

Factores asociados a una respuesta eficaz a la vacuna de la hepatitis B en pacientes en diálisis

F. Caravaca, J. J. Cubero, J. L. Ramos, M. L. Sánchez-Casado, M. Arrobas, J. L. Pizarro y E. Sánchez-Casado

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

RESUMEN

Se ha estudiado a un grupo de pacientes urémicos terminales vacunados de la hepatitis B (VHB), correlacionando la respuesta con una serie de factores: edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal, tipo de diálisis, transfusiones recibidas y momento en que se inició la vacunación con respecto al programa de diálisis. Ochenta y tres pacientes urémicos ($49,4 \pm 14,9$ años, SD) fueron vacunados con 40 μ g. de vacuna derivada del plasma a los cero, uno y seis meses. Se consideró una respuesta positiva un título superior a 10 mU/ml. a los doce meses de la primera dosis, con confirmación dos meses después. Se utilizó como grupo control a 25 sanos vacunados a dosis de 20 μ g. a cero, uno y seis meses.

La respuesta global fue de 54,2 % en urémicos frente a 92 % en controles ($p = 0,0003$; chi cuadrado). Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre la edad del grupo respondedor (R) y el no respondedor (NR) ($46,3 \pm 15,8$ vs $53,2 \pm 12,9$ años, $p = 0,034$; t de Student para datos no apareados). No hubo diferencias en el sexo, tipo de diálisis (DPCA o HD) ni en el número de transfusiones recibidas antes y después de la vacunación. La presencia de diabetes mellitus insulino dependiente se correlacionó negativamente con la respuesta a la vacunación ($p = 0,0003$). Las mayores diferencias se observaron según el momento en que se realizara la vacunación con respecto al inicio del programa de diálisis. Catorce pacientes fueron vacunados antes de comenzar el programa de diálisis ($6,5 \pm 3,4$ meses) (grupo I), con una respuesta del 92,8 %; 31 pacientes vacunados en el primer mes de diálisis (grupo II), con una respuesta del 54,8 %; 21 pacientes vacunados entre el segundo y duodécimo mes (grupo III), con una respuesta del 42,8 %, y 17 pacientes vacunados más allá de los doce meses en diálisis (grupo IV), con una respuesta del 35,2 % (I vs II $p = 0,0116$; I vs III $p = 0,0029$; I vs IV $p = 0,00012$; II vs IV NS: test de Fisher y chi cuadrado). No hubo diferencias en la edad, sexo y distribución de las etiologías de la insuficiencia renal en estos cuatro subgrupos.

En conclusión, los factores que se relacionan con una mejor respuesta a la vacunación con la VHB derivada del plasma a dosis de 40 μ g. a los cero, uno y seis meses en pacientes urémicos son la edad, la diabetes mellitus insulino dependiente y el momento en que se inicie la vacunación. Es recomendable vacunar a los pacientes urémicos antes de comenzar el programa de diálisis.

Palabras clave: **Hemodiálisis. DPCA. Vacuna hepatitis B.**

Recibido: 13-VI-88.
En versión definitiva: 29-IX-88.
Aceptado: 29-IX-88.

Correspondencia: Dr. F. Caravaca.
Servicio de Nefrología.
Hospital Infanta Cristina.
Carretera de Portugal, s/n.
06080 Badajoz.

RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS

SUMMARY

We analysed the response to hepatitis B vaccine (HBV) in chronic renal failure patients.

Eighty-three uremic patients (age 49.4 ± 14.9 years, SD) were vaccinated with 40 μg of plasma derived vaccine at 0, 1 and 6 months. Effective response was estimated to occur when the anti-HBs was higher than 10 mIU/ml. at 12 months of the first dose, with confirmation two months later.

The patients were subdivided into 4 groups according to the time of administration of the first dose of the VHB: before dialysis (6.5 ± 3.4 months before, 14 patients) (group I), at the first month on dialysis (31 patients) (group II), between the 2nd to 12th month (21 patients) (group III) or beyond 12 months on dialysis (17 patients) (group IV). Twenty-five health-care workers made up the control group (doses of 20 μg at 0, 1 and 6 months).

