

Vacunación contra la hepatitis B en una unidad de diálisis

F. ESCUIN *, J. CONESA *, A. SANZ GUAJARDO *, R. SELGAS *, M. PEREZ FONTAN *, A. TORRE *, J. MARTINEZ ARA *, P. GOMEZ *, V. CARREÑO **, R. LARDINOIS *** y L. SANCHEZ SICILIA *.

* Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «La Paz». Madrid.

** Servicio de Gastroenterología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

*** Departamento Médico. Merck Sharp & Dohme. España.

RESUMEN

Tras la administración de tres inyecciones de vacuna antihepatitis B a 34 enfermos renales sometidos a diálisis (40 mcg/dosis) y a 59 sanitarios (20 mcg/dosis), un 5,9 % de los pacientes y un 13,9 % del personal señalaron algún tipo de reacción de poca importancia, mientras el 87,9 % y el 93,0 %, respectivamente, experimentaron una seroconversión.

Los títulos de anti-HBs fueron significativamente mayores en los sanitarios.

En el grupo de enfermos no se observó ninguna asociación entre respuesta de anticuerpos y sexo, edad o tipo de diálisis practicado; la respuesta de anticuerpos más pobre se observó en enfermos con nefroangioesclerosis e hipertensión arterial maligna, así como en los pacientes con menos de 2 años de diálisis.

Durante los 12 meses de ensayo, sólo un paciente y un sanitario experimentaron una infección por virus de la hepatitis B que se tradujo por la aparición exclusiva de anti-HBc.

Palabras clave: Vacuna hepatitis B. Unidad diálisis.

VACCINE AGAINST HEPATITIS B IN A DIALYSIS UNIT

SUMMARY

Following 3 doses of anti-hepatitis B vaccine administered to 34 renal patients undergoing dialysis (40 mcg/injection) and to 59 health care personnel (20 mcg/injection), 5.9 % of the patients and 13.9 % of the staff reported some type of reaction of little concern, meanwhile 87.9 % and 93.0 %, respectively, seroconverted.

Anti-HBs titers were significantly higher in health care personnel. Among the patients group, we did not observe any association between antibody responses and sex, age or type of dialysis (hemo or peritoneal dialysis); the lowest antibody titers were observed in patients with nephroangiosclerosis and malignant arterial hypertension as well as in patients with less than 2 years of dialysis treatment.

During the 12 month trial, only one patient and one hospital member exhibited an hepatitis B virus infection, which took exclusively the form of an anti-HBc seroconversion.

Key words: Hepatitis B vaccine. Dialysis unit.

INTRODUCCION

Los enfermos sometidos a un régimen continuo de diálisis y el personal sanitario que les cuida pagan un alto tributo a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) ¹.

Los estudios de marcadores del VHB llevados a cabo

en nuestro país han confirmado la alta prevalencia de infección en nuestras unidades de diálisis ^{2,3}.

El efecto protector de las vacunas antihepatitis B ha sido demostrado en grupos de alto riesgo como son el personal y los pacientes de centros de hemodiálisis ⁴⁻⁶, los varones homosexuales ⁷⁻⁹ y los niños de países con alta endemia ¹⁰. Dichos estudios concluyen que la presencia de anticuerpos circulantes anti-HBs proporciona protección, cualquiera que sean los títulos de anticuerpos.

Recibido: 25-V-1983.

En forma definitiva: 14-VII-1983.

Aceptado: 18-VII-1983.

Dirección para separatas: Dr. L. Sánchez Sicilia. Jefe del Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «La Paz», Madrid.

Los pacientes sometidos a diálisis presentan una deficiencia general inmunitaria y, según estudios realizados en otros países^{11, 12}, responden a la vacuna antihepatitis B con niveles de seroconversión y anticuerpos inferiores a los que se observaron entre el personal sanitario.

Diseñamos el presente estudio con el fin de comparar la respuesta inmune de enfermos renales en diálisis y personal sanitario, en función del sexo, edad, tipo de enfermedad renal, técnica de diálisis y duración del tratamiento dialítico.

Quisimos comprobar también si una campaña de vacunación entre nuestros pacientes y personal sanitario, susceptibles al VHB, permitía reducir el número de nuevas infecciones y se controlaba en breve plazo la transmisión del VHB en un área de alto riesgo.

MATERIAL Y METODOS

Para participar en el estudio los candidatos debían cumplir los requisitos siguientes: 1.º tener 18 años como mínimo; 2.º en el caso de ser mujer, no estar embarazada; 3.º, dar su consentimiento informado por escrito; 4.º estar desprovistos de marcadores serológicos del VHB (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc); 5.º presentar niveles de transaminasas dentro de los valores normales (SGOT \leq 40 U/litro y SGPT \leq 45 U/litro).

