

ARTÍCULO ORIGINAL**VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN UNA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS: COMPARATIVA ENTRE 2 PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN***VACCINATION AGAINST HEPATITIS B VIRUS IN A HEMODIALYSIS UNIT. COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN TWO DIFFERENT SCHEMES*

María José Torres Sánchez, Eduardo Ávila Barranco

Centro de Hemodiálisis Nevada, Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, España

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2016; 36 (1) Pág. 21-25

RESUMEN

Introducción: La vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) es más efectiva en prediálisis pero en ocasiones el paciente llega a diálisis de forma no programada sin realizar vacunación completa previa. Pretendemos determinar el grado de respuesta a inmunización frente a VHB con diferentes esquemas en hemodiálisis. **Material y métodos:** Estudiamos 30 pacientes en hemodiálisis administrando 2 esquemas de vacunación frente a VHB. Un grupo realiza el esquema de 3 dosis (0, 1, 6 meses) (PAUTA 3) y otro de 4 dosis (0, 1, 2, 6 meses) (PAUTA 4). **Resultados:** El 56.7% hizo pauta 3 con respuesta del 26.7% y el 43.3% hizo pauta 4 con 23.3% de respuesta, sin diferencias significativas entre ambas ($p=0.6$). La tasa de AcHBs postvacunacional fue significativamente mayor con pauta 4 ($p<0.05$) así como en las tasas de anticuerpos mantenidas al año; a los 2 años las tasas de anticuerpos no fueron significativamente diferentes entre ambas pautas. En el resto de análisis estadístico, la vacunación realizada en pacientes con más tiempo en diálisis tuvo mayor respuesta con pauta 4 ($p<0.05$) aunque con respecto a los niveles de anticuerpos no hubo diferencias en los que respondieron con cada pauta. **Conclusiones:** No existen diferencias en la respuesta inmunológica a vacunación frente VHB en hemodiálisis entre esquemas de 3

y 4 dosis. Hay mayor respuesta con el esquema de 4 dosis en la vacunación en pacientes con mayor tiempo en diálisis. Por ello, aconsejamos realizar la inmunoprofilaxis con el esquema de 3 dosis en pacientes incidentes en hemodiálisis que no han sido vacunados anteriormente.

PALABRAS CLAVE: vacunación virus hepatitis B; hemodiálisis; tasa de inmunización

ABSTRACT

Introduction: Vaccination against hepatitis B virus (HBV) is more effective in pre-dialysis, but sometimes the patient has to start treatment in an unscheduled way, without full immunization coverage. We try to establish the immune response rate against HBV in hemodialysis with different vaccination schemes. **Methods:** We studied 30 patients in hemodialysis program with 2 different vaccination schemes against HBV. One group performed a 3-doses scheme (0, 1 and 6 months) (PATTERN 3) and the other group performed a 4-doses scheme (0, 1, 2 and 6 months) (PATTERN 4). **Results:** 56.7% performed pattern 3, with immune response of 26.7%. 43.3% performed pattern 4, with immune response of 23.3%, without significant differences between them ($p=0.06$). Anti-hepatitis

B surface antibodies (anti-HBs) rate after vaccination was significantly higher with pattern 4 ($p<0.05$) as well as the antibodies counts maintained within 1 year. After 2 years, anti-HBs rates were not significantly different between both patterns. In other statical analysis, vaccination carried out in patients who have been for a long time in hemodialysis treatment, was more responsive with pattern 4 ($p<0.05$) although anti-HBs levels were similar in patients that had response with each pattern. **Conclusions:** There are no differences in immune response between 3-doses scheme and 4-doses scheme in HBV vaccination for hemodialysis patients. There is greater response with 4-doses scheme in hemodialysis patients who have not been vaccinated previously.