The global response in uremic patients was 54.2 % (44/83) versus 92 % (23/25) in control ($p = 0.0003$; Chi-square). A statistically significant difference was observed in age between uremic responders and nonresponder (46.3 ± 15.8 vs. 53.2 ± 12.9 years, $p = 0.034$; unpaired t test). No differences were observed in sex, type of dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis) and blood transfusions received before and after vaccine. Patients with insulin-dependent diabetes mellitus had a poor response to vaccination ($p = 0.0003$). Differences were encountered according to the time of vaccination related to the time of inclusion on dialysis. Thus, the rate of responders in group I was 92.8 % (13/14), group II 54.8 % (17/31), group III 42.8 % (9/21) and group IV 35.2 % (6/17) (I vs II $p = 0.0116$; I vs III $p = 0.0029$; I vs IV $p = 0.00012$; II vs III NS; Fisher's exact test and Chi-square). No differences were observed in age, sex and etiologies of renal failure among these groups.

In conclusions, the factors related to responses to derived-plasma HBV in uremic patients, are the age, insulin-dependent diabetes mellitus and the time of vaccination with respect to the initiation of the dialysis program. We recommended vaccination with HBV before dialysis in preterminal renal failure patients at dose of 40 μg at 0, 1 and 6 months.

Key words: **Hemodialysis. CAPD. Hepatitis B vaccine.**

Introducción

Los programas de vacunación contra la hepatitis B (VHB) en pacientes sometidos a diálisis han rendido unos resultados poco alentadores¹. Un presumible defecto en el sistema inmune de estos pacientes² ha conducido a modificar los iniciales protocolos de vacunación con el fin de aumentar la inmunogenicidad de la vacuna. A pesar de ello, los resultados más satisfactorios han sido siempre inferiores a los logrados en personas sanas³.

Para averiguar qué factores se asocian dentro de un grupo de pacientes en diálisis, a una respuesta satisfactoria con un mismo protocolo de vacunación, se ha realizado un estudio en el que se han tenido en cuenta la edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal, tipo de diálisis (DPCA o HD), transfusiones recibidas y el momento en que se realizó la vacunación con respecto al inicio del programa de diálisis.

Material y métodos

Población

Se han estudiado 83 pacientes, 37 mujeres y 46 varones, edad media de $49,48 \pm 14,9$ años. Treinta en programa de DPCA y 53 en HD. Todos estos pacientes entraron en un programa de vacunación de la VHB, previa identificación de marcadores negativos de la hepatitis B (AgHBs, AchBs, AchBc) y ausencia de signos bioquímicos de hepatopatía. Se recogió el número de transfusiones sanguíneas (unidades de 300 c.c. de concentrado de hemáties) realizadas seis meses antes y seis meses después de la primera dosis de vacunación, así como las realizadas doce meses después de la primera dosis.

Las enfermedades causantes de su insuficiencia renal fueron: no filiada, 28; glomerulonefritis, 18; nefropatías intersticiales, 13; diabetes, 9; poliquistosis,

10; enfermedad vascular, 4; enfermedades Alport, 1.

Se vacunó a estos pacientes con un protocolo único, utilizando la vacuna Heptavax B (Merck-Sharp-Dohme): tres dosis de 40 µg. al cero, uno y seis meses. El sitio de la inyección i.m. fue en la región glútea, salvo en los pacientes que presentaron sobrepeso o gran panículo adiposo en esta región, variando entonces el sitio de inyección a la región deltoidea.

Catorce pacientes iniciaron la vacunación antes de entrar en programa de diálisis (6,5 ± 3,4 meses antes, con aclaramientos de creatinina de 8,2 ± 3,3 ml/min.), 31 en el primer mes de diálisis, 21 entre el segundo y duodécimo mes y 17 más allá del duodécimo mes de diálisis.

