

Seroprotección para hepatitis B luego de 3 dosis de vacunación en niños colombianos menores de 18 años de edad con infección por VIH

Seroprotection for Hepatitis B after Three Doses of Vaccine in Colombian HIV Patients under the Age of 18

Maira Patricia Sánchez Pérez, MD,¹ Carlos Alberto Velasco Benítez, MD,² Pío López López, MD.³

¹ Pediatra. Gastroenteróloga. Fundación Valle del Lili. Centro Médico Imbanaco. Cali, Colombia. Correo electrónico: mairasanchez@yahoo.com

² Pediatra. Gastroenterólogo y nutriólogo. Universidad del Valle. Cali, Colombia. Correo electrónico: carlos.velasco@correounivalle.edu.co

³ Pediatra. Infectólogo. Universidad del Valle. Cali, Colombia. Correo electrónico: piolo@emcali.net.co

Fecha recibido: 04-03-14

Fecha aceptado: 02-02-15

Resumen

Introducción: la seroprotección (SP) (títulos cuantitativos de anticuerpos para antígeno de superficie [Anti-HBsAg] >10 UI/L) para el virus de la hepatitis B (VHB) en niños con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es baja. **Objetivo:** establecer la SP para VHB y los posibles factores asociados en niños con VIH de Cali, Colombia. **Metodología:** estudio de SP para VHB en 85 niños <18 años de edad luego de 3 dosis de vacunación. Fueron consideradas variables clínicas, paraclínicas, ambientales y sociodemográficas. El análisis estadístico incluyó estimación de proporción por ocurrencia, IC 95%, porcentajes, promedios y desviación estándar, y análisis univariado entre variable exposición y efecto; también se evaluó confusión (tablas de 2 x 2 y estimación de OR con IC 95%). Se utilizó prueba de Chi2 con significancia $p < 0,05$. El modelo multivariado se realizó por el método de eliminación hacia atrás. Se eliminaron variables con $p > 0,10$ por *likelihood-ratio test*. **Resultados:** la SP fue del 35,3% (IC 95% 25,2-46,4) ($n = 30$) en niños con edad promedio 101 ± 44 meses, con predominio del género femenino, raza mestiza, estadio C para VIH según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y promedio de tiempo de tratamiento de 5 años, sin relación entre el tiempo transcurrido entre dosis 1, 2 y 3 de vacunación y SP, ni entre diagnóstico y colocación de dosis 3 de vacunación y SP. En el modelo multivariado, el factor asociado fue la relación temporal entre inicio de tratamiento (0-3 años) y la colocación de la última dosis de vacunación (OR = 4,3 IC 95% 0,96-19,23; $p = 0,05$) y >3 años de inicio de tratamiento (OR = 9,69 IC 95% 2,37-39,5; $p = 0,00$). **Conclusión:** la prevalencia de SP fue del 35,3%, con posible factor de riesgo asociado con la relación temporal entre el inicio del tratamiento y el tiempo de colocación de la última dosis de vacunación.

Palabras clave

Hepatitis B, infección por VIH, seroprotección, niños.

INTRODUCCIÓN

La manera de transmisión del VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es por contacto con sangre y a través de actividad sexual, 2 de los más importantes factores de riesgo para adquirir el virus de hepatitis B (VHB) (1-4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la coinfección de VIH con VHB y hepatitis C (VHC) se asocia con incremento en la progresión acelerada y empeora el pronóstico de la enfermedad hepática, pudiendo llevar a infección crónica, cirrosis, cáncer y muerte (2). Alrededor

de 600000 personas mueren cada año debido a consecuencias de hepatitis aguda o crónica; cerca del 25% de los adultos que se convirtieron en infectados crónicos durante la infancia mueren de cáncer hepático o cirrosis (2). Se puede disminuir la incidencia de hepatitis B mediante el uso de la vacuna según los esquemas propuestos por la OMS (2).

