

## APLICACIÓN Y VALORACIÓN DE UN NUEVO PROTOCOLO DE VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS B

*Montse Parcerisa Morta, Mar Castillo Roig, Mercedes Zanoquera García,  
Esther Morell Romero, María del Sol Hernández Ramírez,  
Francisca Juan Amer, Laura Pardo Martín*

Unidad de hemodiálisis. Fundación Hospital de Manacor

### INTRODUCCIÓN

La Hepatitis es una enfermedad vírica de dispersión mundial. Las vías parenteral, sexual y vertical han sido identificadas como las vías de transmisión en la Hepatitis B y durante muchos años las transfusiones fueron el principal mecanismo de transmisión.

La mejor forma de actuar contra el virus de la Hepatitis B es la profilaxis ya que no existe tratamiento quimioterapéutico alguno para tratar la infección. Esta profilaxis se considera muy recomendable en aquellos grupos que se hallen en alto riesgo: profesionales de la salud, heterosexuales con parejas sexuales múltiples, varones homosexuales, consumidores de drogas vía parenteral, pacientes con trastornos de coagulación que reciban tratamiento con factor VIII ó IX, contactos domiciliarios o sexuales con portadores del VHB, reclusos, pacientes con IRCT en programa de HD.

Los pacientes en HD tienen una respuesta disminuida a la vacunación por factores como la edad, la inmunocompetencia, el medio urémico, el estado nutricional y la forma de administración<sup>1,2</sup>. Poco se sabe del efecto de la vacuna en los pacientes tratados con EPO<sup>3,4</sup>.

De esta manera, la infección es mucho más agresiva que en la población no urémica, evolucionando hacia la cronicidad en más de la mitad de los casos. Por ello, estos pacientes se convierten fácilmente en portadores e infectan rápidamente a gente que se encuentra a su alrededor<sup>5</sup>.

Las salas de diálisis son las zonas de mayor riesgo por la capacidad de supervivencia del virus en la sangre seca en superficies contaminadas lo que obliga a la adopción de rigurosas normas de asepsia.

Teniendo en cuenta los resultados terapéuticos disponibles la prevención es la medida de actuación más relevante.

En las unidades de HD el estudio de los marcadores del VHB de los pacientes que inician tratamiento es muy importante así como la revisión periódica de los HBs Ag en los pacientes crónicos, para evitar la diseminación de la enfermedad ya que estos pacientes comparados con la población general, además de tener una menor titulación de anticuerpos tienen una incapacidad para mantenerlos en el tiempo<sup>6</sup>. Pese a esto, la vacunación de la población en HD es altamente recomendable y la consecución de una respuesta inmunológica aceptable (> 10 UI / ml) es la única manera de prevenir la enfermedad; con modificaciones en la forma de administración se ha conseguido hasta una respuesta del 90% en recientes estudios de pequeñas poblaciones<sup>7</sup>.

Hay varias razones de importancia que hacen recomendable la vacunación en estos pacientes; la infección por el VHB sigue a menudo un proceso alargado en el tiempo terminando en cronicidad en el 50% de los casos; no existe tratamiento específico para la

Hepatitis B: los pacientes portadores del virus deben seguir sus sesiones de HD aislados del resto de los pacientes para evitar la contaminación cruzada.

En la población sana, se recomiendan tres dosis de 20 mcg IM. En la población en diálisis se suelen utilizar dosis dobles, con ello se consigue que poco más del 50% obtengan una respuesta inmunitaria eficaz, aunque la tendencia es la pérdida progresiva del título de anticuerpos protectores.

Por este motivo se han elaborado diferentes protocolos de vacunación siendo los más significativos aquellos en que se utilizan cuatro dosis en lugar de tres. En nuestra unidad hemos elaborado un protocolo de vacunación con las cuatro dosis introduciendo aspectos innovadores tales como la utilización de Recombivax HB® en lugar de Engerix B®, ya que no hay ningún estudio realizado con pacientes de hemodiálisis con dicha vacuna, y la administración de las vacunas y la extracción de muestras para la determinación del título de anticuerpos llevado a cabo en su totalidad por el personal de la unidad y no en los centros de salud como se venía haciendo hasta el momento.