Se consideró una respuesta positiva: la presencia de AchBs con un título superior a 10 mUI/ml. por enzimoimmunoensayo (AUSAB-EIA, Abbott Laboratories), con confirmación dos meses después y negatividad de AchBc y AgHBs.

Como control de la eficacia de la vacuna se estudiaron 25 personas sanas, considerando respuesta positiva la presencia de AchBs al mismo título por EIA y al año de la primera dosis de la vacunación (dosis de 20 µg a cero, uno y seis meses).

Estadística

Los datos se expresan en media y desviación estándar (X + SD). Se ha utilizado el test de Student para datos no apareados, dos colas; test de Fisher y chi cuadrado. Para determinar la homogeneidad de la edad de las muestras se ha utilizado el análisis de la varianza. Se ha considerado como estadísticamente significativo una p < 0,05.

Resultados

La respuesta en pacientes en diálisis fue del 54,2 % (45/83), frente a un 92 % (23/25) en el grupo control (p = 0,0003; chi cuadrado) (tabla I).

La edad media de los pacientes con respuesta positiva (R) fue de 46,31 ± 15,8 años, frente a 53,23 ± 12,9 años en los no respondedores (NR) (p = 0,034, t de Student) (tabla I). Por grupos de edad: I: de quince-treinta y cinco años, respuesta positiva en el 72,2 % (13/18); II: de treinta y seis-cincuenta y cinco años en el 59,2 % (16/27). III: más de cincuenta y cinco años en el 42,1 % (I vs II p = 0,59; I vs III p = 0,06, chi cuadrado) (fig. 1).

No hubo diferencias en el sexo. Los pacientes en CAPD tuvieron una respuesta positiva en el 46,6 % (14/30), frente al 58,4 % (31/53) de los pacientes en HD (NS) (tabla I). La edad media de los pacientes en CAPD fue de 52,03 ± 15,5 años, frente a los 47,98 ± 14,4 años en HD (p = 0,236). El 23,3 % (7/30) de los pacientes en DPCA eran diabéticos, frente al 3,7 % (2/53) de los pacientes en HD.

Tabla I. Resultados de la VHB en urémicos

| | Respondedores | No respondedores |
|------------------------|---------------|------------------|
| N.º pacientes | 45 (54,2 %) | 38 (45,8 %) |
| Edad | 46,3 + 15,8 * | 53,2 + 12,9 |
| Sexo | 21 V/24 H | 16 V/22 H |
| HD | 31 (58,4 %) | 22 (41,6 %) |
| CAPD | 14 (46,6 %) | 16 (53,4 %) |
| Transf. ± 6 meses | 2,11 + 2,5 | 2,65 + 2,9 |
| Transf. + 12 meses | 3,42 + 3,9 | 3,15 + 3,9 |
| Vacunación prediálisis | 14 (92,8) ** | 1 (7,2 %) |

* p < 0,05.

** p < 0,001.

Abreviaturas: Edad en años, media ± SD. V: varón. H: hembra. Transf. ± seis meses.

Transfusiones en unidades realizadas seis meses antes y después de la primera dosis de vacuna. Transf. + doce meses. Transfusiones realizadas doce meses después de la primera dosis de vacuna.

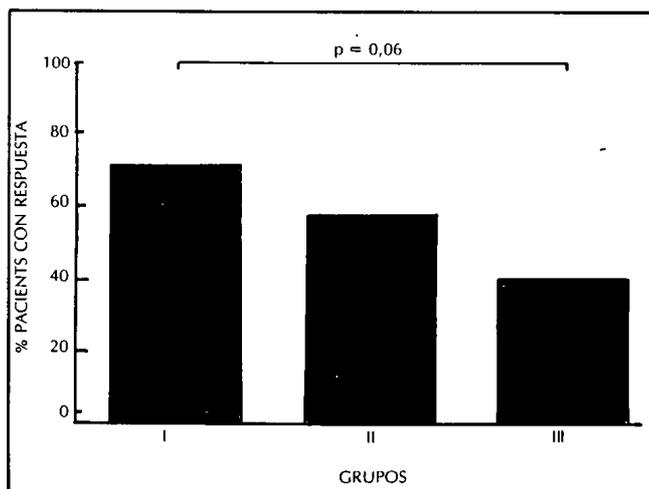


Fig. 1.—Respuesta a la VHB según la edad. Grupo I: intervalo entre quince y treinta y cinco años. Grupo II: entre treinta y seis y cincuenta y cinco años. Grupo III: más de cincuenta y cinco años.