Simani y colaboradores, en África Subsahariana, encontraron una prevalencia alta para seroprotección (SP) (títulos cuantitativos de anticuerpos para antígeno de superficie [Anti-HBsAg] >10 UI/L) para el VHB, siendo del 89,3% en niños entre los 5 y 24 meses de edad (3). En 2010 en

Abstract

Introduction: Seroprotection against hepatitis B is defined as anti-hepatitis B surface antigen titer ≥ 10 IU/L), but in children with human immunodeficiency virus (HIV) this is low. **Objective:** The objective of this study was to establish SP against HBV and potential associated factors in children with HIV in Cali, Colombia. **Methodology:** This is a study of seroprotection against HBV in 85 children under 18 years of age after receiving three doses of vaccine. Clinical, paraclinical, environmental and sociodemographic variables were considered. Statistical analysis included estimation of proportion per occurrence, 95% confidence intervals, percentages, means, standard deviations, and univariate analysis between variable exposure and effect. Confounding factors were evaluated with 2x2 contingency tables and estimation of odds ratios with 95% confidence intervals. The Chi² test was used with significance of $p < 0.05$. The multivariate model used backward elimination. Variables with $p > 0.10$ were eliminated by likelihood-ratio test. **Results:** SP was 35.3% (95% CI: 25.2 to 46.4, $n = 30$) in children with a mean age of 101 ± 44 months. Patients were predominantly female gender and mixed race and had Stage C HIV (according to US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) standards). Average treatment time was 5 years. No relationship was found between the time between the first, second and third doses of vaccine and SP, nor among diagnosis, time of vaccination, and SP. The multivariate model showed an association of SP with the temporal relationship between start of treatment (0-3 years), last dose of vaccination (OR = 4.3, 95% CI: 0.96 to 19.23; $p = 0.05$) and more than three years after starting treatment (OR = 9.69, 95% CI: 2.37 to 39.5; $p = 0.00$). **Conclusion:** The prevalence of SP was 35.3%, with a possible risk factor associated with the temporal relationship between onset of treatment and time of the last dose of vaccine.

Keywords

Hepatitis B, HIV infection, seroprotection, children.

Brasil, Pessoa y colaboradores encontraron que el 40,5% de adolescentes con VIH tenían SP comparado con 78,3% en adolescentes sanos (4). En 2009, Abzug y colaboradores encontraron en niños escolares con VIH una SP del 24%, y al revacunarlos esta incrementó a 46% a las 8 semanas del nuevo esquema (5). En 2009 en España, Fernández-Ibieta y colaboradores, en un estudio de 121 niños con VIH, observaron una prevalencia de Anti-HBsAg >10 UI/L para el VHB del 16,5%, con mayor proporción de estos en el estadio A (20%) frente al B (16%) y al C (9,4%) para VIH según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, aunque este porcentaje disminuyó según el tiempo transcurrido desde la vacunación: 36,8% en niños vacunados hacía menos de 3 años frente 7,4% hacía más de 12 años (6). En Cali, Colombia, López P. (observaciones no publicadas) reportó una SP de 20%, pero en este estudio no tuvieron en cuenta posibles factores de riesgo o de confusión asociados con esta inadecuada respuesta.

El objetivo de la presente investigación es determinar la prevalencia de SP para el VHB luego de 3 dosis de vacunación en niños <18 años de edad de la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA de Cali, Colombia y la posible asociación con factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y ambientales.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de prevalencia de SP para el VHB en niños <18 años de edad con diagnóstico de infección por VIH que asistieron a la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA de

Cali, Colombia entre septiembre y diciembre de 2010. Se determinó la presencia de SP para el VHB luego de 3 dosis de vacunación y posibles factores de riesgo. La población objetivo fueron niños del suroccidente colombiano bajo *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART) u observación. Fueron incluidos niños de ambos géneros, entre 8 meses y 18 años de edad, diagnosticados con infección por VIH a través de una prueba de ELISA positiva, una prueba de *Western Blot* confirmatoria, y carga viral positiva tomada al menos 15 días antes o después de la toma de Anti-HBsAg. También fueron incluidos niños que no hubieran sido transfundidos en los últimos 6 meses, con un intervalo mínimo entre cada dosis de 4 semanas, con un lapso de tiempo entre la vacuna 1 y 3 no superior a 18 meses y con la última dosis de vacuna en los últimos 10 años. Fueron excluidos niños con otras inmunodeficiencias confirmadas y niños hospitalizados por enfermedades graves concomitantes a la infección por VIH que comprometieran su vida como choque séptico, falla orgánica multisistémica, sepsis, desequilibrios hidroelectrolíticos o ácido-básicos severos o síndrome de dificultad respiratoria aguda y niños con antecedente de presentar infección por VHB.

Asumiendo una prevalencia esperada de 24%, con un error de estimación de $\pm 5\%$, un nivel de confianza del 95% y una población total a septiembre 1 de 2010 en la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA de Cali, Colombia de 122 niños, el tamaño de la muestra fue de 84 niños.