KEYWORDS: hepatitis B vaccination; hemodialysis; immunization rate

INTRODUCCIÓN

Las infecciones víricas siguen teniendo una frecuencia considerable en los pacientes en hemodiálisis. Existen protocolos universales de actuación que pretenden disminuir el riesgo de infección nosocomial, considerada principal fuente de contagio. Las infecciones producidas por el virus de la hepatitis B (VHB) son, junto con las producidas por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las más importantes a tener en cuenta en las unidades de diálisis ya que siguen siendo un factor relevante de comorbilidad en estos pacientes condicionando así su supervivencia. Por ello, y en la medida de lo posible, es conveniente realizar inmunoprofilaxis. Aunque actualmente la infección por VHB ha reducido su incidencia, las guías recomiendan continuar con el protocolo de vacunación¹. Es sabido que la vacunación frente a VHB es más efectiva en situación de prediálisis, ya que la inmunodeficiencia que conlleva la propia enfermedad renal limita su respuesta, entre otros factores²⁻⁵. Sin embargo, en ocasiones el paciente llega a diálisis de forma no programada y no realiza la pauta de vacunación completa en las consultas de ERCA (enfermedad renal crónica avanzada). El objetivo de este estudio es determinar el grado de respuesta a la inmunización frente a VHB utilizando 2 pautas diferentes de

administración en hemodiálisis para así poder adaptar los recursos de forma adecuada a los fines buscados.

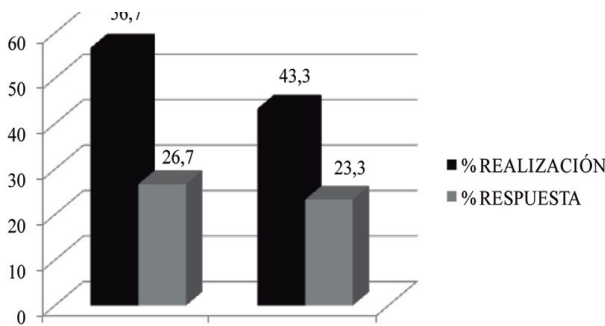
MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional prospectivo incluyendo a 30 pacientes en programa de hemodiálisis que han recibido, una vez iniciado el tratamiento renal sustitutivo, 2 esquemas diferentes de vacunación frente a VHB con vacuna Engerix-B siendo cada dosis de 40 mcg/ml con administración intramuscular. A un grupo se le administra el esquema de 3 dosis con lo que se vacunan en el mes 0, al mes y a los 6 meses (0, 1, 6 meses) (PAUTA 3) y a otro grupo se le administra el esquema de 4 dosis, la basal, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses (0, 1, 2, 6 meses) (PAUTA 4). La asignación de cada una de las pautas no fue decisión de los autores sino que fueron realizadas según política del centro de diálisis en los años en los que se recopiló la información. Se recogieron datos demográficos de los pacientes y analíticos tales como los relacionados con parámetros nutricionales o la determinación de AcHBs (anticuerpos de superficie frente al virus de la hepatitis B) (mlUI/ml) en varios momentos: 1) al finalizar la pauta de vacunación, 2) al año de realizada la vacunación y 3) a los 2 años de realizada la vacunación. La determinación de los AcHBs tras realizar cada uno de los esquemas se cuantificó entre el primer y segundo mes de finalizada cada una de las pautas. Los pacientes a los que se les realizó la última determinación no fueron todos los que se incluyeron en el estudio ya que sólo fue posible contar con ese dato en 21 pacientes. Se asumió como paciente respondedor aquel que tuvo >10 mlUI/ml de AcHBs y respondedor óptimo el que tuvo >100 mlUI/ml de AcHBs en cada una de las cuantificaciones analíticas. Se realizó un estudio descriptivo de todas las variables. Empleamos el test de Chi-cuadrado de Pearson para medir la asociación entre variables no paramétricas, ANOVA de un factor para las comparaciones entre grupos y T de Student para detectar diferencias en las determinaciones de AcHBs entre grupos y esquemas de vacunación. Se consideró el test como significativo cuando la $p<0.05$. Para analizar los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0.

