



**Universidad
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ENFERMERÍA**

ESPECIALIDAD: ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA

**RESPUESTA INMUNE FRENTE A LA VACUNA CONTRA LA
HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON HEMODIÁLISIS Y
DIÁLISIS.**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA**

PRESENTADO POR:

SUAREZ CALLE, ERIKA JAQUELINE

ASESOR:

Mg. AVILA VARGAS MACHUCA, JEANNETTE

LIMA – PERÚ

2019

DEDICATORIA

A mis amados padres por inculcarme el amor, la solidaridad y la pasión por el conocimiento. Por su incondicional motivación para lograr mis objetivos profesionales.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a los docentes del programa de segunda especialidad en Enfermería en Nefrología de la Universidad Norbert Wiener, por compartir sus conocimientos y experiencias, su tiempo y dedicación en mi formación como enfermera especialista.

ASESOR: Mg. AVILA VARGAS MACHUCA, JEANNETTE

JURADO

Presidente : Dra. Susan Haydee Gonzales Saldaña.
Secretario : Dra. Giovanna Elizabeth Reyes Quiroz.
Vocal : Mg. Rosa María Pretell Aguilar.

ÍNDICE

Carátula	i
Hoja en Blanco	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Asesor(a) de trabajo académico	v
Jurado	vi
Índice	vii
Índice de tablas	viii
RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del problema	1
1.2. Formulación del problema	4
1.3. Objetivo	5
CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS	6
2.1. Diseño de estudio	6
2.2. Población y muestra	6
2.3. Procedimiento de recolección de datos	6
2.4. Técnica de análisis	7
2.5. Aspectos éticos	7
CAPÍTULO III: RESULTADOS	8
3.1. Tabla 1	8
3.2. Tabla 2	17
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	19
4.1. Discusión	19
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	22
5.1. Conclusiones	22
5.2. Recomendaciones	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1: Estudios revisados sobre la respuesta inmune de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis.	8
Tabla 2: Resumen de estudios sobre la respuesta inmune de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis.	17

RESUMEN

Objetivo: Analizar sistemáticamente las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B cuando es aplicada a pacientes tratados con hemodiálisis. **Materiales y Métodos:** Revisión sistemática de 10 artículos de alta y moderada calidad de evidencia según la evaluación GRADE; encontrados en las siguientes bases de datos: PubMed, Elsevier, Springer Link, JAMA network, ASCO. **Resultados:** Se realizó el análisis de 10 artículos científicos con texto completo, 05 fueron investigaciones de Cohorte retrospectivo y prospectivos, 01 metaanálisis y 4 ensayos clínicos. El 100% de los artículos concluyeron que la respuesta inmune se ve afectada cuando se es aplicada la vacuna de la hepatitis B a pacientes tratados con hemodiálisis. **Conclusión:** Del estudio sistemático de los 10 artículos científicos, se evidencian que 8 de los 10 artículos (80%) los pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis logran una respuesta inmune mayor al 50% a quienes se les aplicó tres y cuatro dosis de 40mcg de la vacuna contra la hepatitis B; y 2 de los 10 artículos (20%) los pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis logran una respuesta inmune menor al 50%, siendo mayor el porcentaje cuando se aplicó el esquema de cuatro dosis. Resultando una eficacia del 100% en los 10 artículos científicos.

Palabras clave: “Inmunogenicidad de la vacuna”; “Vacunación”; “Hepatitis B”; “Hemodiálisis”.

ABSTRACT

Objective: to systematically analyze the available evidence in the studies carried out on the immune response to the hepatitis B vaccine when it is applied to patients with hemodialysis. **Materials and Methods:** Systematic review of 10 articles of high and moderate quality of evidence according to the evaluation GRADO; You will find the databases: PubMed, Elsevier, Springer Link, JAMA network, ASCO. **Results:** We analyzed 10 articles with full text, 05 were retrospective and prospective Cohort studies, 01 meta-analyzes and 4 clinical trials. 100% of the articles concluded that the response was made when the hepatitis B vaccine was applied and the patients with hemodialysis. **Conclusion:** From the systematic study of the 10 scientific articles, it is evidenced that 8 of the 10 articles (80%) the patients treated with hemodialysis and dialysis achieve an immune response greater than 50% to those who were given three and four doses of 40mcg of the vaccine against hepatitis B; and 2 of the 10 articles (20%) patients treated with hemodialysis and dialysis achieved an immune response of less than 50%, the percentage being higher when the four-dose scheme was applied. Resulting 100% efficiency in the 10 scientific articles.

Keywords: Immunogenicity of the vaccine; Vaccination; Hepatitis B; hemodialysis

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

En la actualidad, un importante problema de salud pública es la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) puesto que tiene un aumento progresivo en su prevalencia debido al envejecimiento poblacional y el incremento de los casos de enfermedades crónicas degenerativas como la hipertensión y la diabetes mellitus II (1).

En este sentido, las personas con ERCT en su mayoría realizan hemodiálisis como uno de los tratamientos de reemplazo renal; sin embargo, esta modalidad depurativa presenta alta incidencia de hepatitis desde sus inicios (2). En el Perú, el virus de la hepatitis B, tiene una distribución intermedia comparado con países endémicos, sin embargo, la prevalencia no es análoga en las tres grandes regiones naturales. No obstante, las unidades de hemodiálisis son altamente endémicas para esta enfermedad (3).

Las personas con enfermedad renal crónica en su mayoría están inmunodeprimidas, situación que los torna vulnerable a la infección del virus de la hepatitis B debido a la exposición a productos sanguíneos y el hecho de compartir los equipos de diálisis (4). Actualmente, con la administración de la eritropoyetina, como fármaco para el control de la anemia, el acrecentamiento en la seguridad de hemoderivados y transfusiones por parte de los bancos de sangre y la vacunación han reducido notablemente la incidencia a la infección (5,6).

Además, otros factores que contribuyen a la prevención de la infección por VHB en las unidades de hemodiálisis son la suspensión del reuso de dializadores, el cumplimiento estricto de las medidas de bioseguridad universal y el diagnóstico precoz (7). Sin embargo, existe un riesgo continuo de infección en los pacientes renales por los repetidos brotes de infección por el VHB en pacientes no vacunados cuya frecuencia es de 5 a 10 veces superior a la población general (8).