La mayoría de las exclusiones se debieron a la presencia de marcadores del VHB: el 45,8 % de nuestros enfermos y el 30,9 % de nuestro personal sanitario mostraba signos serológicos de infección reciente o pasada por el VHB. Por lo tanto, y aunque no dispongamos de datos acerca del índice anual de nuevas infecciones, la prevalencia de marcadores entre enfermos y personal indica que ambos grupos están expuestos a un alto riesgo de contagio por el VHB.

Treinta y cuatro enfermos renales sometidos a un régimen continuo de diálisis y controlados por el Servicio de Nefrología, Ciudad Sanitaria «La Paz», Madrid, así como un grupo de cincuenta y nueve sanitarios y personas que colaboran en la realización de la diálisis cumplían todos los requisitos del protocolo; entraron en el estudio entre marzo y junio de 1982 y fueron controlados, cada uno, a lo largo de 9 meses desde el punto de vista clínico y serológico. La edad media de los sanitarios (33,3 años) era significativamente menor ($p < 0,01$) que la de los pacientes (44,9 años).

Los participantes recibieron tres inyecciones intramusculares de vacuna antihepatitis B (HB-VAX, M.S.D.) procedentes del mismo lote (65253/82425/C-G069). La primera dosis, durante los 10 días siguientes al control serológico inicial; la segunda, un mes más tarde y la tercera, de reactivación, 6 meses después de la primera dosis.

Cada vial de vacuna contenía 40 mcg. de proteínas HBsAg por ml., adsorbidas en un adyuvante de aluminio. La dosis fue de 20 mcg. por inyección para el personal sanitario y de 40 mcg. por cada inyección en el caso de los enfermos renales.

Se anotaron los efectos secundarios durante los 5 días que siguieron a cada inyección de vacuna; se controlaron las transaminasas y los marcadores del VHB a los 3, 6, 7 (sólo en los enfermos) y 9 meses ($T_3...T_9$) después de la administración de la primera dosis de vacuna. Tres, seis y nueve meses después de la inclusión en el estudio se pidió información a cada participante acerca de la exposición al VHB, así como sobre pinchazos con agujas, transfusiones de sangre, hepatitis aguda en él o en su entorno, inyección de inmunoglobulina antihepatitis B, etc.

Tan sólo un sanitario abandonó el estudio después de haber recibido la primera dosis de vacuna y en otro caso se pospuso la administración de la tercera dosis por embarazo. El calendá-

rio de vacunaciones y extracciones de sangre se realizó prácticamente en las fechas previstas (tabla I); únicamente faltaron una muestra de sangre entre las 174 previstas en personal sanitario y 5 muestras entre las 136 programadas en pacientes.

Las transaminasas fueron determinadas en nuestro hospital con el SMAC-II y los marcadores HBsAg, anti-HBs y anti-HBc por radioinmunoensayo (AUSRIA-II, AUSAB, CORAB; Lab. Abbott) en el Servicio de Gastroenterología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Los niveles de anticuerpos anti-HBs se expresaron en unidades RIA (U), así como en coeficientes de seroconversión M/N (relación entre las cuentas radiactivas por minuto de la muestra a estudiar y el promedio de las cuentas radiactivas por minuto dadas por controles negativos).

Un coeficiente de seroconversión superior a 2,1 o un título de 8 unidades RIA es considerado como expresión de seropositividad. La respuesta de anticuerpos anti-HBs fue clasificada⁶ como buena cuando el coeficiente de seroconversión M/N alcanzó 40,0, mediana cuando oscilaba entre 10,0 y 39,9 y débil cuando no alcanzó 10,0.

Las diferencias entre valores medios fueron determinadas mediante la prueba «t» de Student. La comparación de la media geométrica (MG) de los títulos anti-HBs entre dos grupos se hizo según la prueba no paramétrica de Mann-Whitney; se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis cuando tuvimos que comparar, en bloque, un conjunto de muestras independientes.

RESULTADOS

Reacciones adversas

Un 5,9 % de los pacientes y un 13,9 % del personal sanitario ($p < 0,05$) manifestaron algún tipo de reacción durante el ciclo completo de las tres inyecciones de vacuna (tabla II). En el colectivo de enfermos y sanitarios, tras la administración de 275 inyecciones de vacuna, se observó alguna reacción en el lugar de la inyección (un caso), fiebre de 37,5 a 38,3° C (5 casos) y otras reacciones generales (24 casos) consistiendo en cefalea (13 veces), malestar y cansancio (12 veces), dolores musculares (8) o articulares (4), náuseas (2) e hipotensión (1). Tres sanitarios experimentaron una reacción en dos ocasiones, mientras esta circunstancia no se verificó entre los enfermos renales. Ninguna reacción apareció o duró más allá de los 5 días postvacunales.

