

## Inmunoprofilaxis contra el virus de la hepatitis B

V. ALVAREZ CHIVA.

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

### Inmunización activa

La hepatitis por virus B (HVB) es una de las complicaciones infecciosas más frecuentes en las unidades de diálisis<sup>1</sup>, afectando tanto a pacientes<sup>2-4</sup> como al personal asistencial de éstas<sup>3,5,6</sup>. La alta difusión de la HVB en los servicios de nefrología se debe a las características de la terapéutica dialítica, las múltiples formas de transmisión del virus B y las respuestas inmunológicas deficientes de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Han sido tan frecuentes las hepatitis B en las unidades de diálisis que en la década de los setenta lo notorio no eran los brotes de epidemia, sino la ausencia de hepatitis B en las unidades de diálisis.

Las consecuencias patológicas de la infección en personas normales por el virus son importantes, pues se sabe que alrededor del 25 % de las contagiadas sufren una hepatitis clínica. De un 6 a un 10 % de las personas infectadas quedan posteriormente en situación de portadores crónicos con posibilidad de contagiar a otros. De 100 personas que sufren una hepatitis aguda, 10 hacen una hepatitis crónica, que a la larga puede conducirles a una cirrosis y una tiene el riesgo de padecer una hepatitis aguda fulminante, probablemente mortal. Además algunos de los infectados por el virus B terminan por padecer un hepatocarcinoma. Estas consecuencias son aún más graves y frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

En la profilaxis de la HVB en diálisis se han empleado diversas medidas: el aislamiento de los portadores crónicos, la determinación rutinaria del AgHBs, normas que evitan infecciones cruzadas y utilización de material desechable que ha contribuido eficazmente a disminuir la transmisión del VHB<sup>7</sup>. Otra medida importante ha sido la profilaxis con inmunoglobulinas que contienen anticuerpos específicos contra el AgHBs (anti-HBs), cuya eficacia es, sin embargo, parcial y temporal<sup>7</sup>.

Ante las limitaciones de las medidas anteriormente comentadas surgió la necesidad de la vacunación contra el virus B, basándose en que las infecciones causadas por el VHB producen inmunidad<sup>8</sup>. La obtención de la vacuna tuvo problemas derivados de la dificultad de crecimiento del VHB en cultivos celulares. Finalmente la vacuna pudo obtenerse al ser demostrado que el suero de personas AgHBs positivas inactivado por el calor era capaz de producir una respuesta inmunitaria, no era infeccioso y producía protección parcial frente al virus<sup>9</sup>. A partir de este momento muchos investigadores comenzaron a trabajar con plasma de portadores crónicos para obtener antígeno para la vacunación.

La vacuna MSD, de la que existe la más amplia experiencia en España, se obtiene de individuos AgHBs positivos, sanos, por lo demás sujetos a controles clínicos y analíticos supervisados por la administración sanitaria americana (FDA). El proceso de obtención de la vacuna está encaminado a eliminar e inactivar el virus B y otros virus, quedándose reducido el material inmunogénico a la partícula de 22 nm. de AgHBs. El procedimiento se basa en medios físicos: densidad y poder de flotación del AgHBs, y manipulaciones químicas que inactivan el virus (Pepsina, urea y formalina), con estas sustancias se inactiva el virus B y otros<sup>10</sup>. Cada lote de vacuna se ensaya en chimpancés y cultivos celulares para comprobar su seguridad y eficacia. La concentración de AgHBs en la vacuna es de 20 µg/ml. de proteína.

Después de administrar tres dosis i.m. el 90 % de las personas normales desarrolla anticuerpos que protegen del VHB<sup>11</sup> durante un período superior a 3 años (es el tiempo de observación de la vacuna) aunque se ha apreciado un descenso gradual del título de anticuerpos. En la actualidad no se conoce el tiempo que los anticuerpos serán efectivos en la protección de las hepatitis ni si serán necesarias nuevas dosis de recuerdo.

El porcentaje de seroconversión en pacientes en HD es menor 65 %<sup>12</sup> y aún más bajo en los pacientes con trasplante renal que es del 13 %<sup>13</sup>, no conociéndose tampoco el intervalo en que seguirá siendo totalmente efectiva.

La vacunación se administra en tres dosis i.m. de un ml. de vacuna (20 µg) cada una, dándose la segunda y la tercera dosis al mes y a los 6 meses respectivamente de la primera. Los pacientes en hemodiálisis o sometidos a inmunodepresión reciben tres dosis de 2 ml. (40 µg). La vacuna se puede administrar simultáneamente con otras vacunas, no causando reacciones adversas en personas que posean marcadores frente al virus B (portadores crónicos, personas con anti-HBs).