Las recomendaciones para la vacunación con Recombivax HB® de adultos y niños mayores de 16 años son la utilización de tres dosis de 10 mcg<sup>3</sup>, mientras que con Engerix B® las dosis se deben administrar de 20 mcg en dichos casos. Partiendo de esto nos hemos planteado el efecto que podría tener sobre la población estudiada el duplicar esta dosis (tal y como se hace con Engerix B®: de 20 a 40 mcg), es decir, utilizar dosis de 20 mcg y no administrar los 40 mcg que en principio están recomendados para este grupo específico, y administrar un total de 4 dosis en la tanda de vacunación.

## **OBJETIVOS**

- Evaluar la respuesta obtenida por los pacientes vacunados en nuestra unidad aplicando un nuevo protocolo.
- Identificar factores que puedan influir en la respuesta.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente estudio ha sido realizado sobre una población de 28 pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis, entre ellos 17 varones y 11 mujeres con una edad comprendida entre los 35 y 85 años, con una media de 67,15 ± 9,5 años. La totalidad de la población estudiada ha sido de ámbito rural; con un tiempo en hemodiálisis que comprende un rango entre 17-173 meses con una media de 47.85 ± 38,9 meses. Todos ellos han recibido tratamiento en hemodiálisis con bicarbonato, utilizando membranas de distinto tipo según necesidades: celulósicas (acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, celulosa modificada, cuproamónio de rayón y hemophan) y especiales (polisulfona, poliarieletersulfona y policrilonitrilo). El tiempo de tratamiento ha variado entre un rango de 3 horas-4 horas y 30 minutos, resultado una media de 3 horas 45 min. ± 0,3, con una frecuencia de tres veces por semana. Las nefropatías de base diagnosticadas han sido nefropatía diabética (4), poliquistosis (4), HTA (2), glomerulonefritis membranosa no proliferativa (1), nefritis intersticial (1), vasculitis (3), nefroangioesclerosis maligna (1), nefropatía membranosa (1) y patología no filiada (11).

El 88,46% (23) de los estudiados han recibido tratamiento con EPO, el 76,9% (20) han sido tratados con hierro intravenoso (Ferrlecit®).

El 19% (5) de ellos son portadores de anticuerpos de la Hepatitis C.

Al inicio del estudio la totalidad de la población poseía la titulación Anti HBs negativa, sólo el 11,53% (3) de la misma poseía Anti HBs positivo.

Se vacunó a la totalidad de la población siguiendo el protocolo que se ideó para este estudio.

El protocolo ha utilizado la vacuna Recombivax HB® de 10 mcg a razón de 20 mcg / dosis / paciente; la vacuna ha sido preparada mediante tecnología de ADN recombinante que contiene el antígeno de superficie purificado del virus de la Hepatitis B; se administró la vacuna a todos los pacientes de la unidad que resultaron HbsAc negativos o con una titulación menor a 10 UI/ml, se realizó una serie de inyectables vía intramuscular profunda en el músculo deltoides con intervalos de 0,1,2, y 6 meses a partir de la dosis inicial de administración a razón de 10 mcg en ambos deltoides. Al mes de la tercera y al mes de la cuarta dosis del inicio de la tanda de vacunación se procedió a la determinación del título de anticuerpos realizando la extracción de sangre siempre pre sesión de hemodiálisis, considerando que la inmunización había sido positiva al sobrepasar las 10 UI/ml; en las inmunizaciones negativas de la última determinación de anticuerpos se consideró administrar una dosis de recuerdo.

Todos los datos se analizaron usando la de t de Student, la Chi-cuadrado en tablas de contingencia 2X2 con corrección de Yates y el test exacto de Fisher. Para el estudio de correlaciones se calculó el coeficiente lineal de Pearson, mediante el método de los mínimos cuadrados. Los valores se expresan como media  $\pm$  EEM. El nivel de significación fue  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Vemos que el nivel medio de titulación conseguido fue de  $212,81 \pm 69,8$ , repartido de la siguiente forma: la primera titulación, tras la 3ª dosis (a los  $30 \pm 2,5-3$  días de la misma) el porcentaje de respondedores fue del 42,85%; y en la 2ª titulación, tras la 4ª dosis (a los  $30 \pm 2-3$  días) se consiguió un porcentaje de respondedores del 66,6%.