La vacunación contra el virus de la hepatitis B, es un método significativo, seguro y efectivo de prevención y protección frente a más del 90% de los serotipos y genotipos de este virus. En la actualidad la disponibilidad de la vacuna re combinable frente al virus de la hepatitis B, prácticamente exente de riesgos, ha facilitado la vacunación rutinaria en pacientes en hemodiálisis (9). Sin embargo, en los pacientes con hemodiálisis vacunados con tres dosis, el porcentaje de respuesta inmunitaria adecuada es inferior al de la población en general (hasta menos del 50%, siendo mayor con la administración de una cuarta dosis) debido al alto índice de desnutrición en estas personas lo que influye desfavorablemente en la respuesta inmune (10).

Además, el grado de insuficiencia renal parece estar relacionado con esa respuesta inadecuada a la vacuna puesto que existe una respuesta mayor

cuando el paciente es vacunado en la etapa pre-diálisis y también con las alteraciones inmunitarias observadas en los casos de uremia. Todos estos factores pueden afectar la eficacia de la vacuna, incluso cuando se administran la doble dosis por ende continúa siendo una preocupación en personas en diálisis (11).

El esquema universal de vacunación recomendado para los pacientes en hemodiálisis es dosis doble (40 mcg) de la vacuna convencional (Engerix®, HBVaxpro®), distanciando las primeras dos dosis en un mes y seis meses entre la segunda y tercera dosis (0, 1, 2 y 6 meses). La vía de administración debe ser la intramuscular en la zona deltoidea para generar adecuados niveles de anticuerpos. La tasa de efectividad de la vacuna en hemodiálisis, está entorno al 60-70% (12), con la pérdida progresiva de la inmunización con el transcurrir de los años debido a los genes HLA-DR7, DR3, DQ2 y DP11 del Complejo Mayor de Histocompatibilidad que impiden que los linfocitos T helper 1 produzcan niveles adecuados de interleukina-2, interleukina-10 e interferón gamma, podría existir una falta de respuesta inmune a la vacunación (13).

Mediante la detección del anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (antiHBsAg) y de acuerdo a la titulación de las personas vacunadas se clasifica su respuesta inmunitaria de la siguiente manera (14): no respondedor (<2,1 UI/mL), hiporrespondedor (2,1-9,9 UI/mL), poco respondedor (10-100 UI/mL) y buen respondedor (>100 UI/mL). Normalmente, la vacuna muestra una tasa de respuesta del 95% con inmunidad duradera.

Se debe hacer todo lo posible en las poblaciones de alto riesgo (usuarios de drogas intravenosas, trabajadores de la salud, pacientes con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la enfermedad renal

crónica) para vacunar contra este virus y los anticuerpos deben verificarse para garantizar la inmunidad (15).

No obstante, son escasos los estudios referentes al progreso de la respuesta inmunitaria en los pacientes respondedores revacunados. Así mismo, existen personas que tras la primera dosis de vacuna contra la hepatitis B tienen una buena respuesta de antiHBsAg, sostenible en un largo periodo de tiempo. Aunque se puede reactivar la respuesta inmune ante una dosis de refuerzo, cuya medición del antígeno post vacunación establecerá el verdadero estado de respuesta inmune, es así que a niveles superiores a 10 UI/mL detecta la seguridad de la memoria inmunológica; a niveles menores requerirá un esquema completo de vacunación (16).

Aún se carece de investigaciones que indiquen con claridad la frecuencia de aplicar las dosis de refuerzo y sigue baja la titulación del antígeno, se confirma una persona no respondedora, adquiriendo una susceptibilidad mayor de contraer hepatitis B (17). Por ello, el presente estudio tiene el propósito de analizar y sistematizar la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B cuando es aplicada a pacientes tratados con hemodiálisis

1.2. Formulación del problema

La pregunta formulada para la revisión sistemática se desarrolló bajo la metodología PICO y fue la siguiente:

P = Paciente/ Problema	I = Intervención	C = Intervención de comparación	O = Outcome Resultados
Pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a Hemodiálisis y Diálisis	Administración de la vacuna contra la hepatitis b		Respuesta inmunitaria ante la enfermedad

¿Se ve afectada la respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis B cuando es aplicada a pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis?

1.3. Objetivo:

Analizar sistemáticamente las evidencias disponibles de los estudios realizados sobre la respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis B cuando es aplicada a pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño de estudio: Revisión Sistemática

Las revisiones sistemáticas son investigaciones observacionales y retrospectivos, que sintetizan los resultados de múltiples investigaciones primarias. Son parte esencial de la Enfermería basada en la evidencia por su rigurosa metodología, identificando los estudios relevantes para responder preguntas específicas de la práctica clínica (18).

2.2. Población y muestra

La población estuvo constituida por un total de 20 artículos científicos. Fueron incluidos únicamente 10 artículos científicos publicados e indizados en las bases de datos científicos y que responden a artículos publicados en idioma español, portugués e inglés, con una antigüedad no mayor a diez años.

2.3. Procedimiento de recolección de datos

La recolección de datos se realizó a través de la revisión bibliográfica de artículos de investigaciones internacionales que tuvieron como tema principal: la respuesta inmune a la vacuna de la hepatitis B cuando es aplicada a pacientes tratados con hemodiálisis; de todos los artículos que se encontraron, se incluyeron los más importantes según nivel de evidencia y se excluyeron los menos relevantes.

El algoritmo de búsqueda sistemática de evidencias fue el siguiente:

- Vacunación AND hepatitis B AND pacientes renales.

- Hepatitis B AND Hemodialysis AND vacunas.
- vaccination and hepatitis B AND dialysis patients
- Hepatitis B vaccination AND chronic renal failure patients AND hemodialysis
- Vacinação contra Hepatite B AND indivíduos renais crônicos AND tratamento hemodialítico.

Base de datos:

Journal, PubMed, Springer Link, Scielo, Medline, (NLM - PubMed), Cochrane Library Plus en Español, Elsevier.