Uno de los aspectos más importantes y que más ha movido a la opinión pública y a la comunidad científica es el de la seguridad de la vacuna. En un estudio en que han participado representantes de la administración sanitaria americana se ha analizado la seguridad y eficacia de la vacuna de la hepatitis en las 200.000 personas actualmente vacunadas en USA. Se ha comprobado un mínimo de efectos adversos limitados al dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección y 62 personas han sufrido enfermedades cuya relación con la vacuna no es siempre clara. De estas 62 personas, 57 han tenido una enfermedad ligera, habiendo sufrido 6 alteraciones neurológicas (temblor), 11 lesiones de piel y mucosas (psoriasis, herpes zoster), 10 alteraciones articulares (dolor articular, infla-

mación articular), 5 pacientes transaminasas altas y 25 presentaron alteraciones diversas (diarrea, cefálea). Seis personas presentaron en el seguimiento postvacunal enfermedades que precisaron hospitalización: 2 un síndrome Guillain-Barre, un caso meningitis aséptica, otro de eritema multiforme, una crisis epiléptica y una mielitis transversa. Se ha especulado con la posibilidad de que la vacuna MSD podría transmitir el o los agentes que causan el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), descrito fundamentalmente en homosexuales, los cuales tienen una alta incidencia de hepatitis por virus B. El plasma de estos homosexuales con AgHBs+, utilizado en la obtención de la vacuna, podría haber transmitido el material infectante. En un estudio de vacunación en homosexuales se han encontrado 2 casos de SIDA entre 1.000 vacunados y 4 casos entre 1.000 no vacunados, no habiéndose registrado ningún caso de SIDA entre las 200.000 personas vacunadas <sup>14, 15</sup>.

Se puede resumir que la vacuna hepatitis B tiene mínimas reacciones adversas, que el proceso de purificación e inactivación elimina los restantes agentes infecciosos y que no se han registrado casos de hepatitis no A, no B ni casos de SIDA en relación con la vacunación <sup>15</sup>.

La realización de determinaciones analíticas para detectar las personas con anti-HBs, previas a la vacunación no son del todo necesarias y su realización dependerá de razones económicas. Para poblaciones de alto riesgo (pacientes en hemodiálisis) estas determinaciones son rentables, pues un porcentaje alto no precisan la vacuna. Para poblaciones de riesgo intermedio, con una prevalencia de marcadores entre el 8 y 20 %, estas determinaciones tendrán menos rentabilidad.

La vacuna en España tendrá un coste de 10.000 a 15.000 pesetas y será distribuida por el Ministerio de Sanidad, esperándose que esté registrada a principios del año 1984.

Se recomienda la utilización de la vacunación en la profilaxis preexposición en personal sanitario de nefrología, gastroenterología, UVI, estomatólogos y las personas que trabajan en laboratorios clínicos. También está indicada en pacientes en hemodiálisis, homosexuales varones, drogadictos y personas con contacto íntimo con portadores del virus B.

La vacunación postexposición se utiliza en recién nacidos de madre AgHBs positivo, y se puede utilizar la vacunación junto a inmunoglobulinas en casos del personal sanitario que se pincha con un producto sanguíneo contaminado con AgHBs.

Sobre la vacuna de la hepatitis continúan realizándose numerosos trabajos de investigación. Se ha logrado determinar en la molécula del AgHBs el lugar del determinante antigénico, analizándose la secuencia de aminoácidos de éste, para así fabricar un péptido sintético similar que, tras la unión con una proteína transportadora, pueda ser inmunogénico. Este péptido ha sido ya probado en chimpancés y algunas personas, viéndose una respuesta adecuada y muy prometedora <sup>16</sup>.

También se han clonado partículas del virus B en bacterias (*E. coli*) con objeto de conseguir productos inmunogénicos efectivos <sup>17</sup>, que en el futuro harán posible el desarrollo de vacunas más baratas y que puedan ser utilizadas a escala mundial.

### Inmunización pasiva

El proceso de obtención de las inmunoglobulinas es similar al que se utiliza en la obtención de la vacuna, aunque menos elaborado.

Existen dos tipos de preparaciones: la inmunoglobulina sérica (IgS) que posee anticuerpos contra el virus A y anti-HBs a título bajo (1/69) y la inmunoglobulina específica hepatitis B (Ig HB) con alto título de anti-HBs (1/100.000).

Estas preparaciones se utilizan fundamentalmente en la profilaxis postexposición, habiendo perdido su papel en la profilaxis preexposición ante el desarrollo de la vacuna. Es eficaz en la prevención de la hepatitis B <sup>18, 20</sup>, aunque el 2 % de personas inmunizadas pueden sufrir hepatitis clínicas y el 10 % hepatitis subclínicas, previniendo el desarrollo de portadores crónicos del virus B y las hepatopatías crónicas. En Estados Unidos se han puesto alrededor de 20 millones de dosis de inmunoglobulinas, no habiéndose señalado ningún caso de transmisión de hepatitis B, ni de SIDA ni de agente infeccioso alguno por estas preparaciones <sup>15</sup>.

Esta profilaxis está indicada en caso de exposición aguda al VHB como ocurre tras el pinchazo accidental y la ingestión de material contaminado. Se administran dos dosis de 0,05 ml/kg. de peso i.m. lo más rápidamente la primera y a los 30 días la segunda.