Evolución

A lo largo de los 9 meses de seguimiento no se evidenció ningún caso de hepatitis sintomática ni de antigeneamia HBsAg, mientras se detectaron anticuerpos anti-HBc sin elevación concomitante de transaminasas en un paciente y en un sanitario. Se descubrió el primer caso 3 meses después de la inclusión en el estudio, cuando los títulos anti-HBs alcanzaban 54 U y de nuevo a los 9 meses simultáneamente con títulos anti-HBs de 614 U. Por desgracia, se extraviaron los sueros intermedios en T_6 y T_7 . El segundo caso se observó en un sanitario con ocasión del último control en T_9 ; los títulos anti-HBs se habían elevado sucesivamente a 800 U en T_3 y a 1.600

TABLA I

**CARACTERISTICAS DE LOS PARTICIPANTES
EN EL ESTUDIO Y DATOS CRONOLOGICOS DEL
DESARROLLO DEL ENSAYO**

	Personal sanitario	Pacientes
Participantes	58	34
Varones	20 (34,5 %)	18 (52,9 %)
Hembras	38 (65,5 %)	16 (47,1 %)
Edad en años (m ± D.E.)	33,3 ± 7,7	44,9 ± 12,7
Tipo de enfermedad renal		
— Glomerulonefritis crónica		7
— Nefroangioesclerosis, hipertensión maligna		8
— Nefropatías intersticiales		9
— No filiadas		10
Meses en diálisis (m ± D.E.)		27,4 ± 25,2
Rango		7 - 107
Vacunados: con 1. ^a dosis	58	34
con 2. ^a dosis	58	34
con 3. ^a dosis	57	34
Intervalo 1. ^a -2. ^a dosis en días (m ± σ)	36,8 ± 4,6	33,9 ± 3,7
1. ^a -3. ^a dosis en días (m ± σ)	195,6 ± 7,6	196,6 ± 4,8
Controles serológicos		
T ₃ meses: en días (m ± D.E.)	87,8 ± 6,3	87,9 ± 4,5
T ₆ meses: en días (m ± D.E.)	195,7 ± 7,6	196,4 ± 3,8
T ₇ meses: en días (m ± D.E.)		225,2 ± 4,5
T ₉ meses: en días (m ± D.E.)	280,2 ± 10,7	278,9 ± 2,2

TABLA II

**INCIDENCIA DE REACCIONES SEÑALADAS
DESPUES DE CADA INYECCION DE VACUNA**

	PACIENTES				PERSONAL SANITARIO			
	1. ^a dosis	2. ^a dosis	3. ^a dosis	Total	1. ^a dosis	2. ^a dosis	3. ^a dosis	Total
Individuos vacunados	34	34	34	102	58	58	57	173
Individuos con reacciones	4	1	1	6	10	12	2	24
Individuos con reacciones locales sólo	—	—	—	—	—	1	—	1
Individuos con reacciones generales sólo:								
Fiebre	2	—	—	2	1	1	1	3
Otras	2	1	1	4	9	10	1	20
Individuos con reacciones/total inyecciones ..	11,8 %	2,9 %	2,9 %	5,9 ^a %	17,2 %	20,6 %	3,5 %	13,9 ^b %

a = versus. b = p < 0,05.

en T₆ y habían caído hasta 54 en el momento de la detección de anti-HBc.

Cuatro sanitarios presentaron una elevación de transaminasas entre 55 y 115 UI durante el ensayo. Antes de ser incluidos en el estudio, los dos primeros interesados habían padecido una hepatitis no filiada de tipo no-B, y el tercero varios episodios de transaminasas altas; en el cuarto el aumento de enzimas hepáticas coincidió con una infección herpética. Se observaron cifras anormales también en 6 enfermos. Los niveles oscilaron entre 50 y 65 UI en un paciente politransfundido (22 unidades de sangre recibidas durante el ensayo) y tratado con alfametildopa, y en otros dos que sufrieron una hepatitis no-B, tres meses antes de participar en el estudio. Un

enfermo presentó unas transaminasas de hasta 375 UI al término del estudio, momento en que se observaron en nuestra unidad varios casos similares no atribuibles al VHB. Los dos últimos pacientes estaban tratados con anabolizantes durante el transcurso del ensayo.