RESULTADOS

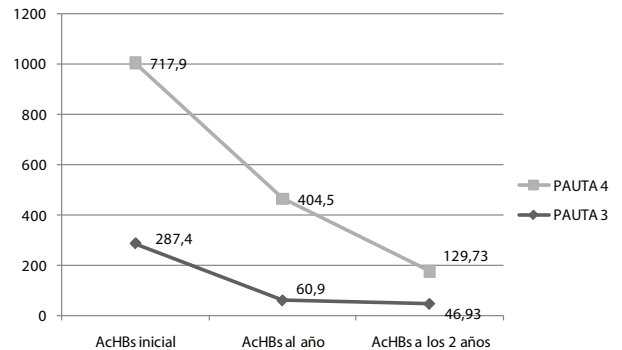
Del total de 30 pacientes incluidos, el 63.3% eran varones, la media de edad fue de 63.4±13.75 años, el tiempo medio en diálisis hasta que iniciaron la vacunación frente a VHB fue de 21.89±17.5 meses. La etiología de la enfermedad renal crónica fue con un 26.7% la nefroangiosclerosis, seguido de 20% la etiología no filiada y 16.7% tanto la nefropatía diabética como la intersticial, el resto de porcentaje pertenece a etiologías menos frecuentes. El 56.7% de los pacientes hizo el esquema de vacunación con 3 dosis siendo la respuesta del 26.7%; el 43.3% hizo la pauta 4 con un 23.3% de respuesta, no hubo diferencias significativas entre ambas pautas en lo que respecta tanto a realización como respuesta con cada una de ellas (p=0.6) (**Figura 1**).

Figura 1. Porcentaje (%) de administración de cada una de las pautas de vacunación frente al VHB y porcentaje de respuesta a cada una de ellas. No hay diferencias significativas en el porcentaje de respuesta a cada una de las pautas (p=0.6)



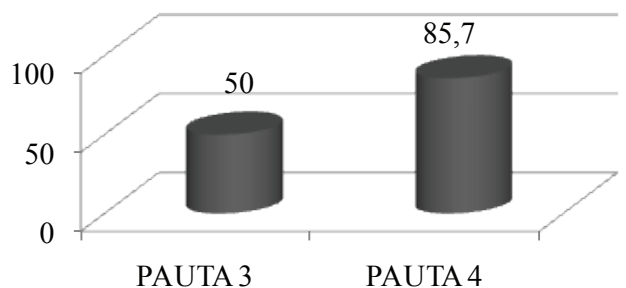
El 20% de los pacientes necesitó revacunación completa con la pauta de 4 dosis por no ser respondedores a ninguno de los esquemas de forma inicial. Además, al 6.66% hubo que administrar una dosis de recuerdo al año o a los 2 años por negativización de anticuerpos en el periodo de seguimiento. La tasa de AcHBs postvacunacional fue de media de 329.64±287.4 mlUI/ml con la pauta 3 y de 717.9±415.49 mlUI/ml con la pauta 4, siendo significativamente mayor la cuantificación con la pauta 4 (p<0.05). Las tasas mantenidas al año fueron también representativamente superiores con la pauta 4 (404.5±376.65 mlUI/ml versus 81.03±60.9 mlUI/ml con la pauta 3). Se apreció que a los 2 años de finalizada la vacunación, las tasas de anticuerpos no fueron significativamente diferentes entre ambos esquemas de administración (**Figura 2**).

Figura 2. Media de las tasas de AcHBs post-vacunación (mlUI/ml). Significación estadística en la diferencia de las tasas alcanzadas inicialmente y al año (p<0.05). No existen diferencias significativas en cuanto a tasa de anticuerpos entre ambas pautas a los 2 años (p=0.1)



De los pacientes que realizaron seroconversión, el 76.47% lo hicieron con tasas de AcHBs mayores de 100 mlUL/ml, lo que se considera una respuesta óptima. Se realizó también un análisis estadístico comparando las tasas de AcHBs y el grado de respuesta de cada una de las pautas con sexo, edad, estado nutricional o existencia de patología concomitante como diabetes o hipertensión arterial sin detectarse diferencias significativas. En pacientes que llevaban más tiempo en hemodiálisis, la respuesta fue mayor con el esquema de vacunación de 4 dosis respecto a la pauta de 3 dosis de forma significativa (porcentajes de respuesta de 50% vs 85.7% p<0.05) (**Figura 3**), aunque con respecto a los niveles de anticuerpos logrados tras la vacunación, no hubo diferencias en los pacientes que respondieron con cada una de las pautas.