La respuesta a la vacunación según la etiología de la insuficiencia renal se muestra en la tabla II. Únicamente es destacable el negativo efecto de la diabetes mellitus insulindpendiente en la respuesta a la vacunación.

Los pacientes R recibieron seis meses antes y seis meses después de la primera dosis de vacuna una media de 2,11 ± 2,5 transfusiones sanguíneas, frente a las 2,65 ± 2,9 transfusiones de los pacientes NR (diferencias NS). El total de transfusiones recibidas en los siguientes doce meses de la primera dosis de vacuna en el grupo R fue de 3,42 ± 3,9, frente a las 3,15 ± 3,9 en el grupo NR (NS).

De los 14 pacientes que recibieron la primera dosis de la VHB antes de entrar en programa de diálisis (grupo I), 13 se consideraron como respondedores (92,8 %). Cuando se vacunó en el primer mes de

Tabla II. Etiología de la insuficiencia renal y respuesta a la VHB

| Etiología | Respondedores |
|-------------------------------|----------------|
| No filiada | 60,7 % (17/28) |
| Glomerulonefritis | 72,2 % (13/18) |
| Nefropatía intersticial | 53,8 % (7/13) |
| Diabetes | 0 % (0/9) * |
| Poliquistosis | 80 % (8/10) |
| Vascular | 0 % (0/4) |
| Alport | 0 % (0/1) |

* p = 0,0003.

diálisis (grupo II), el 54,8 % (17/31) tuvo una respuesta positiva. Entre el segundo y duodécimo mes de diálisis (grupo III), el 42,8 % (9/21), y si la vacuna se administró más allá de los doce meses en diálisis (grupo IV), la respuesta fue del 35,2 % (6/17) (I vs II p = 0,0116; I vs III p = 0,0029; I vs IV p = 0,0012; II vs IV NS, test de Fisher y chi cuadrado) (fig. 2). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el sexo y edades de estos cuatro grupos. La probabilidad de que la distribución de etiologías de la insuficiencia renal entre estos cuatro grupos se hubiera realizado aleatoriamente fue de 0,753 (chi cuadrado), aunque hay que mencionar que en el grupo vacunado antes de su entrada en diálisis no había ningún paciente diabético.

Discusión

Los resultados de los estudios realizados sobre la respuesta a la VHB en pacientes urémicos son con-

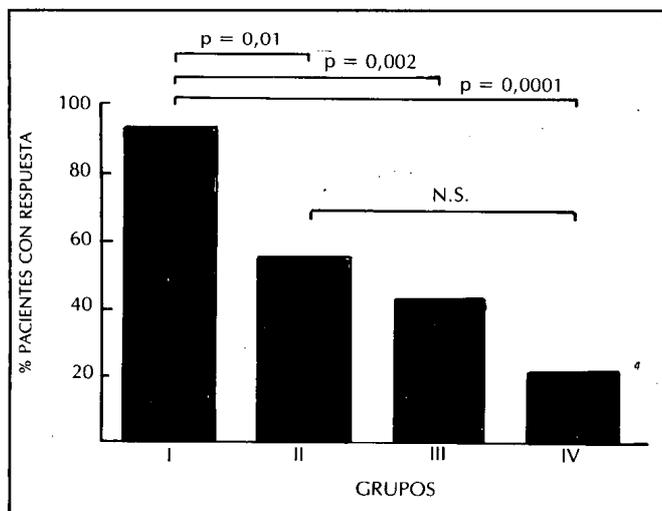


Fig. 2.—Respuesta a la VHB según el momento de la vacunación con respecto al comienzo del programa de diálisis. Grupo I: vacunación antes de entrar en diálisis. Grupo II: en el primer mes de diálisis. Grupo III: entre el segundo y duodécimo mes en diálisis. Grupo IV: más allá de los doce meses en diálisis.