Las principales exposiciones de interés fueron la carga viral y el %CD4, siendo evaluadas variables sociodemo-

gráficas como edad, sexo, procedencia, raza, antecedentes, modo de transmisión para VIH; variables clínicas como estado nutricional (peso, talla, índice de masa corporal, talla para la edad), signos y síntomas de enfermedad hepática crónica, estadio de la infección para VIH según los CDC de los Estados Unidos, hospitalizaciones, HAART y tiempo de tratamiento, tiempo entre dosis de vacunación, relaciones temporales entre la medición de los niveles de anticuerpos específicos y la dosis 3 de vacunación, inicio de terapia HAART y diagnóstico de VIH; variables paraclinicas como carga viral, %CD4, bilirrubina directa, AST/ALT; y variables ambientales como actividad sexual, uso de drogas intravenosas, hacinamiento, madre o padres vivos o fallecidos, abandono y alimentación con leche materna. La variable resultado fue la determinación de SP para VHB por medio de los títulos cuantitativos de anticuerpos para antígeno de superficie (Anti-HBsAg) >10 UI/L mediante el método de quimioluminiscencia (micro-ELISA) (7).

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Valle y de la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA de Cali, Colombia. Los padres y/o tutores legales de los niños que aceptaron participar en el estudio, firmaron un consentimiento informado y respondieron una encuesta estructurada aplicada por los investigadores. Luego de la encuesta, a cada niño le fueron tomados 5 mL de sangre periférica para el análisis de los Anti-HBsAg en un sistema automatizado (Equipo Elysis Uno), un equipo de alta tecnología que hace pruebas de micro-ELISA para la determinación de anticuerpos (7).

Se creó una base de datos en EpiInfo 6.04 y el análisis estadístico fue realizado con Stata 10. Para evaluar los posibles errores de digitación, fue revisado el 10% de la base de datos y comparado con las formas originales para corregirlas. Para describir la distribución de las variables se realizó un análisis exploratorio de todas ellas: para las variables continuas fueron obtenidos gráficos (histogramas, gráficas de cajas y bigotes, gráficas de simetría) que permiten describir su distribución, así como las medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó un análisis de normalidad y cuando fue necesario, se desarrolló transformación de los datos para su normalización. Para las variables categóricas se obtuvieron frecuencias y proporciones.

La carga viral para VIH fue definida de acuerdo con 4 categorías: <400 copias/mL; 401 y 29 999 copias/mL; 30 000 y 99 999 copias/mL; y >100 000 copias/mL. El %CD4 en 3 categorías: <15%, entre 15% y 24%, y >25%. Se categorizaron las variables de tiempo desde la fecha de la dosis 3 hasta la fecha de toma de la muestra para evaluar SP (0-3 años, 3,1-6 años y >6 años), tiempo desde el diagnóstico de VIH y SP (0-3 años, 3,1-6 años, 6,1-9 años y >9 años) y tiempo de tratamiento y SP (0-3,3 años; 3,4-6,6 años; 6,7-10 años y >10 años), y la relación temporal

entre la dosis 3 de vacunación, el inicio de terapia HAART y la medición de los niveles de anticuerpos específicos (<0 años, 0 a 3 años, >3 años).

El estado nutricional de los niños del estudio fue establecido usando como referencia las tablas de la OMS según el índice de masa corporal (IMC) (eutróficos, riesgo de sobrepeso o delgadez, sobrepeso o delgadez, y obesidad o delgadez severa) y T/E (eutróficos, riesgo para baja talla, baja talla y baja talla severa).

Se determinó la proporción de niños con infección con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y las medidas descriptivas con su correspondiente desviación estándar (DE) y rangos. Para evaluar los posibles factores de riesgo fue realizado un análisis univariado para cada una de las variables de exposición de interés y la variable efecto. Además se exploró la posible ocurrencia de asociación entre la variable exposición de mayor interés (carga viral, %CD4 y grupos de tiempo de tratamiento en meses) y otras covariables, y entre la SP y las demás covariables, con el objetivo de evaluar la posible existencia de confusión. Se estimaron los *odds ratios* (OR) con sus respectivos IC 95%, y la significancia estadística fue evaluada con la prueba exacta de Fisher. Para evaluar la confusión e interacción se realizó análisis por regresión logística múltiple. Para la construcción del modelo multivariado se utilizó el método *Backward* (o de eliminación hacia atrás), en el cual se incluyeron todas las variables que en el análisis univariado mostraron una asociación estadística significativa al nivel de significancia de 0,20. Para eliminar las variables del modelo se utilizó la prueba *Likelihood-ratio test* (LR Test) cuando el valor p era >0,10. Se hizo la posestimación en regresión logística realizando la prueba *goodness of fit* (Hosmer-Lameshow) para evaluar la bondad de ajuste al modelo.