2.4. Técnica de análisis

El análisis de la revisión sistemática está conformado por la elaboración de tablas de resumen (Tabla N°1 y N° 2) con los datos principales de cada uno de los artículos seleccionados, evaluando cada uno de los artículos para una comparación de los puntos o características en las cuales concuerda y los puntos en los que existe discrepancia entre artículos nacionales e internacionales. Además, de acuerdo a criterios técnicos pre establecidos, se realizó una evaluación crítica e intensiva de cada artículo, a partir de ello, se determinó la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación para cada artículo, según la escala GRADE.

2.5. Aspectos éticos

La evaluación crítica de los artículos científicos revisados, está de acuerdo a las normas técnicas de la bioética en la investigación verificando que cada uno de ellos haya dado cumplimiento a los principios éticos en su ejecución.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1. Tabla 1: Estudios revisados sobre la respuesta inmune de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN				
1. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
García R, Aoufi S, Barril G, Proy B, Arias A, Herruzo JA.	2016	Estudio multicéntrico español PIBHE: prevalencia e inmunización de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis en España (19).	<p style="text-align: center;">Nefrología</p> <p>https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699515002192</p> <p style="text-align: center;">92 España</p>	Volumen 36 Número 02
CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN				
Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Metanálisis.	15.645 pacientes de 215 centros de hemodiálisis.	Consentimiento informado	<p>El 27,2% de los pacientes VHB negativo, no habían sido vacunados.</p> <p>El 58,8% de los pacientes vacunados obtuvieron una respuesta inmunológica, teniendo una media de anti-HBs (anticuerpos) se situaba en 165,7 ± 297,8 mUI/ml.</p> <p>De acuerdo a las dosis recibidas se encontró que recibieron una dosis (72,2%), dos dosis (26,4%), tres dosis (1,0%) y cuatro dosis o refuerzo (11,6%).</p> <p>Según la respuesta fue pobre en el 28,3% (anti-HBs 10-99 mUI/ml); óptima en el 22,4% (anti-HBs 100- 999 mUI/ml); y excelente en el 7,9%, (anti-HBs ≥ 1.000 mUI/ml).</p>	<p>El 36,2% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable.</p> <p>A mayor edad, menor respuesta inmunológica.</p> <p>La vacunación con 4 dosis de 40 mcg de vacuna adyuvada provee mayor respuesta inmunológica.</p> <p>La respuesta inmune y el nivel de anti-HBs en los pacientes hemodializados están influenciado por el esquema de vacunación.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

2. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Torres M, Ávila E.	2016	Vacunación frente al virus de la hepatitis b en una unidad de hemodiálisis: comparativa entre 2 pautas de administración (20).	Nefrología, Diálisis y Trasplante. http://www.renal.org.ar/revista/revista_2016/36-1/36_1_O-2.pdf España	Volumen 36, Número 01.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Ensayo Clínico	30 Pacientes. G1 - PAUTA 3: Aplicación de 3 dosis a los 0, 1, 6 meses. G2 - PAUTA 4: Aplicación de 4 dosis a los 0, 1, 2, 6 meses.	No se encuentra presente en la publicación	Se aplicó la PAUTA 3 al 56,7% de los pacientes, de los cuales hubo respuesta inmune sólo en el 26,7% de ellos y al 43,3% se aplicó la PAUTA 4, obteniendo la respuesta inmune solo en el 23,3% de respuesta. No se evidencia diferencias significativas entre ambas (p=0.6). Sin embargo, hubo mayor tasa de anticuerpos post vacuna y fue sostenida durante el año con la PAUTA 4 (p<0.05); pero a los 24 meses, no se encontró diferencia significativa en las tasas de anticuerpos con ambas pautas. Por otro lado, en los pacientes con mayor tiempo en la terapia se obtuvo mayor respuesta inmune tras aplicárseles 4 dosis de la vacuna (p<0.05).	La respuesta inmune de los pacientes se registró entre 26,7% y 43,3%. No existen diferencia estadística en la respuesta inmune entre los esquemas de 3 y 4 dosis de vacunación VHB en hemodiálisis Existe mayor respuesta inmune en pacientes con mayor tiempo en la terapia dialítica con el esquema de 4 dosis. Los autores recomiendan efectuar la inmuno profilaxis con el esquema de 3 dosis en pacientes incidentes en hemodiálisis que no han sido vacunados anteriormente.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

3. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Ayub MA, Bacci MR, Fonseca FL, Chehter EZ.	2014	La hemodiálisis y la vacunación contra la hepatitis B: un desafío para los médicos (21).	International Journal of General Medicine https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917955/ Brasil	Volumen 7.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Ensayo Clínico observacional, prospectivo	La población fueron 102 pacientes tratados en dos clínicas de hemodiálisis en la región sureste de Brasil (marzo 2009 – abril 2010). La muestra fue de 83: 44 mujeres y 39 hombres, entre los 15 y los 86 años.	Consentimiento informado	<p>Se encontró tres patrones de respuesta a las inmunizaciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Los que no respondieron (41%), nunca alcanzaron el título de protección mínimo de 10 mIU / mL. 2. Los que respondieron de manera deficiente (21,7%) tuvieron títulos entre 10 y 100 mIU / mL. 3. Los que respondieron (37,3 %) tenían títulos de anticuerpos por encima de 100 mIU / mL. <p>El grupo de pacientes con poca respuesta tuvo títulos de anticuerpos por debajo de 10 mIU / ml en el período de seguimiento de 6 meses.</p> <p>Incluso con la dosis de 40 µg, el 41% de los pacientes en hemodiálisis no respondieron a la vacunación contra el VHB.</p>	<p>Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tienen tres diferentes patrones de respuesta al esquema de vacunación con HB: No respondedores (41%), respondedores débiles (21,7%) y respondedores (37,3). El 59% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable.</p> <p>La edad, el consumo de tabaco y la presencia de enfermedades autoinmunes no influyeron en la repuesta inmunológica a la vacunación. Sin embargo, los pacientes con diabetes y/o hipertensión mostraron peor respuesta a la vacunación, siendo mayor la respuesta en ausencia de estas enfermedades.</p> <p>Además, existe una tendencia hacia una reducción en los títulos de anticuerpos a lo largo del tiempo.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

4. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et al.	2011	Immunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis: efecto de la revacunación de los no respondedores y duración de la protección (22).	Vaccine https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1101694X Estados Unidos	Volumen 29 Número 52

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Ensayo Clínico prospectivo.	77 pacientes hemodializados a quienes se les administró la vacuna contra la hepatitis B (40 µg / dosis: 0, 1 y 6 meses).	No se encuentra presente en la publicación	<p>La respuesta inmunológica inducida por el esquema de vacunación fue de 79,2%.</p> <p>En el 44% de los respondedores débiles, los niveles de anticuerpos protectores persistieron durante 12 meses después de la vacunación; mientras que persistieron en el 92% de los respondedores fuertes durante el mismo periodo y en el 68% durante los 24 meses posteriores a la vacunación.</p> <p>La respuesta inmunología débil (anti-HBs 10.0–99.9 mIU / ml) después de la vacunación aumentó el riesgo de perder los niveles de anticuerpos protectores ($p < 0.0001$).</p>	<p>El 63,7% de los pacientes recibieron tres dosis tuvieron una respuesta inmune aceptable con el esquema convencional.</p> <p>El 57,1% de los pacientes revacunados tuvieron una respuesta inmune aceptable.</p> <p>Con la revacunación a los pacientes hemodializados no respondedores se consigue la protección inmunológica.</p> <p>El umbral para definir la inmunidad inducida por la vacuna contra la hepatitis B debe revisarse en esta población de pacientes para maximizar la duración de la protección.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

5. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Carrasco C, Arias L, Guijarro MI, Escudero L, Fernández Y, Piccone L.	2015	Respuesta serológica a la vacunación de la hepatitis B. Experiencia de un centro de hemodiálisis (23).	Enfermería Nefrológica http://www.revistaseden.org/files/Articulos_3600_uplemento_18_inal64105332.pdf España	Volumen 18 Suplemento 01.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Ensayo clínico observacional.	72 pacientes: 49 varones y 23 mujeres, con edad media de 65 y 64 años respectivamente a quienes se les aplicó un esquema de vacunación de 4 dosis (0-1-2-6 meses).	No se encuentra presente en la publicación	Se determinando los niveles de AcVHBs a los 3 meses de la última dosis administrada, encontrándose una respuesta inmunológica a la vacunación del VHB en el 79% de los pacientes. No se encontró diferencias estadísticas entre la respuesta serológica con Diabetes Mellitus o sexo; sin embargo, existe una tendencia a la significación al compararla con hipertensión arterial y la etiología de la ERC, específicamente, poliquistosis renal.	El 79% de los pacientes logro una respuesta inmunológica optima. El esquema de vacunación contra la hepatitis B con 4 dosis, generó una respuesta inmunológica en la mayoría de los pacientes, pudiendo están condicionada por la hipertensión arterial.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

6. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
López N, Real R.	2015	Respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis crónica (24)	Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932016000100003 Paraguay	Volumen 03 Numero 01.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Cohorte Prospectivo.	89 pacientes ERC en tratamiento hemodialítico trisemanal, a quienes se les midió el nivel de antiHBsAg luego de recibir el esquema completo de vacunación contra la hepatitis B.	Consentimiento informado.	De los 89 resultados que se recibieron de antiHBsAg, 47 (53%) fueron buenos respondedores pues obtuvieron valores >100 UI/mL y 42 (47%) sujetos presentaron una respuesta no óptima a la vacuna contra el VHB, es decir, sin protección adecuada. En sexo masculino se detectó un ligero predominio de no respondedores a la vacuna contra el VHB: RR 1,2 (IC 95% 0,8 - 1,8) (p 0,2 prueba chi ²).	El 53% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable. No se detectaron factores de riesgo estadísticamente significativos para la falta de respuesta a la vacuna contra la HB. Se debería iniciar la vacunación a pacientes con ERC en la etapa predialítica y utilizando dosis doble de vacuna, pues se observa una mejor respuesta inmunológica.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

7. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Mori ML, Bello A, Fretes N, García MV, Khoury M, Dorado E.	2016	Diferencias en la respuesta a la vacunación para virus de la hepatitis (HBV) en pacientes en diálisis y pre-diálisis (25).	Revista de la Sociedad Argentina de Nefrología http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2017/volumen15_1/articulo1.pdf Argentina	Volumen 15 Número 01

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Cohorte retrospectivo.	Participaron 65 pacientes: 39 mujeres y 26 varones con tratamiento de hemodialítico en el Instituto Lanari, durante el periodo de enero de 1986 hasta junio de 2016.	No se encuentra presente en la publicación	<p>El 43% (28) ingresaron no vacunados.</p> <p>El 57% (37) pacientes recibieron un esquema de vacunación durante la etapa pre-diálisis, siendo completa en el 39% (esquema de 3 dosis dobles) y fue incompleta en el 18% de ellos.</p> <p>Los pacientes que recibieron el esquema completo de vacunación en etapa predialítica tuvieron un 80% de tasa de respuesta y el 53% en los pacientes en etapa intradiálisis respetivamente (p: 0.04).</p> <p>La edad promedio de los pacientes respondedores fue de 55.3± 19 años y 71,2±13 años en los no respondedores (p:0.02).</p>	<p>La respuesta inmune de los pacientes se registró entre 53% y 80% en los pacientes que completaron el esquema de vacunación en la etapa intradialisis y pre-diálisis respetivamente.</p> <p>Sólo la edad obtuvo una diferencia significativa en los pacientes vacunados luego de su ingreso a diálisis, en relación a respuesta inmunológica.</p>

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

8. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Lin SY, Liu JH, Wang SM, et al.	2012	Asociación de respuesta a la vacunación contra la hepatitis B y supervivencia en pacientes en diálisis (26).	BioMed Central Nephrology https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471045/ Taiwan	Volumen 13