Respuesta inmune

Dos meses después de la administración de la segunda dosis de vacuna, un 79,3 % del personal sanitario muestra respuesta inmune; el porcentaje de seroconversión alcanza 86,2 % en T₆, en el momento de recibir la última dosis, y se eleva a 93,0 %, 9 meses después de

iniciarse el ensayo. Entre los enfermos renales sometidos a diálisis, 64,7 %, 80,6 % y 87,9 % experimentaron seroconversión en T₃, T₆, T₇ y T₉, respectivamente (Fig. 1).

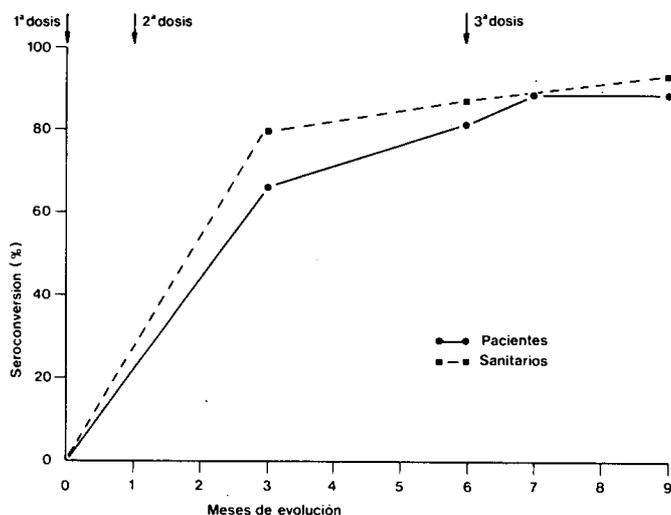


Fig. 1.—Niveles de seroconversión durante la vacunación antihepatitis B en personal sanitario y enfermos renales sometidos a diálisis.

En relación con los niveles de seroconversión observados en el transcurso del estudio, no encontramos ninguna diferencia estadística entre enfermos y sanitarios ni tampoco entre mujeres y hombres en ambos grupos (tabla III).

Sin embargo, los títulos de anticuerpos fueron siempre significativamente superiores en el personal sanitario que en los enfermos, desde el primer control serológico realizado en T₃, después de la segunda dosis de vacuna (228 U versus 61). En el momento de recibir la tercera dosis, los títulos fueron de 481 y 219 U, y en T₉ alcanzaron 4.147 y 1.025 U, respectivamente. No se observó ninguna diferencia estadística en los títulos anti-HBs entre hombres y mujeres, sea del grupo de enfermos o de sanitarios.

La figura 2, referente a pacientes y sanitarios que desarrollaron una seroconversión, muestra que los títulos anti-HBs (MG) son muy superiores al umbral de la seropositividad (coeficiente de seroconversión M/N > 2,1 o títulos ≥ 8 U), después de las dos primeras inyecciones y siguen aumentando hasta el momento de la tercera y última inyección. Después de esta dosis de reactivación, los títulos anti-HBs determinados en T₉ aumentan aproximadamente 4 veces en los pacientes y 9 veces en el personal sanitario en comparación con los títulos alcanzados al sexto mes. En el caso de los enfermos renales, que fueron sometidos a un control serológico adicional en T₇, la media geométrica de los títulos anti-HBs presenta un gran aumento, inmediatamente después de la tercera dosis de vacuna en T₇ (1.963 U), y experimenta una rápida disminución en T₉ (1.025 U). El análisis caso por caso indica que esta disminución se produjo entre los pacientes que mostraron los títulos más altos de anti-HBs en T₇; si bien estos títulos se redujeron en T₉, se mantuvieron dentro de los límites correspondientes a las respuestas «buenas» (coeficiente de seroconversión M/N ≥ 40).

La figura 3 ilustra el aumento progresivo del porcentaje de individuos que fabrican altos títulos de anti-HBs a lo largo del estudio y, en particular, en su fase terminal. El fenómeno se observa tanto en los enfermos como en los sanitarios y siempre con mayor intensidad entre estos últimos, quedando a los 9 meses una pequeña fracción de pacientes (12,1 %) y del personal (7 %) sin anticuerpos.

No encontramos ninguna diferencia estadística en los porcentajes de seroconversión y en los títulos de anti-HBs entre los enfermos de menos de 50 años y los de edad superior (tabla IV). Semejante comparación no se pudo estudiar entre el personal sanitario, ya que la casi totalidad de los participantes tenía menos de 50 años.

