

¿Influye la presencia de diabetes mellitus en la respuesta inmunológica a la vacuna frente a la hepatitis B en pacientes en diálisis?

Fabrizi F, Dixit V, Martin P, et al. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:815-21.

Análisis crítico: Rebeca García-Agudo, Natalia Andrés-Navarro, Enrique Escobar-Saiz, Maruja Fernández-Ordóñez, Gloria Francisco-Corral, María J. Martín-Serrano, Ana Muñoz-Serrano, Guadalupe Risco-Abellán, Olga María-Rubio, María Sánchez-Ruiz de Gordo, Miguel Á. Vila-Heredero, Carmen Román-Ortiz, Ángel Arias-Arias, José M. Tenías-Burillo. Grupo de Lectura Crítica del Complejo Hospitalario La Mancha Centro.

Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

NefroPlus 2013;5(1):63-5

doi:10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12209

■ INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la hepatitis B crónica ha descendido del 10-15 % en los años setenta a menos del 2 % en Europa occidental y Norteamérica¹. Los pacientes con enfermedad renal crónica constituyen un grupo de alto riesgo para la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) debido a la alta exposición que presentan a productos sanguíneos, material de hemodiálisis, punciones venosas e inmunodeficiencia²⁻⁵.

Se recomienda la vacunación frente al VHB en los pacientes con enfermedad renal crónica y la monitorización periódica de niveles de anticuerpos para asegurar concentraciones superiores a 10 mUI/ml⁶. Se han investigado diferentes pautas de vacunación y vías de administración. Algunos autores apuntan a una inmunización más prolongada con la vía de administración intradérmica⁷ y mayores tasas de inmunización⁸.

Se han implicado varios factores en la respuesta a la vacunación frente al VHB: anemia, malnutrición proteico-calórica⁹⁻¹¹, diabetes^{12,13}, peso, sexo masculino^{14,15}, grado de insuficiencia renal, hiperparatiroidismo, déficit de vitamina D, disminución en la producción de inmunoglobulinas, disminución de la interleucina-2 por los linfocitos T, disfunción en los macrófagos, niveles altos de indoleamina-2,3-dioxigenasa¹⁶.

Siguiendo el esquema y la guía publicada por García López y Quereda¹⁷ y del grupo CASPe¹⁸, desarrollamos la evaluación de este metanálisis en tres apartados que valoran la validez, los resultados y la aplicabilidad a un contexto clínico.

■ LECTURA CRÍTICA

A. ¿LOS RESULTADOS DE LA REVISIÓN SON VÁLIDOS?

A1. PREGUNTAS «DE ELIMINACIÓN»

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

Se trata de una pregunta etiológica acerca de si un factor de riesgo como la diabetes mellitus se asocia con la probabilidad de obtener una respuesta inmunizante tras la vacunación frente al VHB en pacientes con insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo renal con diálisis.

Si desarrollamos el acrónimo PICO (pacientes, intervención, comparación, *Outcome* = desenlace, resultado):

P = Pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal).

I = Diabetes mellitus.

C = No diabetes mellitus.

O = Respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B (anticuerpos anti-HBs mayores o iguales a 10 mUI/ml) tras un período completo de vacunación.

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? ¿Fueron adecuados los criterios empleados para la selección de artículos?

Para responder adecuadamente a una pregunta etiológica, el diseño ideal lo constituyen los estudios observacionales analíticos (cohortes, casos y controles). También es posible obtener información útil de los ensayos clínicos con vacunas, acerca de si han recogido la presencia o no de diabetes y si la han relacionado con la respuesta obtenida tras la vacunación.

A2. PREGUNTAS DE DETALLE

3. ¿Se incluyeron todos los estudios relevantes e importantes?

Los autores han buscado documentos en MEDLINE (de diferentes proveedores); *Current Contents*. Han seguido las referencias de los estudios recuperados. No contactan con investigadores para saber de sus trabajos ni tampoco buscan estudios «no publicados» en fuentes de literatura gris (tesis, congresos, etc.). No buscan artículos en otros idiomas que no sea el inglés.

4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?

No realizan ninguna evaluación de la calidad metodológica ni del riesgo de sesgos de los estudios recuperados.

5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado «combinado», ¿era razonable hacer eso?

Valoramos la heterogeneidad en sus tres componentes esenciales (clínica, metodológica y estadística):

- Parece haber **heterogeneidad clínica**: diferentes tipos de pacientes con diferentes pautas de vacunación, con diagnósticos de diabetes que han podido cambiar en el período de publicación de los estudios (1995-2010).
- Existe **heterogeneidad metodológica**: han seleccionado estudios de diferente diseño (cohortes, ensayos clínicos) y seguramente con desigual calidad metodológica (no evaluada).
- Aun así, la **heterogeneidad estadística** no es excesiva, con una I^2 que no supera el 40 %.

B. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?

7. ¿Cuán precisos son los resultados?

El resultado se expresa como *odds ratio* (OR): OR = 0,52 (intervalo de confianza [IC] 95 % 0,38 a 0,71). Si admitiéramos este valor como válido (con dudas acerca de ello tras rellenar las preguntas de validez), interpretaríamos que la diabetes es un factor de riesgo importante en la respuesta inmunizante frente a la vacuna de la hepatitis B en los pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con diabetes tendrían una probabilidad menor (aproximadamente la mitad) de responder adecuadamente a la vacuna que los pacientes no diabéticos.