Observamos también que la distribución de los títulos de vacunación no seguía una distribución normal.

Respecto a los factores que analizamos como causantes de mayor o menor respuesta a la seroconversión vemos que la gran mayoría no resulta determinante, no influyendo en la respuesta: edad, sexo, tipo de membrana, tratamiento con hierro endovenoso, niveles de PCR, niveles de Albúmina, hematocrito, tratamiento con EPO y ser portadores del antígeno de la Hepatitis C. (Tabla I).

Sin embargo, sí encontramos correlación entre respuesta y presencia o no de Diabetes mellitus (con una  $p = 0,0041$ ), y entre respuesta y tiempo de tratamiento renal sustitutivo, existiendo correlación positiva entre el número de meses de hemodiálisis y el nivel de titulación alcanzado (con una  $r = 0,60$  y una  $p = 0,049$ ). (Tabla I y Gráfico).

## DISCUSIÓN

Los pacientes en hemodiálisis responden peor que los sujetos sanos a la vacuna de la Hepatitis B<sup>9</sup>. Al no existir un acuerdo general sobre la pauta de vacunación el esquema más habitual a seguir, son la administración de 40 mcg, en 0,1 y 6 meses.

Con el propósito de averiguar cómo respondían nuestros pacientes con una dosis diferente, elaboramos un nuevo protocolo con 4 dosis de 20 mcg de Recombivax HB® en los meses 0, 1, 2 y 6 lo que permitió que un mes tras la 4ª dosis el 66,6% de los pacientes logaran seroconvertirse.

En otros estudios, utilizando 4 dosis de 40 mcg, a los 6 meses, se han obtenido porcentajes de respuesta del 77,5%<sup>10</sup>; 97,5%<sup>11</sup> y 85%<sup>12</sup>.

Factores como el tiempo en tratamiento, dosis de diálisis, membrana de diálisis, tratamiento con EPO, niveles de Albúmina, necesidades de hierro y PCR no influyen en el nivel de respuesta, al igual que ocurre en otros trabajos<sup>12</sup>.

Nuestro trabajo también discrepa con otras publicaciones en que el sexo<sup>13</sup> y la edad<sup>10</sup> de la población sí determina la respuesta a la vacuna, obteniendo mayor nivel de respuesta los sujetos jóvenes y las mujeres respectivamente.

Asimismo la presencia de los anticuerpos contra el virus de la Hepatitis C no tiene influencia en la respuesta a la vacunación en nuestro trabajo. Esta observación contrasta con otra comunicación en la que existía una relación entre infección por virus de la Hepatitis C y ausencia de respuesta de la vacuna de la Hepatitis B<sup>4</sup>.

Sin embargo, factores como la Diabetes Mellitus han influido en la respuesta a la vacunación de manera que los sujetos diabéticos no han logrado una seroconversión. Este hecho es comprensible debido a las propias complicaciones de esta patología a todos los niveles del organismo, incluido el sistema inmunitario.

Un dato curioso que no hemos podido comparar con otros trabajos ha sido la correlación positiva entre el nivel de respuesta y el tiempo en hemodiálisis, pudiendo tener su origen en un menor medio urémico de los pacientes que llevan más tiempo tratados, o tal vez, aún no siendo estadísticamente significativo, con que los pacientes que mejor responden, es decir, los que llevan más tiempo dializándose, tienen un Kt/v ligeramente superior que los no respondedores. Quizá con una muestra poblacional mayor, este dato sería más esclarecedor.

Pese a las obvias limitaciones de este estudio por tratarse de una muestra pequeña, con la ausencia de un grupo control y la falta de un seguimiento prospectivo creemos que los resultados nos desvelan que con el uso de 4 dosis el porcentaje de respuesta es aceptable, por ello coincidimos con otros estudios<sup>7</sup> en que es más importante la administración de la 4ª dosis que la duplicación de las tres en principio recomendadas, teniendo también en consideración que la administración de las dosis se ha realizado bajo el estricto control del personal de la unidad, lo que hace que la tanda de vacunación se lleve a cabo en su totalidad sin olvidos de dosis ni administraciones fuera del periodo prescrito.