RESULTADOS

Entre septiembre y diciembre de 2010, 122 niños fueron elegibles, 37 fueron excluidos (1 fallecido, 1 transfundido, 31 niños con carnet de vacunación incompleto, 1 niño con Guillain-Barré y 3 niños con enfermedades graves y hospitalizados) y 85 fueron finalmente incluidos en el estudio. Se perdieron algunos datos de información en relación con bilirrubina directa (n = 83), ALT/AST (n = 84), lactancia materna (n = 80), y padres vivos (n = 79) de algunos niños.

Entre los 85 niños, 30 presentaron SP para VHB (prevalencia de SP 35%; IC 95% 25,2-46,4%), siendo considerados como casos para el análisis posterior, mientras que los niños que no hicieron SP (n = 55) fueron considerados como controles. La tabla 1 describe las principales características del grupo de estudio. Hubo una razón de género femenino:masculino de 1,1:1, con promedio de edad 101,63 ±44,07 meses, predominio de escolares (n = 54,

63,5%), de Cali (n = 69, 81,2%), de raza mestiza (n = 58, 80%), con estadio C (n = 31, 50,6%) según los CDC de los Estados Unidos, 54,1% con al menos 1 hospitalización luego del diagnóstico de infección por VIH/SIDA, 89,4% con HAART y con mediana de 60 meses para tiempo de tratamiento (rango 0 y 157 meses) (tablas 1 y 2).

Ningún niño tuvo antecedente de transfusiones ni de hepatitis B. Tan solo 2 niños presentaron crecimiento hepático y/o esplénico.

Acerca de la relación temporal de la colocación de la última dosis de vacunación, el 70% presentó SP en el período de tiempo de 3,1 a 6 años de puesta la vacuna; a la relación temporal entre el tiempo de diagnóstico de VIH y desde el inicio al tratamiento HAART, ambas SP se incrementaron a través de los años hasta un 53,3%, respectivamente. Finalmente, al evaluar el tiempo de inicio de la terapia HAART y la colocación de la dosis 3 de vacunación, se encontró que los niños con >3 años de tratamiento tuvieron una SP del 62% *versus* el 27,6% de los niños sin tratamiento.

Análisis de asociación

No hubo diferencias significativas entre las variables socio-demográficas y ambientales. Hubo más oportunidad de SP en 0,2 veces en el grupo con carga viral ≥ 400 -<29 999

copias/mL (IC 95% 0,04-0,72, p = 0,01); en 1,6 veces en el grupo entre 3,1 y 6 años de la última dosis de vacunación (IC 95% 0,42-5,8, p = 0,49); en 0,7 veces en el grupo de 3,1 a 6 años del tiempo del diagnóstico de infección por VIH (0,13-4,0, p = 0,12); en 4 veces en el grupo de 6,7 a 10 años del tiempo del inicio del tratamiento HAART (IC 95% 1,14-13,99, p = 0,03) (tabla 2).

Luego de controlar potenciales confusores, las variables que mejor explicaron la SP fueron carga viral, %CD4 y tiempo del diagnóstico y de tratamiento HAART, siendo la única variable que mejor explica la presencia de SP la relación temporal entre el tiempo de inicio del tratamiento y la colocación de la última dosis de vacuna del grupo entre 0 y 3 años (OR = 4,3; IC 95% 0,96-19,23; p = 0,05) y del grupo >3 años (OR = 9,69; IC 95% 2,37-39,5; p = 0,00). La estimación del 68,4% de clasificación correcta y el área bajo la curva de 0,791 fueron buenas (tabla 3).

DISCUSIÓN

Comúnmente la vacuna para el VHB induce niveles de Anti-HBsAg entre el 95 y 99% de lactantes, niños y adultos jóvenes sanos (8); en comparación con los niños infectados con VIH, estos tienen una pobre respuesta como resultado de su inmunodeficiencia (9). A nivel mundial, Simani

Tabla 1. Características sociodemográficas de los niños menores de 18 años de edad de la Clínica Pediátrica VIH/SIDA de Cali, Colombia. Septiembre-Diciembre 2010.