Figura 3. Porcentajes de respuesta a la vacunación en pacientes con más tiempo en hemodiálisis (%). Mayor porcentaje de respuesta con pauta 4 de forma significativa p<0.05



CONCLUSIONES

Podemos concluir: 1) que no existen diferencias en la respuesta inmunológica a la vacunación frente al VHB en hemodiálisis cuando se realizan los esquemas de 3 o 4 dosis; 2) que hay una mayor respuesta inmunológica cuando se utiliza el esquema de 4 dosis en la vacunación de pacientes que llevan más tiempo en tratamiento renal sustitutivo tipo hemodiálisis; 3) y que para conseguir una mejor gestión de recursos, es conveniente realizar la inmunoprofilaxis con el esquema de 3 dosis en los pacientes incidentes en hemodiálisis que no han sido vacunados anteriormente.

DISCUSIÓN

Es importante realizar un calendario de vacunación adecuado en los pacientes en hemodiálisis debido a que la inmunodepresión que presentan y los factores de comorbilidad que se asocian los hacen más susceptibles a infecciones. Las infecciones representan la segunda causa de mortalidad después de las complicaciones cardiovasculares en esta población². La vacuna frente a la VHB sigue siendo útil en estos pacientes y ayuda a evitar la infección por el mismo, la cual produce la mitad de los casos de hepatocarcinoma e insuficiencia hepática medrando así la supervivencia de estos pacientes⁶. Es preferible realizar una inmunoprofilaxis adecuada en estadios precoces de la enfermedad renal debido a que la progresión de la enfermedad merma la inmunidad de estos pacientes provocando así una menor respuesta inmunológica⁶⁻⁷. A veces, por situaciones de inicio no programado en hemodiálisis o por problemas logísticos que impiden realizar la vacunación antes de iniciar diálisis, nos encontramos con situaciones en las que los pacientes están meses sin vacunar, ello hace que la respuesta a la vacunación conforme pasen más tiempo en diálisis sea más baja debido al agravamiento de la inmunodeficiencia⁶; esta circunstancia podría explicar que nuestros pacientes respondieran mejor a la administración de 4 dosis en los casos de más larga estancia en diálisis. En diversos estudios se ha definido la tasa de respuesta a la vacunación en hemodiálisis entre el 40-50%⁴ (en otras series entre 50-80%) siendo del 95% en la población general⁸, nosotros hemos encontrado tasas bajas en nuestra población estudiada, acorde con la gran

variabilidad que existe en la literatura. Aunque en nuestro trabajo no se han logrado diferencias significativas, está descrito en otros estudios una menor respuesta a la vacunación en los siguientes grupos de pacientes: edad avanzada, sexo masculino, hipertensos, obesidad, tabaquismo, alteración del estado nutricional o asociación de otras inmunodeficiencias^{3-6,8}. Es controvertido el papel en la respuesta en caso de diabéticos, VHC positivo, resistencia a la eritropoyetina, hiperparatiroidismo secundario, insuficiencia de vitamina D y la existencia de una causa genética⁴.

Según diversas guías, donde se recogen protocolos de actuación de las Unidades de Diálisis¹, se recomienda la realización de un esquema de administración de la vacuna frente a VHB que puede basarse en 3 o 4 dosis. Aunque en algunos trabajos señalan que el esquema de 4 dosis es el más indicado en esta clase de pacientes, aún no existe un consenso que haga preferible el uso del esquema de 4 dosis respecto al de 3 dosis^{1,3,6}. Por ello, y tras los resultados que nosotros hemos obtenido, podemos detallar de forma más concreta un perfil de uso para cada uno de ellos que se basa en el uso de la pauta de 3 dosis en los pacientes que no han sido vacunados en otros estadios de la enfermedad renal ya sea por un inicio de programa de forma urgente o por imposibilidad de realizar una vacunación adecuada. Sin embargo, si se decide vacunar cuando el paciente lleva más tiempo en programa de hemodiálisis, es más conveniente elegir la pauta de 4 dosis, seguramente esta necesidad de más dosis se deba a la deficiencia en la inmunidad de los pacientes que se hace más intensa conforme están más tiempo en tratamiento renal sustitutivo^{4,6}. Las dosis de la vacuna administrada en los pacientes en hemodiálisis suelen ser el doble de las utilizadas en la población general (40 mcg/ml) ya que se ha descrito un porcentaje de respuesta mayor con ese esquema³. La administración de la vacuna se recomienda sea intramuscular aunque algunos estudios han observado igual tasa de seroconversión cuando la administración era intradérmica⁹. La tasa de seroconversión se considera igual en todos los grupos poblacionales siendo de 10 mlUI/ml³. Dentro de los pacientes respondedores, se suele definir un grupo de buenos respondedores cuando los AcHBs son >100 mlUI/ml⁶. La realización de controles anuales de anti

