

TRATAMIENTO DE PACIENTES NO RESPONDEDORES (NR) A VACUNA DE HEPATITIS B CON INMUNOFERON (AM3) EN DIÁLISIS

M.^a L. Romero Hernández, R. Pérez de Mingo, M. Martínez Barquinero

Sección de Nefrología. Hospital General Universitario. Guadalajara

INTRODUCCIÓN

El reservorio del virus de la hepatitis B (VHB) está constituido fundamentalmente por más de 200 millones de personas portadoras. La incidencia de infecciones por el VHB es menor en los países desarrollados. Desde hace largos años que se reconoce que la vía percutánea es la principal en la transmisión del VHB, sin embargo en el momento actual se conocen otras vías de transmisión igualmente importantes.

El despistaje sistémico y la consecuente exclusión de donantes de sangre portadores del VHB redujo fuertemente el número de casos relacionados con transfusiones. El tratamiento con eritropoyetina humana recombinante de la anemia secundaria a la insuficiencia renal crónica ha reducido aún más su incidencia en las unidades de diálisis.

En la década de los ochenta se reconoció el efecto protector de la gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B en los pacientes en hemodiálisis, reduciéndose así la incidencia de infecciones. Sin embargo, la necesidad de dosis repetidas en cortos intervalos de tiempo, la posibilidad de aparición de fenómenos de hipersensibilidad y los elevados costos, limitaron su generalización.

La nueva vacuna de la hepatitis B obtenida por técnicas de recombinación genética tiene un poder inmunogénico y una eficacia de protección elevada en la población general. La dosis recomendada en este tipo de casos es de 20 µg en tres dosis (0, 1 y 6 meses). Esta misma pauta en los pacientes en hemodiálisis no consigue una seroconversión eficaz, por lo que tradicionalmente se vacunan con 40 µg, pudiendo objetivarse una tasa mayor de seroconversión. Sin embargo, en líneas generales responden más tardíamente y la tasa de protección es menos duradera que en la población normal.

La inmunosupresión de la insuficiencia renal crónica tiene diferentes expresiones clínicas, desde un incremento de las infecciones, mayor incidencia de procesos tumorales, fenómenos de autoinmunidad, y una falta de respuesta inmune a diferentes alérgenos y vacunas.

OBJETIVOS

1. Valorar la respuesta de anticuerpos frente a hepatitis B en un grupo de pacientes que nunca hablan seroconvertido con la administración de un coadyuvante (AM3).
2. Establecer un protocolo de revacunación en los pacientes no respondedores con dos nuevas dosis de vacuna Engerix entre las cuales se administró inmunoferrón (AN3) a dosis controladas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Desde 1992 se estableció un protocolo de vacunación sistemática con antígenos del VHB obtenidos por recombinación genética (Engerix), en pacientes con anticuerpos negativos frente al HBs y al HBc. La pauta de vacunación fue de 40 µg, seguido de dos dosis de recuerdo al mes y a los seis meses. Cuando la tasa de anticuerpos anti-HBs era superior a 10 U/ml a los seis meses de la primera dosis, se consideraba como tasa protectora, repitiendo los

frente al HBs y al HBc. La pauta de vacunación fue de 40 µg, seguido de dos dosis de recuerdo al mes y a los seis meses. Cuando la tasa de anticuerpos anti-HBs era superior a 10 U/ml a los seis meses de la primera dosis, se consideraba como tasa protectora, repitiendo los niveles al cabo de un año. Si la tasa de anticuerpos era inferior a 10 U/ml, se repetía un nuevo ciclo de vacunación con la misma pauta del anterior; si al finalizar este segundo ciclo los pacientes no seroconvertían, se administraba un tercer y último ciclo. Aquellos pacientes que no habían obtenido tasas de protección frente al VHB al finalizar el tratamiento se consideraban como no respondedores (NR).

De un total de 48 pacientes, 14 fueron no respondedores (29%). De los cuales 10 eran varones y 4 hembras, con una edad media de $59,4 \pm 12,6$ año (rango de 21-80 años). En todos ellos se había administrado al menos tres dosis, aunque en 8 pacientes fueron 4, y en 2 pacientes 5 dosis.

Se hicieron controles analíticos al inicio, fin y 6 meses de tratamiento, que consistía en sistemático de sangre con fórmula, C3, C4, inmunoglobulinas y determinación de títulos de histocompatibilidad HLA DR3 y B8 por sus implicativos en estos pacientes.

De estos pacientes se utilizaron membranas de distinta clase, en 8 pacientes poliamidas, en 3 flujo paralelo AN69, y 2 polisulfonas.

Los pacientes reciben la primera dosis de vacuna.

Diez días después se comienza tratamiento oral con inmunoférón 3 g/día, administrándose 2 comprimidos cada 8 horas durante 20 días.

A los 10 días de inicio de tratamiento con inmunoférón se pone segunda dosis de vacuna, trascurridos 20 días de tratamiento realizamos títulos anti-HBs (Fig. 1) coincidiendo con el final del tratamiento oral.