	Seroprotección + (n = 30)	Seroprotección - (n = 55)	OR	IC 95%	p
Variables sociodemográficas					
Grupos de edad					
Lactantes (0-24 meses)	2 (6,67)	5 (9,09)	1		
Preescolares (25-60 meses)	4 (13,33)	4 (7,27)	2,5	0,29-21,39	0,84€
Escolares (61-144 meses)	18 (60,00)	36 (65,45)	1,25	0,22-7,08	0,25
Adolescentes (145-216 meses)	6 (20)	10 (18,18)	1,5	0,21-10,3	0,41
Edad (meses)					
Promedio (DE)	103,7 (45,3)	100,5 (43,7)			0,75x
Género (n%)					
Femenino	15 (50)	31 (56,36)	1		
Masculino	15 (50)	24 (43,64)	0,77	0,28-2,07	0,57€
Procedencia (n%)					
Cali	26 (86,67)	43 (78,18)	1		
Valle	4 (13,33)	12 (21,81)	0,73	0,20-2,62	0,63€
Raza (n%)					
Mestiza	25 (83,33)	43 (78,18)	1		
Negra	5 (16,67)	12 (21,82)	0,71	0,22-2,27	0,57€

DE: desviación estándar; x: t test; €: Chi2.

Tabla 2. Características paraclínicas y ambientales de los niños menores de 18 años de la Clínica Pediátrica VIH/SIDA de Cali, Colombia. Septiembre-Diciembre 2010.

	Seroprotección + (n = 30)	Seroprotección - (n = 55)	OR	IC 95%	p
Variables paraclínicas					
Carga viral (copias/mL)	89 (0-2339547)	750 (0-3627553)			0,42
Grupo de carga viral (copias/mL)					
<400	21 (70)	25 (45,45)	1		
≥400-29 999	3 (10)	19 (34,55)	0,18	0,04-0,72	0,01€
≥30000-<99 999	2 (6,67)	6 (10,91)	0,39	0,07-2,17	0,28
≥100 000	4 (13,33)	5 (9,09)	0,95	0,22-4,0	0,94
%CD4	41,55 (11-63)	34,9 (13,2-56,9)			0,08¥
%CD4					
<14	3 (10)	2 (3,64)	1		
>15-<25	4 (13,33)	14 (25,45)	0,19	0,02-1,56	0,12 €
≥25	23 (76,67)	39 (70,91)	0,39	0,61-2,53	0,32
AST	32,5 (11-82)	31 (15-78)			0,53 ¥
ALT	21,5 (10-72)	24 (8-62)			0,12 ¥
BD	0,2 (0,1-0,8)	0,2 (0-1,4)			0,23 ¥
Anti-HBsAg	95,95 (10,6-493)	2,7 (0-8,9)			0,06 ¥
Variables ambientales					
Hacinamiento					
No	16 (53,33)	26 (47,27)	1		
Sí	14 (46,67)	29 (52,73)	0,8	0,29-2,09	0,59 €
Padres vivos					
No	10 (37,04)	19 (36,54)	1		
Sí	17 (62,96)	33 (63,46)	0,97	0,33-2,91	0,96 €

DE: desviación estándar; €: Chi2; ¥: Mann-Whitney.

Tabla 3. Factores asociados a SP en niños menores de 18 años de edad de la Clínica Pediátrica VIH/SIDA de Cali, Colombia. Septiembre-Diciembre 2010.

Variables (IC 95%)	OR crudo	p (IC 95%)	OR ajustado	p
Grupo de 3ª dosis de vacunación y relación con inicio de terapia HAART y detección de SP				
<0 años	24 (31,58)	1		
0-3 años	21 (27,63)	4,3 (0,96-19,23)	4,3 (0,96-19,23)	0,05
>3 años	31 (40,79)	9,69 (2,37-39,5)	9,69 (2,37-39)	0,002

y colaboradores (3), en África Subsahariana, al comparar la prevalencia de Anti-HBsAg en niños de 5 a 24 meses de edad estratificados por el estado de infección por VIH y vacunados contra el VHB, encontraron diferencias marcadas entre 2 grupos seleccionados: el grupo que recibió un plan ampliado de inmunización (PAI) demostró altos niveles de seroprotección (89,3% *versus* 81,7%; OR = 1,87 IC 95% 0,87-4,29; p = 0,10) y de SP (86% *versus* 75%; 2,05 IC 95% 0,97-4,29; p = 0,03), y al estratificar por la condición de VIH, la SP fue de 85,7% para VIH-negativos y 78,1%

para VIH-positivos (p = 0,12). Finalmente, relatan que la SP fue comparable entre los VIH-positivos (84,3%; n = 51) y VIH-negativos (86,5%; n = 192 OR = 0,84 IC 95% 0,33-2,10; p = 0,695) en el grupo PAI, y en contraste se redujo la SP observada entre los VIH-positivos (63,3%; n = 22) y VIH-negativos (81,6%; n = 38) en el grupo externo (OR = 0,4 IC 95% 0,1-1,52; p = 0,12).