La patología renal fue clasificada en cuatro grupos: glomerulonefritis crónicas, nefroangioesclerosis e hipertensión arterial maligna, nefropatías intersticiales y trastornos no filiados. Si bien no se observó ninguna diferencia significativa entre los cuatro grupos en lo que se refie-

TABLA III
RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA ANTIHEPATITIS B EN PERSONAL SANITARIO Y ENFERMOS RENALES SOMETIDOS A DIALISIS

	PACIENTES			PERSONAL SANITARIO			Significación estadística Enfermos vs. sanitarios
	Hembras %	Varones %	Total %	Hembras %	Varones %	Total %	
Seroconversión							
T ₃ meses	11/16 (68,7)	11/18 (61,1)	22/34 (64,7)	29/38 (76,3)	17/20 (85,0)	46/58 (79,3)	NS
T ₆ meses	12/12 (85,7)	13/17 (76,5)	25/31 (80,6)	32/38 (84,2)	18/20 (90,0)	50/58 (86,2)	NS
T ₇ meses	14/15 (93,3)	15/18 (83,3)	29/33 (87,9)	—	—	—	—
T ₉ meses	14/15 (93,3)	15/18 (83,3)	29/33 (87,9)	37/38 (97,4)	16/19 (84,2)	53/57 (93,0)	NS
Títulos de anti-HBs en los Seropositivos (U RIA; MG)							
T ₃ meses	61	58	61	341	115	228	P < 0,05
T ₆ meses	270	180	219	463	514	481	NS (seg. 92 %)
T ₇ meses	1.779	2.151	1.963	—	—	—	—
T ₉ meses	780	1.322	1.025	3.909	4.753	4.147	p < 0,02

vs = versus. NS = No significativo. seg. = seguridad.

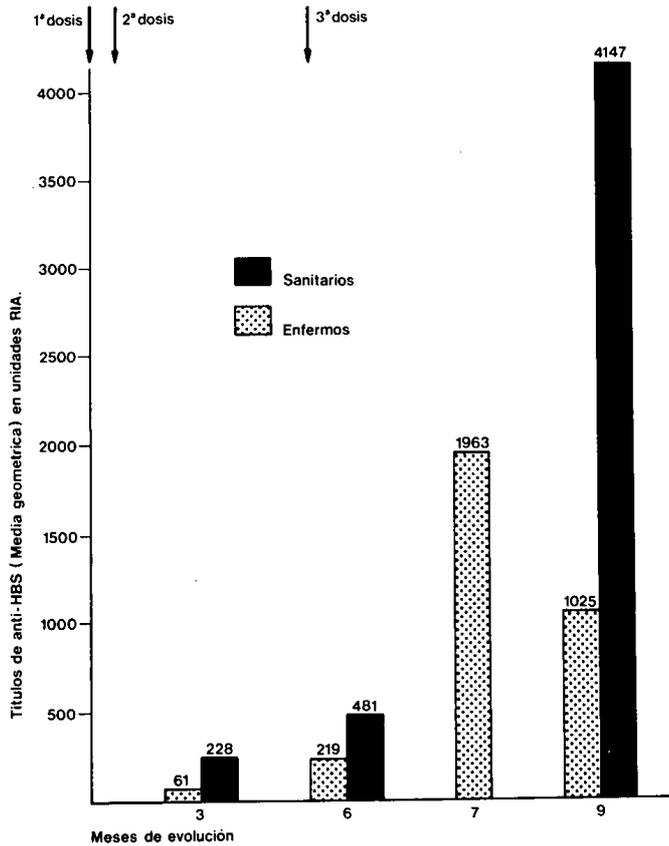


Fig. 2.—Desarrollo de anticuerpos anti-HBs tras la administración de vacuna antihepatitis B en personal sanitario y enfermos renales sometidos a diálisis, que experimentaron una seroconversión.

re a los niveles de seroconversión, los títulos anti-HBs en el grupo de nefroangioesclerosis e hipertensión arterial maligna resultaron, según la prueba de Kruskal-Wallis, significativamente menores o por lo menos inferiores, con alta seguridad, a lo esperado (tabla V).

No se puso de relieve ninguna relación entre la duración del tratamiento dialítico y los índices de seroconversión. En cambio, los títulos medios de anti-HBs fueron superiores en los enfermos tratados durante al menos 2 años ($40,9 \pm 23,6$ meses) que en los demás ($10,1 \pm 6,8$ meses) y ello de manera significativa a los 3 meses de ensayo con una alta seguridad a partir de los 7 meses del ensayo (tabla VI).