trovertidos. Estas discrepancias pueden estar más que justificadas por las diferencias que existen en el tipo de vacuna, las dosis administradas, la severidad de la insuficiencia renal, así como en la definición de la respuesta a la vacunación. No obstante, hay una coincidencia casi generalizada sobre el defecto en la producción de anticuerpos anti-HBs en estos pacientes. De esta forma, se han publicado diferentes protocolos de vacunación en un intento de mejorar los porcentajes de respuesta a base de un aumento en la inmunogenicidad de la vacuna^{4, 5}.

Las dosis recomendadas inicialmente por los fabricantes de la vacuna derivada del plasma en pacientes en diálisis fueron las que utilizamos en el grupo de pacientes estudiados, y a partir de aquí observamos la respuesta ante diversas variables. Además, en este estudio se ha pretendido analizar una respuesta efectiva a la vacuna, intentando excluir aquellas respuestas débiles tras la tercera dosis de la vacuna, que en poco tiempo se pierden, ya que en la práctica su efecto protector es escaso. La utilización del método EIA puede resultar menos sensible en la detección de anti-HBs⁶; así, es posible que en este trabajo se haya introducido como error un eventual número de falsos negativos. Hemos considerado como método efectivo para descartar la presencia de anti-HBs por inmunización pasiva tras transfusiones el no considerar los títulos inferiores a 10 mUI/ml. y la no confirmación dos meses después de títulos superiores a esta cifra.

Los resultados evidencian una relación con la edad, la diabetes mellitus insulínica y con el momento en que se inició la vacunación.

Existe una coincidencia generalizada en el efecto negativo de la edad sobre la respuesta a la VHB. Este hallazgo no es sorprendente y probablemente no exclusivo de la VHB. De igual modo, la diabetes mellitus ejerce un efecto negativo en la respuesta inmune a la vacunación, fácilmente explicable por las alteraciones sistémicas de esta enfermedad que incluyen el sistema inmune.

Se ha publicado una menor respuesta a la vacunación VHB en pacientes en DPCA⁷. En nuestro estudio hubo un menor porcentaje de respuestas en este grupo de pacientes (no significativo estadísticamente), pero creemos que puede estar justificado por la edad y el mayor número de pacientes diabéticos, más que por un efecto directo de la DPCA sobre cualquier mecanismo inmune.

Los estudios sobre la respuesta a la VHB en pacientes urémicos antes de entrar en diálisis son más controvertidos⁸⁻¹². Bommer y cols.⁸ no observan ninguna diferencia en la respuesta a la vacunación entre los pacientes en diálisis y los urémicos preterminales. Desgraciadamente, estos autores hacen una definición de la respuesta a la vacunación discutible y los resultados los ofrecen a los nueve meses. Köhler

y cols.¹⁰ demuestran cómo la vacunación de siete pacientes preterminales con dosis de 40 µg a los cero, uno y seis meses, más la adición de 3 ml. de gammaglobulina anti-HBs, produce una respuesta del 100 % a los doce meses de la primera dosis. Más recientemente, Seaworth y cols.¹¹ observan una respuesta del 88 % en 16 pacientes preterminales vacunados con VHB derivada del plasma con dosis de 40 µg a los cero, uno y seis meses. Los estudios de la vacunación en pacientes con insuficiencia renal moderada no son muy concluyentes, ya que aunque existe un mayor porcentaje de respuesta que en los pacientes en diálisis, desgraciadamente las dosis administradas fueron las recomendadas para sanos^{9, 12}. Así pues, según los resultados de nuestro estudio y el de otros autores^{10, 11}, parece que las dosis que en un principio fueron recomendadas para pacientes en diálisis son las adecuadas, pero para pacientes urémicos preterminales antes de su entrada en diálisis.