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Cohorte retrospectivo	156 pacientes (64 varones, 92 mujeres) que se sometieron a una terapia de diálisis desde marzo de 2002 hasta marzo de 2008 y que fueron seguidos hasta marzo de 2009. A todos se les administraron cuatro dosis (40 µg por dosis) en los músculos deltoides a los 0, 1, 2 y 6 meses.	Cumplió con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética Médica del Hospital de la Universidad Médica de China, Taichung.	La tasa de respuesta a la vacuna contra la hepatitis B fue del 70,5%. No hubo asociación significativa entre la respuesta inmune y la tasa de supervivencia a 5 años ($p = 0,600$) o entre los títulos de anti-HBs posteriores a la vacunación y la tasa de supervivencia a 5 años ($p = 0,201$). También se encontró que los respondedores eran significativamente más jóvenes que los no respondedores ($P = 0,003$). El modelo predictivo de mortalidad por infección en pacientes en diálisis demostró que la falta de respuesta, la DM, la edad y los niveles bajos de albúmina predijeron tasas de mortalidad significativamente más altas debido a la infección (sensibilidad = 0,842, especificidad = 0,937).	La respuesta inmune de los pacientes fue del 70,5% después de cuatro dosis dobles (40 µg por dosis) de la vacuna contra la hepatitis B administrada durante 6 meses. No hubo asociación significativa entre la respuesta inmune a la vacunación contra el VHB y la tasa de supervivencia a 5 años. Sin embargo, la falta de respuesta después de la vacunación contra el VHB podría estar asociada con la mortalidad causada por infección en pacientes en diálisis.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

9. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Pimenta L, Araujo S, Almeida E, Romão III, Malaguti S, Ferreira D, Gir E.	2014	Vacunación contra Hepatitis B en individuos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis (27).	Revista Enfermagem Universidade do Estado do Rio de Janeiro http://www.facenf.uerj.br/v22n3/v22n3a03.pdf Brasil	Volumen 22 Numero 03.

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Estudio de cohorte retrospectivo	Población fue constituida por 102 individuos	Aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de San Pablo	De los 102 pacientes, sólo 40 (39,2%) tenían un registro clínico del esquema de vacunación recibido. De ellos, 36 (90%) realizaron el esquema vacunal completo (recibió tres dosis de 40 mcg) y sólo el 72,2% desarrolló títulos protectores de anti-HBs. De los 36 pacientes, sólo el 13,9% de ellos, recibió la vacunación en etapa predialítica.	El 72,2% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable luego de recibir tres dosis de 40 mcg (esquema completo). En los pacientes renales crónicos, la administración de dosis más frecuentes y más concentradas de la vacuna parece ser más eficiente para la inducción de títulos protectores de anticuerpos anti-HBs. Hallazgos resaltan la urgente necesidad de más esfuerzos de gestores públicos y profesionales de salud en la vigilancia de vacunación contra Hepatitis B en centros de hemodiálisis.

DATOS DE LA PUBLICACIÓN

10. Autor	Año	Título del artículo.	Nombre de la Revista URL/DOI País	Volumen y Número
Pereira Z, Mendoza-Sassi R.	2012	Respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados en Brasil y sus factores asociados (28).	Revista médica de Chile https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000700008 Brasil	Volumen 140 Numero 07

CONTENIDO DE LA PUBLICACIÓN

Diseño de Investigación	Población y Muestra	Aspectos éticos	Resultados principales	Conclusiones
Cohorte Retrospectivo.	102 pacientes con un tiempo mínimo de permanencia en hemodiálisis de 12 meses, quienes fueron vacunados con el esquema de tres dosis de 2 ml (40 mcg), por vía intramuscular al 0, 1 y 6 meses.	Aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa para seres humanos de la Universidad Federal de Río Grande.	<p>Después de completar el protocolo de vacunación, en 58 pacientes (56,9%; IC95 47,1- 66,6) se observó la respuesta inmunitaria con valores de anti-HBs iguales o superiores a 10 mUI/ml.</p> <p>En ese grupo fueron determinados los valores iniciales y finales de los anticuerpos. El promedio de anti-HBs inicial fue 359,8 (DE 373,5) y el final fue de 237,4 (DE330,5) ($p = 0,001$).</p> <p>Entre los 18 pacientes no respondedores que fueron revacunados, nueve (50%) tuvieron una seroconversión. Por lo tanto, si se toma en cuenta la vacunación inicial (56,9%) y la revacunación, se obtuvo una <u>respuesta total de 65,7%.</u></p>	<p>El 65,7% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable.</p> <p>En el estudio se encontró una tasa de no respondedores elevada. Así mismo, se logra conseguir una respuesta inmunológica en este tipo de personas luego de la revacunación y los pacientes menores de 40 años fueron los únicos que mantuvieron con el tiempo sus niveles iniciales de anti-HBs.</p>

3.2. Tabla 2: Resumen de estudios sobre la respuesta inmune de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis.

Diseño de estudio / título	Conclusiones	Calidad de evidencias (según sistema de grado)	Fuerza de recomendación	País
<p>METANÁLISIS. Estudio multicéntrico español PIBHE: prevalencia e inmunización de la infección crónica por el virus de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis en España</p>	<p>El 36,2% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable. A mayor edad, menor respuesta inmunológica. La vacunación con 4 dosis de 40 mcg de vacuna adyuvada provee mayor respuesta inmunológica, en pacientes con hemodáilisis.</p>	ALTA	FUERTE	ESPAÑA
<p>ENSAYO CLÍNICO Vacunación frente al virus de la hepatitis b en una unidad de hemodiálisis: comparativa entre 2 pautas de administración.</p>	<p>La respuesta inmune de los pacientes se registró entre 26,7% y 43,3%. No existen diferencia estadística en la respuesta inmune entre los esquemas de 3 y 4 dosis de vacunación VHB en hemodiálisis. Existe mayor respuesta inmune en pacientes con mayor tiempo en la terapia dialítica con el esquema de 4 dosis.</p>	ALTA	FUERTE	ESPAÑA
<p>ENSAYO CLÍNICO OBSERVACIONAL, PROSPECTIVO La hemodiálisis y la vacunación contra la hepatitis B: un desafío para los médicos</p>	<p>Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis tienen tres diferentes patrones de respuesta al esquema de vacunación con HB: No respondedores (41%), respondedores débiles (21,7%) y respondedores (37,3). El 59% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable. La edad, el consumo de tabaco y la presencia de enfermedades autoinmunes no influyeron en la repuesta inmunológica a la vacunación. Sin embargo, los pacientes con diabetes y/o hipertensión mostraron peor respuesta a la vacunación, siendo mayor la respuesta en ausencia de estas enfermedades.</p>	ALTA	FUERTE	BRASIL