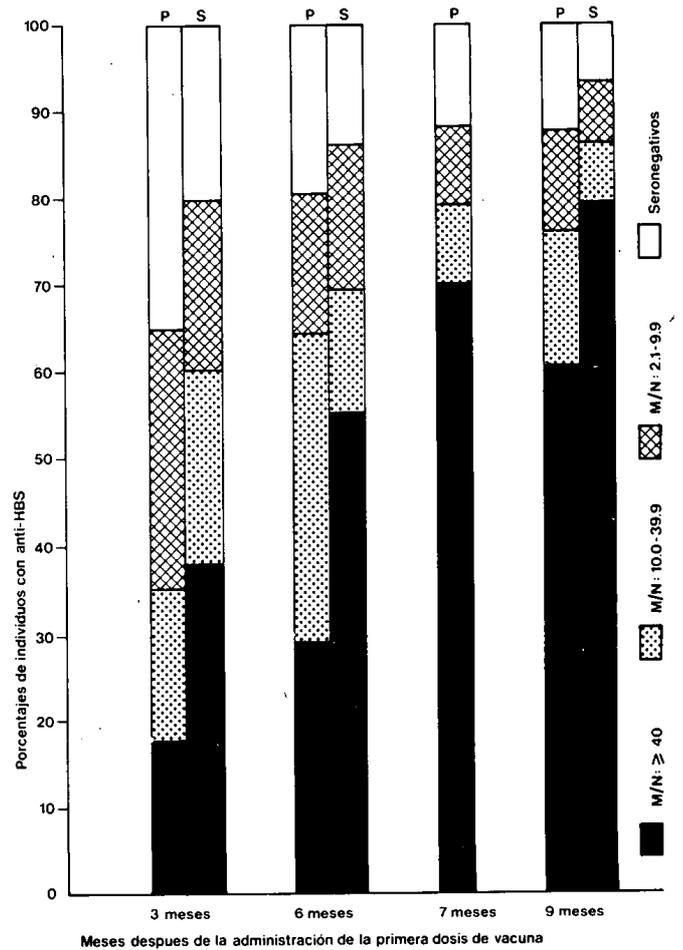


Fig. 3.—Niveles de seroconversión y distribución de la intensidad de la respuesta inmune según los coeficientes de positividad (radiactividad de la muestra/radiactividad de los controles negativos) en personal sanitario (S) y enfermos renales sometidos a diálisis (P).

La técnica empleada para llevar a cabo la diálisis, hemodiálisis o diálisis peritoneal no resultó asociada a la intensidad de la respuesta inmune a la vacuna antihepatitis B.

DISCUSION

El régimen de vacunaciones y de tomas de sangre fue aceptado sin dificultad por los participantes y el calenda-

TABLA IV

NIVELES DE SEROCONVERSION Y TITULOS DE ANTI-HBs EN ENFERMOS RENALES SOMETIDOS A DIALISIS EN RELACION CON LA EDAD

	< 50 años	≥ 50 años	Significación estadística
Seroconversión			
T _e	12/19 (63,2 %)	10/15 (66,6 %)	NS
T ₆	14/18 (77,8 %)	11/13 (84,6 %)	NS
T ₇	16/18 (88,9 %)	13/15 (86,7 %)	NS
T ₉	16/18 (88,9 %)	13/15 (86,7 %)	NS
Títulos anti-HBs media geométrica: U RIA)			
T ₃	72	48	NS (seg. 58 %)
T ₆	250	185	NS (seg. 92 %)
T ₇	2.030	1.883	NS (seg. 12 %)
T ₉	844	1.302	NS (seg. 10 %)

TABLA V

RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA ANTIHEPATITIS B EN ENFERMOS RENALES SEGUN EL TIPO DE ENFERMEDAD

	Glomerulonefritis crónica	Seroconversión			Títulos anti-HBs (U RIA, Media geométrica)			No filiadas	Significación estadística
		Nefroangioesclerosis HTA maligna	Nefropatías intersticiales	No filiadas	Glomerulonefritis crónicas	Nefroangioesclerosis HTA maligna	Nefropatías intersticiales		
T ₀ meses	5/7 (71,4 %)	3/8 (37,5 %)	6/9 (66,6 %)	8/10 (80,0 %)	154	33	85	32	NS (seg. 70 %)
T ₆ meses	4/7 (57,1 %)	6/8 (75,0 %)	7/8 (87,5 %)	8/8 (100,0 %)	289	116	255	270	NS (seg. 60 %)
T ₇ meses	6/7 (85,7 %)	7/8 (87,5 %)	7/9 (77,8 %)	9/9 (100,0 %)	1.569	357	6.781	3.275	p < 0,00
T ₉ meses	6/7 (85,7 %)	7/8 (87,5 %)	7/9 (77,8 %)	9/9 (100,0 %)	1.659	223	1.723	1.625	NS (seg. 75 %)

NS = No significativo. seg. = seguridad.