Parece existir una correlación entre el grado de insuficiencia renal y la respuesta a la VHB. Esta hipótesis puede quedar reforzada con la observación en este estudio de una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes preterminales (aclaramientos de creatinina superiores a 5 ml/min.) y los pacientes vacunados en el primer mes de diálisis (aclaramientos inferiores a 5 ml/min.). Además, estas diferencias se van ampliando según aumenta el tiempo en diálisis. Esto podría interpretarse por una pérdida de aclaramiento residual y, por tanto, una mayor severidad en la insuficiencia renal parcialmente compensada con la diálisis (aclaramiento de moléculas medias), con el consiguiente efecto negativo sobre el sistema inmune del paciente¹³.

En conclusión, los factores que se asocian a una respuesta satisfactoria a la VHB derivada del plasma a dosis de 40 µg a los cero, uno y seis meses en pacientes con insuficiencia renal avanzada son la edad, la presencia de diabetes mellitus insulínica y el momento en que se inicie la vacunación con respecto al comienzo de la diálisis, siendo muy recomendable el que ésta se realice antes de entrar en programa de diálisis. Probablemente, si se quieren conseguir unos buenos resultados de respuesta en los pacientes que ya han comenzado el programa de diálisis, será preciso un protocolo de vacunación más

reforzado. Son necesarios más estudios para determinar qué dosis son las óptimas para cada grado de insuficiencia renal.

Bibliografía

1. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ y Szumness W: The dialysis vaccine trial study group: Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 311:496-501, 1984.
2. Bramwell SP, Tsakiris DJ, Briggs JD, Follett EAC, Stewart J, McWhinnie DL, Watson MA, Hamilton DNH y Junor BJR: Dinitrochlorobenzene skin testing predicts response to hepatitis B vaccine in dialysis patients. *Lancet* 1:1412-1415, 1985.
3. Alter MJ, Favero MS y Maynard JE: Hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis centers in United States. *JAMA* 254: 3200-3202, 1985.
4. Lelie PN, Reesink HW, De Jong-Van Manen STh, Dees PJ y Reerink-Brongers EE: Immune response to heat-inactivated hepatitis B vaccine in patients undergoing hemodialysis. Enhancement of the response by increasing dose of hepatitis B surface antigen from 3 to 27 mcg. *Arch Intern Med* 145:305-309, 1985.
5. Benhamou E, Courouze A-M, Jungers P, Laplanche A, Degos F, Brangier J y Crosnier J: Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 21:143-147, 1984.
6. Mulligan ME, Nugent ME, Hardin JH, Krant JH y Shinaberger JH: Less-than-expected efficacy of hepatitis B vaccine in dialysis staff members. *Dial Transplant* 14:254-256, 1985.
7. Cunningham EE, Pasko MT y Bean TR: Evaluation of hepatitis B vaccine (Heptavax-B) in CAPD patients (abstract). *Kidney Int* 31:249, 1987.
8. Bommer J, Ritz E, Andrassy K, Bommer G, Deinhardt F, Jilg W y Darai G: Effect of vaccination schedule and dialysis on hepatitis B vaccination response in uremic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 20:161-168, 1983.
9. Bommer J, Grussendorf M, Jilg W, Deinhardt F, Koch HG, Darai G, Bommer G, Rambašek M y Rotz E: Vaccination against hepatitis B in patients with renal insufficiency. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 21:300-305, 1985.
10. Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer H, Meyer Zum y Buschenfelde KH: Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int* 25:124-128, 1984.
11. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C y Hamilton J: Hepatitis B vaccine in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 157:332-337, 1988.
12. Jungers P, Chauveau P, Courouze AM y Mattinger B: Hepatitis B vaccine in non dialyzed patients: preliminary results. Abstracts XXI Ind Congress Eur Dial Transplant Assoc. Brusel, 1985, 69.
13. Navarro J, Contreras P, Touraine JL, Freyria AM, Later R y Traegger J: Effect of middle molecules on immunological functions. *Artif Organs (supl.)* 4:S76-S81, 1981.