<p>ENSAYO CLÍNICO PROSPECTIVO. Inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis: efecto de la revacunación de los no respondedores y duración de la protección</p>	<p>El 63,7% de los pacientes recibieron tres dosis tuvieron una respuesta inmune aceptable con el esquema convencional. El 57,1% de los pacientes revacunados tuvieron una respuesta inmune aceptable. Con la revacunación a los pacientes hemodializados no respondedores se consigue la protección inmunológica en pacientes en hemodiálisis.</p>	<p>ALTA</p>	<p>FUERTE</p>	<p>ESTADOS UNIDOS</p>
<p>ENSAYO CLÍNICO OBSERVACIONAL. Respuesta serológica a la vacunación de la hepatitis B. Experiencia de un centro de hemodiálisis</p>	<p>El 79% de los pacientes logro una respuesta inmunológica optima. El esquema de vacunación contra la hepatitis B con 4 dosis, generó una respuesta inmunológica en la mayoría de los pacientes en hemodiálisis, pudiendo están condicionada por la hipertensión arterial.</p>	<p>ALTA</p>	<p>FUERTE</p>	<p>ESPAÑA</p>
<p>COHORTE PROSPECTIVO Respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis crónica.</p>	<p>El 53% de los pacientes en hemodiálisis tuvieron una respuesta inmune aceptable. No se detectaron factores de riesgo estadísticamente significativos para la falta de respuesta a la vacuna contra la HB.</p>	<p>MODERADA</p>	<p>FUERTE</p>	<p>PARAGUAY</p>
<p>COHORTE RETROSPECTIVO. Diferencias en la respuesta a la vacunación para virus de la hepatitis (HBV) en pacientes en diálisis y pre-diálisis</p>	<p>La respuesta inmune de los pacientes se registró entre 53% y 80% en los pacientes que completaron el esquema de vacunación en la etapa intradialisis y pre-diálisis respetivamente. Sólo la edad obtuvo una diferencia significativa en los pacientes vacunados luego de su ingreso a diálisis, en relación a respuesta inmunológica.</p>	<p>MODERADA</p>	<p>FUERTE</p>	<p>ARGENTINA</p>
<p>COHORTE RETROSPECTIVO Asociación de respuesta a la vacunación contra la hepatitis B y supervivencia en pacientes en diálisis</p>	<p>La respuesta inmune de los pacientes fue del 70,5% después de cuatro dosis dobles (40 µg por dosis) de la vacuna contra la hepatitis B administrada durante 6 meses. No hubo asociación significativa entre la respuesta inmune a la vacunación contra el VHB y la tasa</p>	<p>MODERADA</p>	<p>FUERTE</p>	<p>TAIWAN</p>

de supervivencia a 5 años. Sin embargo, la falta de respuesta después de la vacunación contra el VHB podría estar asociada con la mortalidad causada por infección en pacientes en diálisis.

**COHORTE
RETROSPECTIVO**

Vacunación contra Hepatitis B en individuos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

El 72,2% de los pacientes tuvieron una respuesta inmune aceptable luego de recibir tres dosis de 40 mcg (esquema completo).

En los pacientes renales crónicos en hemodiálisis, la administración de dosis más frecuentes y más concentradas de la vacuna parece ser más eficiente para la inducción de títulos protectores de anticuerpos anti- HBs.

MODERADA

FUERTE

BRASIL

**COHORTE
RETROSPECTIVO.**

Respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B en pacientes hemodializados en Brasil y sus factores asociados

El 65,7% de los pacientes en hemodiálisis tuvieron una respuesta inmune aceptable.

En el estudio se encontró una tasa de no respondedores elevada. Así mismo, se logra conseguir una respuesta inmunológica en este tipo de personas luego de la revacunación y los pacientes menores de 40 años fueron los únicos que mantuvieron con el tiempo sus niveles iniciales de anti-HBs.

MODERADA

FUERTE

BRASIL

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

4.1. Discusión

Se realizó el análisis de 10 artículos científicos con texto completo, encontrados mediante las bases de datos Journal, PubMed, Springer Link, Scielo, Medline, (NLM - PubMed), Cochrane Library Plus en Español, Elsevier, que evaluaban a la vacunación contra la hepatitis B como estrategia para lograr la respuesta inmunitaria ante la enfermedad en pacientes sometidos a hemodiálisis, donde el 30% (03) corresponden a Brasil y España respectivamente, mientras un 10% (01) corresponde a Estados Unidos, Paraguay, Argentina y Taiwan respectivamente. Los artículos analizados 06 fueron investigaciones de Cohorte retrospectivo y prospectivos, 3 ensayos clínicos y un metaanálisis.

Los artículos evidencian que la respuesta inmune se ve afectada tras la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B en pacientes tratados con hemodiálisis. Torres y Ávila (20) determinaron que la respuesta inmune de los pacientes se registró entre 26,7% y 43,3% luego de recibir un esquema de 4 dosis (la basal, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses) por tanto, aumentó la tasa de anticuerpos de hepatitis B; siendo mayor en los pacientes con más años en la terapia de sustitución renal.

Los resultados de Lin et al (26), son similares al anterior estudio, encontraron que el 70,5% de los pacientes sometidos a diálisis a quienes se les administraron cuatro dosis (40 µg por dosis) de la vacuna contra la hepatitis B; a los 0, 1, 2 y 6 meses, tuvieron una mejor respuesta inmunitaria a los serotipos del virus.

Por su parte, Mori et al. (25) encontraron que la mayor tasa de respuesta se observó en un 80% en los pacientes pues mejoraron su respuesta inmune (niveles de anti-HBsAg > 10 mUI/ml) cuando completaron el esquema de 3 dosis dobles en estadios pre-diálisis, y se registró un 53% en la etapa intradiálisis. Además, Pimenta et al. (27) encontraron que los pacientes que recibieron una vacunación completa de tres dosis (40 mcg), la mayoría (72,2%) desarrollaron títulos protectores de anti-HBs.