En resumen, y para concluir podemos afirmar que la ausencia de respuesta a la vacuna en los pacientes de hemodiálisis es multifactorial, destacando la tendencia de los diabéticos y los sujetos que llevan menos tiempo dializándose a responder peor a la vacunación.

Conociendo la tendencia que tienen estos pacientes a la pérdida progresiva de anticuerpos protectores, lo ideal es la determinación frecuente de las titulaciones y plantearse dosis de recuerdo o revacunación completa cuando se considere necesario.

## **CONCLUSIONES**

- Obtención de un 66,6% de pacientes respondedores 1 mes tras la 4ª dosis al aplicar el nuevo protocolo considerando este porcentaje como aceptable si lo comparamos con otros estudios.
- La Diabetes Mellitus influye negativamente en la respuesta a la vacuna ocurriendo lo contrario con los pacientes que llevan más tiempo dializándose. Los demás factores comparados no han influido en la respuesta a la vacuna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alper CA, Kruskal MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, Dienstag JL, Awdeh Z, Yunis EJ: Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Eng J Med* 321: 708-712, 1989.
2. Pol S, Legendre C, Mattlinger B, Berhtlot B, Kreis H : Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in hemodialyzed patients. *J Hepatol* 11:385-387, 1990.
3. Sennesael JJ Van Der Niepen P, Verbeelen DL: Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 40:121-128, 1991.
4. Navarro JF, Teruel JI, Mateos M, Ortuño J: Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in the hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 41: 113-116, 1994.
5. M. Martínez Maldonado. Tratado de nefrología. pp. 1125-1126. Editorial Norma. Año 1993.
6. Luis Hernando Avedaño. Nefrología Clínica. Cap. 6.3. Editorial Médica Panamericana. Año 1997.
7. Aronoff GR; Maxwell Dr; Batteiger BE, Fineberg NS, *Am J Kidney Dis* 1985 Sep; 6(3):170-2.
8. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Vacunas antihepatitis 1228-1229. De: Consejo general de colegios oficiales farmacéuticos. Año 1999.
9. Bruguera M, Cremades M, Rodicio JL, Alcázar JM, Olivier A, Del Río F, Esteban-Mur R: Immunogenicity of a yeast-derived hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Med* 321:708-712, 1989.
10. R Peces, M de la Torre, R Alcázar y JM Uma. Análisis prospectivo de los factores que influyen en la respuesta a la vacuna de la Hepatitis B en los pacientes de hemodiálisis.
11. Radovic M M, Ostric V, Djukanovic L: Complete seroconversion after vaccination against Hepatitis B virus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, vol 47, iss, p 206, yr 1997.
12. Swan A M, Devita M V: Higher response rate to Hepatitis B vaccination observed in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, vol 47, iss 3, pp. 207-208, yr 1997.
13. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuño J: Antibody level after to Hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of Hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol*. 16(2): 95-7, 1996.

## TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla I  
Características de los pacientes vacunados bajo el parámetro respuesta a la vacuna.

	RESPONDEDORES	NO RESPONDEDORES	P
N° de pacientes	18	10	
Sexo (M/F)	11/7	6/4	0,72
Edad (en años)	67,4±3,42	69,4±7,12	0,77
Membrana de diálisis			
Celulósicas	55%	60%	0,75
Especiales	44,45%	40%	0,75
Tiempo de diálisis (meses)	76,11±13,15	38,3±5,8	0,049
Kt/v	1,5±0,11	1,48±0,07	0,9
PCR	0,99±0,06	1,28±0,22	0,12
Albúmina	3,77±0,12	4,06±0,11	0,06
Tratamiento con EPO	88,8%	80%	0,80
Tratamiento con Fe Ev	77,77%	80%	0,76
Hematrocrito	35,46±1,03	33,8±1,27	0,33
VHC positivo	4/18	1/10	0,76
Diabetes	1/18	4/10	0,041

Gráfico I