Pippi y colaboradores (10) encontraron una SP de 59,5% (50/84) después de 5 meses de la tercera dosis de vacuna para el VHB. Pessoa y colaboradores (4), en

40 adolescentes brasileños con VIH y 23 adolescentes sanos, describen una SP del 45% (18/40) en el grupo de VIH *versus* 78,2% (18/23) del grupo control ($p = 0,01$). Wilson y colaboradores (11), en una cohorte de 71 niños, reportan en adolescentes con VIH una SP del 41,1% *versus* 70% en VIH negativos ($p = 0,05$; RR 0,586 IC 95% 0,36-0,96). En el presente estudio se encontró una SP para el VHB del 35,3% (30/85) en niños con infección por VIH, datos inferiores a los descritos por Simani y colaboradores (3), Pippi y colaboradores (10) y Wilson y colaboradores (11), pero ligeramente superior a lo publicado por Abzug y colaboradores (5), que encontraron una SP del 24% en 204 niños. La prevalencia del presente estudio duplica lo reportado por Fernández-Ibieta y colaboradores (6) en un estudio de 121 niños con VIH, que observaron una prevalencia de Anti-HBsAg para el VHB del 16,5% (OR = 5,0 IC 95% 10,4-24,3). Los hallazgos del presente estudio son marcadamente superiores a los de Siriakson y colaboradores (12), que encuentran una prevalencia del 1%. En Cali, Colombia, López P. (observaciones no publicadas) reportó una SP del 20%. La diferencia entre los resultados en niños con VIH *versus* niños sanos podrían explicarse por la baja SP hacia el esquema de vacunación inicial (vacunación primaria fallida) o por la tasa más rápida de declinación de los anticuerpos (vacunación secundaria fallida) (11). Al comparar estos hallazgos con otros estudios, estos podrían explicarse, primero por la falta de respuesta al esquema de vacunación, o segundo por el tiempo prolongado de la determinación de la SP en relación con la colocación de la última dosis de vacunación; es decir, el tiempo transcurrido desde la colocación del esquema completo de vacunación es un factor importante que pudo influir para que estos anticuerpos hayan descendido hasta el punto de no estar en niveles de SP.

Factores de riesgo

Sociodemográficos: el grupo etario de nuestros pacientes fue el escolar, con una edad promedio de $8,5 \pm 3,8$ años (rango $1,1 \pm 16,1$ años), diferente a lo reportado por Simani y colaboradores (3) que estudiaron a un grupo de lactantes, por Pessoa y colaboradores (4) y Siriakson y colaboradores (12) que estudiaron solo a adolescentes, y a lo descrito por Pippi y colaboradores (10) que estudiaron solo a niños escolares. En el presente estudio se encontró una proporción de mujeres del 54,9%, diferente a lo descrito por Pessoa y colaboradores (4) que encontraron un número homogéneo de niños por sexo ($p = 0,16$), datos que no están en concordancia con las observaciones iniciales de Washburn y colaboradores (13), que refieren que la morbilidad en la mayor parte de las enfermedades, incluyendo las infecciosas, ocurre más frecuentemente en los niños que en las niñas. Contrario

a nuestros hallazgos, Pippi y colaboradores (10) y Siriakson y colaboradores (12) describieron una proporción mayor en hombres 59,5% y 52%, respectivamente.

Paraclínicos: en el análisis univariado del presente estudio los datos sugieren que a medida que se incrementa el %CD4, la oportunidad de tener SP incrementa: entre los niños con %CD4 ≥ 15 y < 25 (OR = 0,19 IC 95%: 0,02-1,56; $p = 0,12$) y en aquellos con %CD4 ≥ 25 (OR = 0,39 IC 95% 0,61-2,53; $p = 0,32$). Se evidenció que el 72,94% tenía %CD4 > 25 ; contrario a este trabajo, Pessoa y colaboradores (4) encontraron %CD4 bajos ($21 \pm 10,8$) en adolescentes que no hicieron SP en relación con quienes lo hicieron ($30,2 \pm 9,9$) ($p = 0,00$); la carga viral > 400 copias/mL en el grupo que hizo SP fue del 50% (9/18) ($p = 0,775$). Al comparar estos datos con los presentes, el 70% (21/30) tienen < 400 copias/mL ($p = 0,06$), lo que va a favor de que a mejor estado inmune, mejor respuesta a las inmunizaciones. El estudio de Abzug y colaboradores (5) muestra en su análisis multivariado que quienes tenían mayor %CD4 después del inicio de HAART tenían más oportunidad de hacer SP (OR = 1,27; $p = 0,00$); la respuesta de la concentración de anticuerpos se asocia con un buen estado inmune (OR = 2,69 $p = 0,00$), carga viral < 400 copias/mL (OR = 2,03 $p = 0,05$) y %CD4 (OR = 1,23; $p = 0,10$). En relación con esta variable, contrario a Abzug (5), en el presente análisis multivariado no se evidenció asociación de hacer SP con el hecho de tener cargas virales bajas (< 400 copias/mL) ni %CD4 altos.

