausz A, Dilip P. The value of vaccination in chronic kidney disease. Seminars of Dialysis 2004. Jan-Feb;17(1):9-11.
6. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. Transplantation 2002;74:427-38.
7. Be'leed K, Wrigh M. Vaccination against hepatitis B infection in patient end-stage renal disease. Postgraduate Medical Journal 2002;78:538-40.
8. Botero RC, Sierra F. Hepatitis viral. Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R., Medicina Interna, Tercera edición, tomo III, 1997, Capítulo 219:1128-1143.
9. Fabrizi F, Bunnaprallong F, Martin P. HBV infection in patients with end-stage renal disease. Seminars Liver Disease 2004;1:63-70.
10. Yao-Lung L, Min-Tsung K, Chiu-Ching H. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. Vaccine 2005. Jun 10;23(30):3957-60.
11. Pirson Y, Alexandre G, van Ypersele de Strihou C. Long-term effect of HBsAg antigenemia on patient survival after renal transplantation. New England Journal of Medicine 1977;296:194-201.
12. Ozdemir FN, Micozkadioglu H, Arat Z, Turan M, Gulmus S, Haberal M. The importance of A3 allele in response to hepatitis B vaccine in end-stage renal disease. Transplant Procedures 2004. Nov;36(9):2615-17.

13. Delladetsima JK, Boletis JN, Makris F, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in renal transplant recipients with hepatitis C virus infection. *Liver Transplant Surgeon* 1999; 5:294-304.
14. Propst T, Lhotta K, et al. Reinforced intradermal HBV vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *American Journal kidney disease* 1998;32:1041-50.
15. Docci D, Cipolloni PA, Mengozzi S, Balderati L. Immunogenecity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1992;61:352-3.
16. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy and indications for immunization. *Current clinical topics in infectious diseases* 1992;282-308.
17. Peces R, De la torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *American Journal Kidney Disease* 1997;29:239-45.
18. Kurz P, Kohler H, Meurer S, et al. Impaired cellular immune response in chronic renal failure. Evidence for T-cell defect. *Kidney International* 1986;29:1209-18.
19. Mauri JM, Valles M. Effects of recombinant interleukin-2 and revaccination of hepatitis B in previously vaccinated, non responder, chronic uremic patients. Collaborative group of Girona. *Nephrology Dialysis Transplant* 1997;12:729-32.
20. Fraser GM, Ochana N, Fenyves D, et al. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *Journal of Hepatology* 1994;21:450-65.
21. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal Prevention Medicine* 1998;15:1-8.
22. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *Journal American Society Nephrology* 1995; 5:1930-38.
23. Chang PC, Schrandt van der Meer. Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding hemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplant* 1996;11:101-12.

24. Centers for disease control and prevention (CDC). Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR* 1991;40.
25. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1997. *Seminars Dialysis* 2000;13:75-85.
26. Cendoroglo M, Draibe SA, Silva AE, Ferraz ML, Granato C, Pereira CA. Incidence and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among hemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrology Dialysis Transplant* 1995;10:240-6.
27. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996;73:417-20.
28. Egea E, Iglesias S, Salazar M, Morimoto C. The cellular basis for lack of antibody response to hepatitis B vaccine in humans. *J Exp Med* 1991;173:531-8.
29. Dumann H, Meyer KH, Kohler H. Hepatitis B vaccination and interleukin-2 receptor expression in chronic renal failure. *Kidney International* 1990;38:1164-8.
30. Marangi AL, Grondano R, Montanaro A. Hepatitis B virus infection in chronic uremia: long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *American Journal Kidney Disease* 1994;23:527-42.
31. El Reshaid K, Al Muffi S, Johnny kV. Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 1994;12:223-34.
32. Chau KF, Cheng YL, Tsang DN. Efficacy and side effects of intradermal hepatitis B vaccination: a comparison with the intramuscular vaccination. *American Journal Kidney Disease* 2004;43:920-7.
33. Kara IH, Yilmaz ME, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine* 2004;22:3963-7.
34. Navarro JF, Tenell JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994;41:113-6.
35. Prieto M, Gomez M, Berenguer M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody- positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplantation* 2001; 7:51-62.
36. Poland GA, Jacobson R. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2004. Dec 30;351:2832-38.

14. ANEXOS

INSTRUMENTO RECOLECCION DE DATOS PROYECTO IRC/HVB

1. NOMBRE :_____. HC :_____.
2. GENERO: M _____. F_____.
3. EDAD (años):_____.
4. PROCEDENCIA:_____. U _____. R _____.
5. COMORBILIDAD: DM _____. HTA _____. ICC _____. CANCER _____. LES _____. OTRA _____.
6. CAUSA DE IRC: ND _____. NH _____. GMP _____. NO _____. NH _____. INDT _____.
7. TRANSFUSIONES GRE PREVACUNACION: Si _____. No _____. UNIDADES No _____.
8. TIPO DE DIÁLISIS: HEMODIALISIS _____. CAPD _____.
9. ADMINISTRACION DE VACUNA: SC _____. IM _____. ID _____.
10. ESQUEMA DE VACUNACION (meses): 0 _____. 1 _____. 2 _____. 3 _____. 4 _____. 5 _____. 6 _____. 7 _____. 8 _____.
11. ESQUEMA DE VACUNACION (dosis): _____.
12. INDICE MASA CORPORAL (W/T^2): _____. PESO (Kg): _____. TALLA (M): _____.
13. HEMOGLOBINA (g/dL): _____. HEMATOCRITO (%): _____.
14. GLUCEMIA AZAR (mg/dL):_____.
15. CREATININA SERICA (mg/dL):_____. NITROGENO UREICO SANGUINEO (mg/dL): _____.
16. ALBÚMINA SERICA (g/dL):_____. GLOBULINA SERICA (g/dL):_____.
17. COLESTEROL TOTAL (mg/dL):_____. TRIGLICERIDOS (mg/dL): _____.
18. ACIDO URICO (mg/dL): _____.
19. FOSFATASA ALCALINA (U/L): _____. ASAT (U/L): _____. ALAT (U/L): _____.
20. SIDEREMIA(ng/dL): _____. FERRITINA(ng/mL): _____. TRANSFERRINA(ng/dL): _____.SAT(%):_____.
21. ACIDO FOLICO (ng/mL): _____. VITAMINA B12 (ng/mL): _____.
22. Anti-HBs POSVACUNACION (UI/L): _____. INTERVALO (meses): _____.