Asimismo, Pereira et al (28), hallaron que el 57% de los pacientes con un resultado negativo quienes fueron vacunados con el esquema de tres dosis de 40 mcg a los 0, 1, 6 meses respondieron adecuadamente a la vacunación y el 50% de los no respondedores alcanzaron niveles séricos de protección después de la revacunación. También, Chaves et al. (22) encontraron que el 44% de los pacientes que recibieron un esquema de tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B (40 µg) a los 0, 1 y 6 meses, presentaron una respuesta débil de anticuerpos protectores (anti-HBs 10.0–99.9 mIU / ml), situación que aumenta el riesgo de perder los niveles de anticuerpos protectores con el tiempo, por lo que la revacunación de los pacientes sometidos a hemodiálisis que no responden a una serie de vacunas primarias aumenta sustancialmente el número de pacientes protegidos.

Finalmente, Ayub et al (21), determinaron tres diferentes patrones de respuesta al esquema de vacunación con HB, en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: No respondedores (41%), respondedores débiles (21,7%) y respondedores (37,3%). En general se encontró una respuesta inmune aceptable en el 59%. Asimismo, los pacientes con diabetes y/o hipertensión mostraron peor respuesta a la vacunación con títulos de anticuerpos por debajo de 10 mIU/ml en un período de seguimiento de 6 meses por lo que existe una tendencia hacia

una reducción en los títulos de anticuerpos a lo largo del tiempo, incluso con la dosis de 40 µg.

Sin embargo, Carrasco et al. (23) encontraron que el 79% de los pacientes logro una respuesta inmunológica óptima tras la vacunación contra la hepatitis B con 4 dosis pudiendo ser condicionada por la hipertensión, aunque no se alcanzó significación. Otros factores que condicionan la respuesta inmunitaria según García et al (19) son la edad, la vacuna adyuvada, la dosis y el esquema de vacunación, donde el esquema con 4 dosis de 40mcg consigue una mayor probabilidad de conseguir la respuesta inmunitaria óptima.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones

Del estudio sistemático de los 10 artículos científicos, se evidencian que 8 de los 10 artículos (80%) los pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis logran una respuesta inmune mayor al 50% a quienes se les aplicó tres y cuatro dosis de 40mcg de la vacuna contra la hepatitis B; y 2 de los 10 artículos (20%) los pacientes tratados con hemodiálisis y diálisis logran una respuesta inmune menor al 50%, siendo mayor el porcentaje cuando se aplicó el esquema de cuatro dosis. Resultando una eficacia del 100% en los 10 artículos científicos.

Los factores que están asociados a una mayor respuesta inmunológica son la edad menor a 40 años, la etapa predialítica y el refuerzo; y los asociados a una menor respuesta inmunológica son la diabetes mellitus y la hipertensión.

5.2. Recomendaciones

Tras el análisis de los artículos se recomienda:

- Administrar el esquema de vacunación en la etapa prediálisis, cuando el paciente se encuentre en estadio 4 para tener mejor respuesta inmunitaria.
- Utilizar el esquema estándar de 3 dosis de 40mcg de la vacuna contra la hepatitis B recombinada, a los 0, 1, 2, 6 meses en todos los pacientes que ingresen a terapia de hemodiálisis como medida de protección.
- Monitorear los niveles anti-HBsAg para determinar la respuesta a la vacunación y valorar una dosis de refuerzo.
- Se debe estandarizar el protocolo de vacunación contra la hepatitis B en pacientes que ingresan al tratamiento de diálisis y hemodiálisis.
- Desde la experiencia personal se evidencian casos en los que a pacientes que ingresan por emergencias dialíticas no se les realiza el debido control de la tarjeta de vacunación o del antígeno HBsAg, por ello se recomienda realizar la toma de muestra al ingreso de la primera diálisis o hemodiálisis para reconocer si el paciente está vacunado o protegido contra el virus de hepatitis B; en caso contrario, priorizar la aplicación de dicha vacuna.
- Difundir los resultados encontrados en este estudio con el personal de salud involucrado en el cuidado de pacientes hemodializados tanto en clínicas como en hospitales para unificar criterios en la vacunación y disminuir la cantidad de pacientes susceptibles al contagio de hepatitis B.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera P, Pacheco J, Taype A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. *Acta méd. Peruana*. 2016; 33(2): 130-137.
2. Cabezas E, Rodríguez R, Falagán C, Zamora L, Fernández J. Hepatitis B y C en pacientes en hemodiálisis. *MEDISAN [Internet]*. 2010 Mar [citado el 20 de febrero del 2019]; 14(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000200002&lng=es.
3. Bussalleu A, Cieza J, Colichon A, Berrios J. Prevalencia de hepatitis viral tipo B en pacientes y personal de tres unidades de hemodiálisis en Lima. *Revista Medica Herediana* 1991; 2(4):1-14.
4. Begué NM, Frías N, Méndez L, Martí L, Martínez D. Caracterización de pacientes con hepatitis B y C en hemodiálisis. *MEDISAN [Internet]*. 2016 Feb [citado el 20 de febrero del 2019]; 20(2): 161-167. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016000200005&lng=es.
5. Pin M, Compte MT, Angelet P, Gállego C, Gutiérrez C, Martínez Veja A. Long-term evaluation of immune response to hepatitis B vaccine in 136 patients undergoing hemodialysis. *Nefrologia [Internet]*. 2009 [citado el 20 de febrero del 2019];29(5):415-20. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/en-long-term-assessment-immunological-response-hepatitis-b-vaccines-in-136-haemodialysis-articulo-X2013251409003680>
6. Chien CC, Wang JJ, Sun YM, Sun DP, Sheu MJ, Weng SF, et al. Long-term survival and predictors for mortality among dialysis patients in an

endemic area for chronic liver disease: a national cohort study in Taiwan. *BMC nephrology*. [Internet] 2012 Jun [citado el 20 de febrero del 2019];13:43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422197/>