Clínicos: los pacientes de este estudio tuvieron predominio del estadio C (56,67%) $p = 0,674$, similar a Siriakson y colaboradores (12) que reportan que la mitad de los pacientes (51%) están en estadio C y contrario a lo descrito por Pessoa y colaboradores (4), donde evidencian una mayor proporción en el estadio B (50%), siguiéndole 33,3% C y 16,7% A, $p = 0,718$. Asimismo, Fernández-Ibieta y colaboradores (6) describieron una proporción de SP en el estadio A (20%) frente al B (16%) y al C (9,4%), $p = 0,19$, y Pippi y colaboradores (10) muestran una proporción de 75,8% en estadio A (25/33) comparado con 50% en estadio B (23/46) $p = 0,03$ y el 40% en estadio C (2/5) $p = 0,13$.

No se encontró un franco compromiso del estado nutricional en términos de desnutrición (DNT) severa, de todos los niños evaluados el 27,1% presentó retraso en la talla y un 29,7% tenía riesgo de retraso en la talla. Al comparar datos previos en este mismo grupo de niños en el año 2005, Velasco y colaboradores (14) encontraron que presentaban DNT global en el 72%, DNT crónica en el 67% y DNT aguda en el 35%, y en el año 2009 Velasco y colaboradores (15) evidenciaron un mejor estado nutricional ya que solo 13% de ellos tenían DNT crónica severa; los resultados del

presente estudio no son comparables porque se utilizaron diferentes tablas de evaluación nutricional (*National Center and Health Statistics* de los Estados Unidos *versus* OMS); el buen estado nutricional probablemente es secundario a la eficacia y efectividad de la terapia HAART y del programa de seguimiento y control que permiten una mayor adherencia y disminución de la morbimortalidad en este grupo de niños (16). No se encontró un efecto protector en nuestros pacientes entre el estado nutricional y hacer SP; el retraso en la talla encontrado puede tener causas multifactoriales (DNT, baja talla constitucional, la baja talla familiar, el retardo constitucional del desarrollo, el madurador lento, etc.) y en este caso, baja talla reportada en niños por el virus del VIH/SIDA (15, 17-20).

Algunos estudios han sugerido que la tasa de SP mejora en adultos tratados con HAART y permanecen en rangos entre 32% y 59% (13, 21); el efecto que la terapia antirretroviral tiene sobre la respuesta a la vacuna en niños no ha sido suficientemente estudiado. La mayor SP en niños con tiempo de tratamiento HAART (>10 años) (OR = 6,0; IC 95% 1,27-28,25; $p = 0,023$) encontrada en este estudio en el análisis univariado es consistente con los hallazgos de Pippi y colaboradores (10), que encontraron una correlación positiva entre la respuesta a la vacuna y recibir HAART, con 70,8% de pacientes con HAART (34/48) *versus* 44,4% (16/36) sin terapia antirretroviral ($p = 0,03$). Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, ellos encontraron que la asociación desapareció al ajustar por el conteo de células CD4. En su modelo final la variable conteo de células CD4 posvacunación permaneció asociada significativamente (OR = 0,05; IC 95% 0,002-0,096; $p = 0,04$). Fernández-Ibieta y colaboradores (6) observaron una prevalencia de Anti-HBsAg del 16,5%, disminuyendo este porcentaje según el tiempo transcurrido desde la vacunación (menos de 3 años) de 36,8% a 7,4% (más de 12 años), comparado con niños sanos. En el análisis univariado del presente estudio se encontró una prevalencia del 35,3% y al evaluar la relación temporal de la colocación de la última dosis de vacunación y detección de SP se encontró, al igual que Fernández (6), que este porcentaje iba disminuyendo según el tiempo transcurrido desde la vacunación, una prevalencia de SP de 70% (21/30) (menos de 6 años de vacunado) a 16,47% (más de 6 años de vacunación). Abzug y colaboradores (5) encontraron asociación entre SP y la vacuna previa de VHB no mayor de 4 años (OR = 4,57; $p < 0,001$). En el presente análisis multivariado se incluyeron todas las variables en el modelo y al hacer la regresión logística solo quedó como variable significativa posiblemente asociada a hacer SP la relación temporal entre el inicio del tratamiento de 0-3 años (categoría 2) (OR = 4,3; IC 95% 0,96-19,23; $p = 0,05$) y (categoría 3) >3 años (OR = 9,69; IC 95% 2,37-39,5; $p = 0,00$). Estos hallazgos no son comparables con otros estudios pues no se encontró