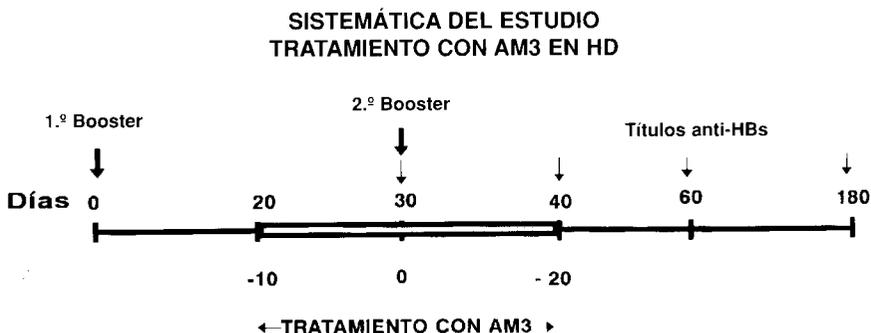


Fig. 1

Se elabora un protocolo de seguimiento mediante una hoja donde quedan registradas todas las acciones de enfermería, como control de fechas de medicación, registro de días de vacunación, fechas de extracción y resultados analíticos (Fig. 2).

Para asegurar el cumplimiento adecuado del tratamiento se les administra los comprimidos exactos cada 2 días (al acudir a la sesión de diálisis) y así poder asegurarnos la ingesta de los mismos, preguntando a su vez si hubiese habido alguna complicación.

Por parte de enfermería se insiste en la correcta administración de la medicación y de no suspender el tratamiento sin antes consultar, dándoles por escrito toda la información de cómo y cuándo deben tomarlo.

RESULTADOS

Los datos no revelan diferencias significativas entre los pacientes de la población general de nuestra unidad de diálisis y los no respondedores (NR) respecto a edad, sexo, parámetros analíticos (leucocitos, inmunoglobulinas, C3, C4, transaminasas), y membrana de diálisis utilizada.

Un paciente falleció de hemorragia subaracnoidea y 5 pacientes de 13 (38,5%) hicieron seroconversión y positivizaron sus títulos.

No se presentó ningún efecto secundario, excepto un paciente que se quejó de epigastralgia en los 2 primeros días, desapareciendo al ingerir los comprimidos después de las comidas,

El cumplimiento del tratamiento fue en el 100% de los casos.

Observamos menor incidencia, en el sistema mayor de histocompatibilidad HLA, de los haplotipos B8 y DR3.

DISCUSIÓN

Aunque la incidencia de VHB ha disminuido considerablemente en los pacientes en hemodiálisis, continúan siendo una población de riesgo debido a la técnica y a la necesidad de transfusiones con derivados sanguíneos. Por este motivo es importante asegurar una mayor protección frente al contagio del VHB. En los pacientes respondedores esto se consiguió con incrementos en la dosis y el número de vacunas, con un seguimiento estricto de los niveles de anticuerpo anti-HBs. El problema se planteaba en los pacientes no respondedores, donde las estrategias encaminadas a su protección habían fracasado.

Las alteraciones inmunológicas de la uremia son las responsables de esta falta de respuesta. Los resultados obtenidos tras la administración de un inmunomodulador como el AM3 en la respuesta de anticuerpos, sugiere que ésta es debida a una mejoría de la respuesta inmuno mediada por citoquinas e interleuquinas.

En pacientes no respondedores estaría indicada la administración de este tipo de sustancias con el fin de conseguir niveles de seroprotección frente al VHB.

CONCLUSIONES

1. La medicación inmunomoduladora por vía oral utilizada en este estudio, AM3 (inmunoferón), puede ser eficaz en la seroconversión de pacientes de diálisis no respondedores (NR) a la vacuna de la hepatitis B.

2. El sistema de histocompatibilidad HLA parece estar implicado en la respuesta anómala inmunológica que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica en HD.

3. Estos resultados surgieron de acuerdo a la bibliografía que el inmunoferón (AM3) puede ser efectivo y mejorar las alteraciones inmunes de los pacientes inmunocomprometidos en diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villarrubia, V G., Sada, G., Márquez, P., Dosoretz, B.; Rosetti, I.; Levy, D, E Spontaneous and AM3-induced bone-marrow recovery after radio-chemotherapy arrest seem to depend on levels of peripheral blood mononuclear cells, *Int J Immunother* 1988, IV (3):177-185
2. Herrerías, J. M., Valladolid, J., Villarrubia, V G., et al.: Antiviral and immunohaematologic effects of AM3 in patients with chronic active hepatitis B. A pilot study in 13 patients *Curr Ther Res* 1991, 49: 556-574
3. Villarrubia, V. G.1 Valladolid, J. M., Elorza, F L., et al Therapeutic response of chronic active hepatitis B (CAHB) to a new Immunomodulator: AM. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 1992, 14 141-164,
4. Alper, C. A , kruskall, M. S.; Marcus-Bagley, D , of al.: Nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Men*, 1990, 322:551-552.