TABLA VI

RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA ANTIHEPATITIS B EN ENFERMOS RENALES SEGUN LA DURACION DEL TRATAMIENTO POR DIÁLISIS

	Seroconversión		Títulos anti-HBs (U RIA; MG)		Significación estadística
	< 24 meses de diálisis %	≥ 24 meses de diálisis %	< 24 meses de diálisis	≥ 24 meses de diálisis	
T ₃ meses	10/17 (58,8)	12/17 (70,6)	44	77	p < 0,05
T ₆ meses	11/15 (73,3)	14/16 (87,5)	152	292	NS (seg. 31 %)
T ₇ meses	14/16 (87,5)	15/17 (88,2)	1.078	3.435	NS (seg. 77 %)
T ₉ meses	15/17 (88,2)	14/16 (87,5)	521	2.116	NS (seg. 92 %)

rio del estudio seguido fielmente debido al interés que enfermos y personal sanitario tenían en protegerse lo antes posible.

No se observó ninguna reacción importante después de las inyecciones de vacuna. La sintomatología postvacunal no impidió el desarrollo normal de las actividades de los vacunados y desapareció al cabo de 2 ó 3 días. La escasa incidencia de reacciones señaladas, que fue estadísticamente mayor en los sanitarios (13,9 %) que en los pacientes (5,9 %), podría explicarse por la depresión de la respuesta inmune de los enfermos. Sin embargo, no hallamos ninguna asociación entre los títulos de anticuerpos anti-HBs y la aparición o no de reacciones entre enfermos y sanitarios.

Descartamos la intervención de la vacuna antihepatitis B en la elevación de transaminasas observada en los 4 sanitarios y 6 pacientes.

Dichas alteraciones son atribuibles en 5 casos a hepatitis de tipo no B padecidas previamente al estudio y a incidencias ocurridas en el transcurso del ensayo en los demás casos: infección herpética (un caso), hepatitis aguda no B (un caso), efecto de anabolizantes (2 casos) y alfa-metildopa (un caso).

En un estudio de 12 meses de duración total, en el que los participantes fueron incluidos y seguidos cada uno a lo largo de 9 meses, no observamos ningún caso agudo de hepatitis B clínica ni de antigenemia HBsAg. Sólo un paciente y un sanitario (2,2 %) experimentaron una seroconversión de tipo anti-HBc, sin síntomas ni elevación de transaminasas, y coincidiendo con la presencia de anti-

HBs. Aunque no hayamos estudiado específicamente la protección conferida por la vacunación, llama la atención el pequeño número de infecciones atribuibles al VHB, teniendo en cuenta la prevalencia de marcadores detectada inmediatamente antes del estudio entre enfermos (45,8 %) y sanitarios (30,9 %). Que hayamos conseguido controlar la transmisión del VHB durante el ensayo viene comprobado por la calidad de la respuesta inmune, que se produjo rápidamente y alcanzó a la gran mayoría de los vacunados.

Los niveles de seroconversión fueron altos, tanto en el personal como en los enfermos. Tras las dos primeras dosis de vacuna, casi un 80 % de los sanitarios y un 65 % de los enfermos renales contaban con una respuesta de anticuerpos anti-HBs, y después de la tercera dosis, tras 9 meses de seguimiento, los porcentajes de individuos con seroconversión alcanzaban un 93,0 % y 87,9 % respectivamente; datos muy similares a los obtenidos en los EE.UU con la misma vacuna en pacientes¹¹ y personal⁶ de diálisis.

En los individuos que respondieron a la vacuna, la media geométrica de los títulos expresados en unidades RIA fueron muy superiores al límite de protección, cuando se hizo el primer control serológico, después de las dos primeras dosis de vacuna.

En el esquema de vacunación empleado, la tercera dosis estuvo lo suficientemente espaciada de la segunda como para dar lugar a una respuesta típica de reactivación, con una elevación de los niveles de seroconversión y sobre todo de los títulos de anticuerpos, que aumenta-

ron cuatro veces en los enfermos y nueve en los sanitarios.

En relación con los niveles de seroconversión no encontramos ninguna diferencia estadística entre los distintos grupos estudiados, se trate de la comparación entre sexos, enfermos y sanitarios, tipos de enfermedad, edad de los pacientes, técnicas de diálisis y duración del tratamiento.