en la literatura alguno que haya hecho esta relación desde el tiempo de inicio del tratamiento y el esquema completo de vacunación.

En conclusión, la prevalencia de SP en 85 niños con infección por VIH de la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA de Cali, Colombia, fue del 35,3%, con posible factor de riesgo asociado la relación temporal entre inicio de tratamiento y tiempo de colocación de última dosis de vacunación.

REFERENCIAS

1. Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003;23:59-68.
2. World Health Organization. Hepatitis B. 2010. Disponible en: URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/> Consultada enero 31 de 2014.
3. Simani OE, Leroux-Roels G, Francois G, Burnett RJ, Meheus A, Mphahlele MJ. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009;27:146-51.
4. Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E, Gouvea A, De Moraes-Pinto MI, Succi R. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. *Vaccine* 2010;28:1606-12.
5. Abzug MJ, Warshaw M, Rosenblatt HM, Levin MJ, Nachman SA, Pelton SI, et al. Immunogenicity and immunologic memory after hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;200:935-54.
6. Fernández-Ibieta M, Ramos JT, González-Tome MI, Guillén S, Navarro M, Cilleruelo MJ. Anticuerpos anti-VHB y VHA en niños y adolescentes con VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:449-52.
7. Elisys Uno. Fully Automated ELISA Analyzer. Microelisa. En: <http://www.trendsandcompetence.com/userDownloads/en/981230.pdf> Consultada enero 31 de 2014.
8. Hoofnagle JH. Hepatitis B - preventable and now treatable. *N Engl J Med* 2006;354:1074-6.
9. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118(10A):75S-83S.
10. Pippi F, Bracciale L, Stolzuoli L, Giaccherini R, Montomoli E, Gentile C, et al. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Med* 2008;9:519-25.
11. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, Belzer M, Crowley-Nowick PA, Puga A, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. *Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. J Adolesc Health* 2001;29(3 Suppl):123-9.
12. Siriaksorn S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus

- in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2006;24:3095-9.
13. Washburn TC, Medearis DN, Childs B. Sex differences in susceptibility to infections. *Pediatrics*. 1965;35:57-64.
 14. Velasco CA, López P, Contreras LJ. Anthropometric nutritional status in children HIV positive with vertical transmission. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:508-9 (Abstract).
 15. Velasco CA, Méndez F, López P. Cryptosporidiosis in Colombian children with HIV/AIDS infection. *Rev Colomb Med* 2011;42:418-29.
 16. Peters D. Diagnosis and management of hepatitis B virus and HIV coinfection top. *HIV Med* 2007;15:163-6.
 17. Padmapriyadarsini C, Pooranagangadevi N, Chandrasekaran K, Subramanyan S, Thiruvalluvan C, Bhavani PK, et al. Prevalence of underweight, stunting, and wasting among children infected with human immunodeficiency virus in South India. *Internat J Pediatr* 2009 Article ID 837627, 5 pages doi:10.1155/2009/837627.
 18. Macallan DE. Wasting in HIV infection and AIDS. *J Nutr* 1999;129(Suppl 1):238-42.
 19. Lepage P, Msellati P, Hitmana DG, Bazubagira A, van Goethem C, Simonon A, et al. Growth of human immunodeficiency type I-infected and uninfected children: A prospective cohort study in Kigali, Rwanda, 1988 to 1993. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:479-85.
 20. Myhre JA, Chadwick EG, Yogev R. Failure to thrive in HIV infected children: Incidence, prevalence, and clinical correlates. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1997;7:83-90.
 21. Pasricha N, Datta U, Chawla Y, et al. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B vaccine. *BMC Infect Dis* 2006;6:65.