### BIBLIOGRAFIA

1. LONDON, W. T.: «An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis Unit». *N. Eng. J. Med.*, 281: 1-8, 1969.
2. POLAKOFF, S.; COSSART, Y. E., y TILLET, H. E.: «Hepatitis in dialysis units in the United Kingdom». *Br. Med. J.*, 3: 94, 1972.
3. SZMUNESS, W.; PRINCE, A. M.; GRADY, C. F.; HANN, M. K.; LEVINE, R. W.; GRIEDMAN, E. A.; JACOBS, M. J.; JOSEPHSON, A.; RIBOT, S.; SHAPIRO, F. L.; STENREL, K. H.; SUKI, W. N., y VYRAS, G.: «Hepatitis B infection a point prevalence study in 15 VS hemodialysis centers». *J. Am. Med. Ass.*, 227: 901, 1974.
4. GAHL, G. M.; VOGL, E.; KRAFT, D.; HESS, G., y ARNOLD, W.: Hepatitis B virus markers among family contacts and medical personnel of 239 hemodialysis patients». *Clin. Nephrol.*, 14: 7, 1980.
5. FROESNER, G. G.; PETERSON, D. A.; HOLMES, A. W., y DEINHARD, F. W.: «Prevalence of antibody to hepatitis B surface antigen in various populations». *Infect. Immun.*, 11: 732, 1975.
6. CARREÑO, V.; PORRES, J. C.; HERNANDEZ GUIO, C.; MARINA FIOL, C.; ALVAREZ CHIVA, V., y HERNANDO, L.: «The significance of hepatitis B infection to nurses, paramedics and laboratory workers». In: «Proceedings to the European Symposium on Hepatitis B». S. Klugman and S. Sherlock (eds.). Rahway, New Jersey, Merck Sharp Dohme International, pp. 27-38, 1981.
7. Public Health Laboratory Service: «Hepatitis B in retreat from dialysis units in United Kingdom in 1973». *Brit. Med. J.*, 1976: 81, 1976.
8. KRUGMAN, S., y GOCKE, D. J.: «Viral hepatitis major problem in internal medicine». Vol XV (L. H. Smith ed.). W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, 1978.
9. KRUGMAN, S.: «Viral hepatitis tipe B: studies on active immunization». *J. Am. Med. Ass.*, 217: 41-5, 1971.
10. TABOR, E.; BUYNAK, E.; SMALLWOOD, L. A.; SUOY, F.; HILLMAN, M., y GERETY, R. J.: «Inactivation of hepatitis B virus by three methods treatment with pepsin, urea on formalin». *J. Med. Virol.* (En prensa.)
11. SZMUNESS, W.; STEVENS, C. E.; HARLEY, E. J.; ZANG, E. A.;

- OLEZKO, W. R.; WILLIAM, D. C.; SADOVSKY, R.; MORRISON, J. M., y KELLNER, A.: «Hepatitis B vaccine demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high risk population in the United States». *N. Engl. J. Med.*, 303: 833-841, 1980.
12. STEVENS, C. E.; SZUMNESS, W.; GODDMAN, A. I.; WESSELY, S. A., y FOTINO, M.: «Hepatitis B vaccine immune responses in haemodialysis patients». *Lancet*, 2: 1211-1213, 1980.
  13. LAUCHART, W.; FEUERHAKE, A.; MEINERS, G.; PICHLMAYER, R., y MULLER, R.: «Low response to active hepatitis B vaccination in Kidney allograft recipients». *Transpl. Proc.*, 15: 1092-1093.
  14. STEVENS, C. E.: «No increased incidence of AIDS in recipients of hepatitis B vaccine». *N. Engl. J. Med.*, 308: 1163, 1983.
  15. World Health Organization. *Wkly. Epidem. Rec.*, 58: 237-238, 1983.
  16. BHATNAGAR, P., y CALLIS, S.: «Immune response to synthetic peptide analogues of hepatitis B surface antigen specific for the «a» determinant». *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 79: 4400-4404, 1982.
  17. BURREL, C.; MACKAY, P.; GREENAWAY, P.; HAFSCHEIDER, P., y MURRAY, K.: *Nature* (London), 279: 43-47, 1979.
  18. SEEF, L. B.; WRIGHT, E. C., y FINKELSTEIN, J. D.: «Efficacy of hepatitis B immune serum globulin after accidental exposure». *Lancet*, II: 390-41, 1975.
  19. SEEF, L. B.; WRIGHT, E. C., y ZIMMERMAN: «Type B hepatitis after needlestick exposure prevention with hepatitis B immune globulin». *Ann. Intern. Med.*, 188: 285-93, 1978.
  20. GRADY, G. F.; LEE, V. A.; PRINCE, A. M.; GITNICK, G. L., y FAWAR, K. A.: «Hepatitis B immune globulin for accidental exposure, among medical personnel Final report of a multicenter controlled trial». *J. Infect. Dis.*, 138: 625-38, 1978.