7. Mostaghni AA, Soltanian A, Mokhtari E, Japoni S, Mehrabani D. Seroprevalence of hepatitis B virus among hemodialysis patients in Bushehr province, southern Iran: HBV seroprevalence in hemodialysis patients. *Hepat Mon* [Internet]. 2011 Mar 1 [citado el 20 de febrero del 2019]; 11(3): 200–202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3206679/>
8. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2007 Oct 26 [citado el 20 de febrero del 2019];56(42):1114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17159833>
9. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *CMAJ* [Internet]. 2011 Sep 6 [citado el 20 de febrero del 2019]; 183(12): E824–E925. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3168666/>
10. Elghannam DM, Aly RM, Goda EF, Eltoraby EE, Farag RE. Clinical significance of antibody to hepatitis B core antigen in multitransfused hemodialysis patients. *Asian journal of transfusion science* [Internet]. 2009 [citado el 20 de febrero del 2019];3(1):14-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2798778/>

11. Dinits-Pensy M, Forrest GN, Cross AS, Hise MK. The use of vaccines in adult patients with renal disease. *Am J Kidney Dis* [Internet] 2005 [citado el 20 de febrero del 2019]; 46 (6): 997-1011. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(05\)01331-4/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(05)01331-4/fulltext)
12. Vaquero N, Bonet J, Moreno MI, Sevilla E, Collado C, Castillo FJ, Ponce MJ, Olmedilla R, Huedo JC, García AB, López JL, Torno AM. Vacunación por vía intradérmica en pacientes en hemodiálisis no respondedores a la vacuna de VHB. Resultados preliminares. Centro de diálisis Recoletas y Hospital Gral. Universitario. Albacete. SEDEN [Internet] 2004 [citado el 20 de febrero del 2019]. Disponible en: http://www.revistaseden.org/files/2883_324-325.pdf
13. Marinaki S, Boletis JN, Sakellariou S, Delladetsima IK. Hepatitis C in hemodialysis patients. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 Mar 27 [citado el 22 de febrero del 2019]; 7(3): 548–558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4381177/>
14. Sulbarán MZ, Farías YdV, Sulbarán Y, Flores CR, Zerpa J, Maldonado A, et al. Infección por el virus de la hepatitis C (HCV) en pacientes hemodializados seronegativos para anticuerpos anti-HCV. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* [Internet]. 2015 [citado el 22 de febrero del 2019]; 35:51-5. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199441803011>
15. Walayat S, Ahmed Z, Daniel Martin, Puli S, Cashman M, Dhillon S. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 [citado el 22 de febrero del 2019]; 7(24): 2503-2509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4621464/>

16. Sit D, Esen B, Atay AE, Kayabasi H. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. *World journal of hepatology* [Internet]. 2015 [citado el 22 de febrero del 2019] ;7(5):761-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4404381/>
17. Somi MH, Hajipour B. Improving hepatitis B vaccine efficacy in end-stage renal diseases patients and role of adjuvants. *ISRN gastroenterology* [Internet]. 2012 [citado el 22 de febrero del 2019] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3458294/>
18. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Edición Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
19. García R, Aoufi S, Barril G, Proy B, Arias A, Herruzo JA. Spanish multicentre *PIBHE* study: Prevalence and immunisation of chronic hepatitis B in haemodialysis patients in Spain. *Nefrología (English Edition)*. [Internet] 2016 [citado el 22 de febrero del 2019]; 36 (2):126-132. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699515002192>
20. Torres M, Ávila E. Vacunación frente al virus de la hepatitis b en una unidad de hemodiálisis: comparativa entre 2 pautas de administración. *Nefrología, Diálisis y Trasplante* [Internet]. 2016 [citado el 22 de febrero del 2019]; 36(1):21-25. Disponible en: http://www.renal.org.ar/revista/revista_2016/36-1/36_1_O-2.pdf

21. Ayub MA, Bacci MR, Fonseca FL, Chehter EZ. Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians. *Int J Gen Med* [Internet]. 2014 [citado el 22 de febrero del 2019]; 7:109–114. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917955/>
22. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine* [Internet]. 2011 [citado el 22 de febrero del 2019]; 29(52):9618–9623. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X1101694X>
23. Carrasco C, Arias L, Guijarro MI, Escudero L, Fernández Y, Piccone L. Respuesta serológica a la vacunación de la hepatitis B. Experiencia de un centro de hemodiálisis. *Respuesta serológica a la vacunación de la hepatitis B: experiencia de un centro de hemodiálisis. Enferm Nefrol* [Internet]. 2015 [citado el 22 de febrero del 2019] ; 18(Suppl 1): 64-64. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842015000500049&Ing=es.
24. López N, Real R. Respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis crónica. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int* [Internet]. 2016 [citado el 24 de febrero del 2019]; 3(1): 22-32. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932016000100003&Ing=en
25. Mori ML, Bello A, Fretes N, García MV, Khoury M, Dorado E. Diferencias en la respuesta a la vacunación para virus de la hepatitis (HBV) en pacientes en diálisis y pre-diálisis. *Revista de la Sociedad*

Argentina de Nefrología [Internet]. 2017 [citado el 24 de febrero del 2019]; 15(1). Disponible en: http://www.nefrologiaargentina.org.ar/numeros/2017/volumen15_1/articulo1.pdf

26. Lin SY, Liu JH, Wang SM, et al. Association of response to hepatitis B vaccination and survival in dialysis patients. *BMC Nephrol* [Internet]. 2012 [citado el 24 de febrero del 2019]; 13:97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471045/>

27. Pimenta L, Araujo S, Almeida E, RomãoIII, Malaguti S, Ferreira D, Gir E. Vacunación contra Hepatitis B en individuos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Rev enferm UERJ, Rio de Janeiro* [Internet]. 2014 mai/jun 2012 [citado el 24 de febrero del 2019]; 22(3):309-13. Disponible en: <http://www.facenf.uerj.br/v22n3/v22n3a03.pdf>

28. Pereira ZT, Mendoza-Sassi RA. Factors associated with the immune response to hepatitis B vaccine in Brazilian hemodialysis patients. *Rev Med Chil* [Internet]. 2012 Jul 2012 [citado el 24 de febrero del 2019];140(7):882-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000700008>.