cuerpos ayudan a vigilar la seroconversión conseguida, en caso de negativización, se recomienda administrar dosis de recuerdo incluso de forma repetida lo que ayuda a positivizar de nuevo los anticuerpos^{3,6}. En los casos de pacientes no respondedores con la primera tanda de vacunación, se puede realizar una segunda tanda con 3 dosis³. En nuestro trabajo, el 20% precisó una segunda tanda de vacunación y en la mayoría de los casos se realizó con la pauta de 4 dosis. Sigue siendo un problema general la baja tasa de inmunización en esta población y por ello, con el fin de mejorarlas, se están utilizando esquemas con vacunas de tercera generación, nuevos adyuvantes e inmunoestimulantes que pretendan mejorar la inmunogenicidad de las vacunas tratando así de mejorar los resultados en la respuesta a la vacunación tanto antes de iniciar diálisis como ya en diálisis¹⁰. Mientras que no sean publicados estudios más concluyentes, debemos seguir utilizando el arsenal terapéutico del que disponemos realizando individualmente un buen racionamiento de los recursos. En nuestro caso, hemos optado por realizar en los pacientes incidentes no vacunados una pauta de 3 dosis y en los que llevan más tiempo en diálisis el esquema de 4 dosis, a la espera de confirmar con una mayor población, los datos recogidos en este trabajo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no poseer ningún interés comercial o asociativo que presente un conflicto de intereses con el trabajo presentado.

BIBLIOGRAFÍA

1) Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D,

Campistol JM, Caramelo C, et al. Guía sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. *Nefrología*. 2004;24 Supl 2:43-66.

2) Soni R, Horowitz B, Unruh M. Immunization in end-stage renal disease: opportunity to improve outcomes. *Semin Dial*. 2013;26(4):416-26.

3) Pallás Alvarez JR, Gómez Holgado MS, Llorca Díaz J, Delgado Rodríguez M. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del Test Serológico Postvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev Esp Salud Pública*. 2000;74(5-6):475-82.

4) Sit D, Esen B, Atay AE, Kayabaşı H. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. *World J Hepatol*. 2015;7(5):761-8.

5) Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine*. 2004;22(29-30):3963-7.

6) Ayub MA, Bacci MR, Fonseca FL, Chehter EZ. Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians. *Int J Gen Med*. 2014;7:109-14.

7) Eleftheriadis T, Pissas G, Antoniadis G, Liakopoulos V, Stefanidis I. Factors affecting effectiveness of vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):12018-25.

8) El-Charabaty E, Saifan C, Samarneh MM, El-Sayegh S. Variability in response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *J Clin Med Res*. 2015;7(5):315-8.

9) Yousaf F, Gandham S, Galler M, Spinowitz B, Charytan C. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series. *Ren Fail*. 2015;37(7):1080-8.

10) Grzegorzewska AE. Hepatitis B vaccination in chronic kidney disease patients: a call for novel vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(11):1317-26.

Recibido en su forma original: 12 de noviembre de 2015

En su forma corregida: 14 de febrero de 2016

Aceptación final: 17 de febrero de 2016

Dra. María José Torres Sánchez

Centro de Hemodiálisis Nevada, Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Granada, España

E-mail: mjtosan@gmail.com