C. ¿SON LOS RESULTADOS APLICABLES EN TU MEDIO?

8. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?

Seguramente el tipo de pacientes incluidos en los estudios no difiere en gran medida de los que son atendidos en nuestros centros sanitarios.

9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?

En principio, no sabemos si los autores han tenido en cuenta, en cada estudio seleccionado, mediante análisis multivariante u otras técnicas de análisis, si la relación entre la diabetes y la respuesta a la vacuna está influida por otros factores que sabemos se pueden asociar a la diabetes (edad y masa corporal, por ejemplo) y que a su vez pueden influir negativamente en la respuesta a la vacuna. Si no han tenido en cuenta este posible sesgo de confusión, estaríamos atribuyendo erróneamente un efecto perjudicial a la diabetes que correspondería a los factores con los que se acompaña (edad, obesidad) y no a la diabetes en sí.

10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?

Esta pregunta no es muy pertinente en este estudio, ya que no es posible eliminar el factor de riesgo (diabetes). No sabemos si la mejora del control de la diabetes podría aumentar la respuesta a la vacuna en estos pacientes.

Se trata de un estudio que, a pesar de pasar las preguntas de eliminación, presenta problemas de validez importantes: la búsqueda no es exhaustiva^a, los autores no seleccionan estudios que no estén en inglés, no valoran la calidad de los estudios, no valoran la heterogeneidad clínica ni metodológica ni tampoco tienen en cuenta ni comentan si en los estudios observacionales, sobre todo, hay posibles fenómenos de confusión en la relación entre la diabetes y la respuesta a la vacuna. Tampoco se adaptan a las normas internacionales actuales sobre la realización y publicación de las revisiones sistemáticas: no siguen el acuerdo PRISMA para este tipo de estudios (<http://www.prisma-statement.org/PRISMA/20Spanish/20Sept/202010.pdf>).

^a Una revisión sistemática debe buscar en al menos las principales bases bibliográficas (MEDLINE, Embase, Cochrane, CINAHL, Scopus, Science Citation Index) y comprobar si existen otros estudios en Google Académico.

En definitiva, los autores han planteado la pregunta de forma adecuada y han buscado el tipo de estudios que podrían responderla, pero la metodología que han seguido para encontrar los estudios, valorarlos y resumirlos ha sido deficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18:52-61.
2. Snyderman DR, Bryan JA, Macon EJ, Gregg MB. Hemodialysis-associated hepatitis: report of an epidemic with further evidence on mechanisms of transmission. *Am J Epidemiol* 1976;104:563-70.
3. Carl M, Francis DP, Maynard JE. A common-source outbreak of hepatitis B in a hemodialysis unit. *Dial Transplant* 1983;12:222-9.
4. Alter MJ, Ahtone J, Maynard JE. Hepatitis B virus transmission associated with a multiple-dose vial in a hemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1983;99:330-3.
5. Niu MT, Penberthy LT, Alter MJ, Armstrong CW, Miller GB, Hadler SC. Hemodialysis-associated hepatitis B: report of an outbreak. *Dial Transplant* 1989;18:542-55.
6. Centers for Disease Control and Prevention: recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recommendations and reports* 2001;50(RR05):1-43.
7. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 2005;5:1930-4.
8. Barraclough KA, Wiggins KJ, Hawley CM, van Eps CL, Mudge KW, Johnson DW, et al. Intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: a prospective open-label randomized controlled trial in nonresponders to primary vaccination. *Am J Kidney Dis* 2009;54:95-103.
9. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Köhler H. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia (review). *Kidney Int Suppl* 2001;78:S206-S2011.
10. Lombardi M, Pizzarelli F, Righi M, Cerrai T, Dattolo P, Nigrelli S, et al. Hepatitis B vaccination in dialysis patients and the nutritional status. *Nephron* 1992;61:266-8.
11. Sester U, Sester M, Hauk M, Kaul H, Köhler H, Girndt M. T-cell activation follows Th1 rather than Th2 pattern in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1217-23.
12. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Meta-analysis: the impact of diabetes mellitus on the immunological response to hepatitis B virus vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:815-21.
13. Alavian SM, Tabatabaei SV. The effect of diabetes mellitus on immunological response to hepatitis B virus vaccine in individuals with chronic kidney disease: a meta-analysis of current literature. *Vaccine* 2010;28:3773-7.
14. Sezer S, Ozdemir FN, Guz G, Arat Z, Colak T, Sengul S, et al. Factors influencing response to hepatitis B virus vaccination in hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2000;32:607-8.
15. Vagelli G, Calabrese G, Mazzotta A, Pratesi G, Gonella M. More about response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Nephron* 1988;49:171.
16. Eleftheriadis T, Liakopoulos V, Antoniadis G, Stefanidis I, Galaktidou G. Indoleamine 2,3-dioxygenase is increased in hemodialysis patients and affects immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2011;29:2242-7.
17. García López F, Querada C. Apuntes para la lectura crítica de una revisión sistemática. *Nefrología* 2007;27:417-24.
18. CASPe (Critical Appraisal Skills Program en España): programa de habilidades en lectura crítica, España. Available at: <http://www.redcaspe.org/herramientas/index.htm>