En cambio, y tal como se describió en otros estudios^{4,5}, los títulos de anti-HBs fueron significativamente mayores en los sanitarios que en los enfermos desde el principio hasta el final del ensayo.

En nuestro grupo de enfermos no se puso en evidencia la asociación previamente señalada entre la respuesta de anticuerpos y el sexo de los participantes⁴, la edad⁵, ni tampoco el tipo de diálisis practicado.

Uno de los puntos más interesantes de este estudio se refiere a los pacientes con enfermedad renal de tipo vascular, como es el caso de la nefroangioesclerosis y de la hipertensión arterial maligna. Dichos enfermos, en comparación con los pacientes afectados de otros tipos de lesión renal, desarrollaron una respuesta de anticuerpos estadísticamente menor a los 3 meses, y muy inferior a los demás, con una seguridad del 60 al 75 %, en los siguientes controles serológicos. Las pruebas no paramétricas empleadas en el análisis estadístico, ya que los datos no se ajustan a una distribución gaussiana, son muy conservadoras, al no considerar los valores cuantitativos de los datos sino, únicamente, sus rangos. Hemos de señalar además que otro caso de hipertensión maligna se encuentra entre los 4 pacientes que no respondieron a la vacuna. No parece muy aventurado considerar que las diferencias observadas en los títulos anti-HBs entre enfermos con nefroangioesclerosis e hipertensión arterial maligna y los demás pacientes, por su proximidad estadística a la significación con nivel de seguridad del 95 %, podían haber sido probadas con muestras ligeramente mayores. Sería deseable estudiar en las mismas condiciones nuevos grupos de enfermos renales para aclarar la cuestión de la respuesta a la vacuna antihepatitis B en casos de nefroangioesclerosis y de hipertensión arterial maligna. No es fácil explicar la respuesta de anticuerpos que resultó ser más importante en los pacientes tratados durante más de 2 años que en los enfermos dializados desde hace menos de 2 años, alcanzando un nivel de seguridad del 95 % a los 3 meses y del 77 y 92 %, a los 7 y 9 meses, respectivamente. La distribución por sexo y la edad media es similar en cada grupo. El número de enfermos con nefroangioesclerosis o hipertensión arterial maligna podría jugar algún papel en las diferencias observadas, siendo 5 en el grupo con menos de 24 meses de diálisis, que muestra una respuesta pobre de anticuerpos, y 3 en el grupo con más de 24 meses de diálisis.

En un medio ambiente de alta exposición al VHB, como el que reina en las unidades de diálisis, es importante intentar proporcionar la inmunidad a los pacientes y al

personal en el plazo más breve posible, siempre que, al acelerar el ciclo de vacunación, no se perjudique la instalación de una respuesta vigorosa y duradera de anticuerpos. El ciclo de tres inyecciones (con dosis dobles de antígeno en el caso de los enfermos) realizado en un plazo de 6 meses, que hemos adoptado, nos ha permitido estimular en la gran mayoría de nuestros enfermos y sanitarios una respuesta de anticuerpos que alcanzaron títulos suficientemente altos al cabo de 9 meses de seguimiento como para esperar una protección prolongada. Por otra parte, el análisis del costo-beneficio de la vacunación¹³, calculado sobre un período de 5 años, aconseja llevar a cabo un examen serológico de marcadores como medida previa a la vacunación en las áreas de alto riesgo, y en particular en las unidades de diálisis; en estas condiciones, vacunar a los individuos no inmunes supone una reducción de los gastos médicos.

BIBLIOGRAFIA

- GROB, P. J.: «The significance of hepatitis B infection in patients on hemodialysis or with renal transplants». In: Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B. S. Krugman and S. Sherlock (eds.). Rahway, New Jersey, Merck Sharp & Dohme International, pp. 39-53, 1981.
- 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 of the European Symposium on Hepatitis B. S. Krugman and S. Sherlock (eds.). Rahway, New Jersey, Merck Sharp & Dohme International, pp. 27-38, 1981.
- LOZANO DIAZ, A.; FERNANDEZ RUIZ, E.; RAMON RODRIGUEZ, C., y BENAVIDES ALMELA, B.: «Infecciones inaparentes por virus de la hepatitis B en hemodiálisis: Investigación de epidemiología y prevalencia». *Nefrología*, 2, supl. 1: 63, 1982.
- CROSNIER, J.; JUNGERS, P.; COUROUCE, A. M.; LAPLACHE, A.; BENHAMOU, E.; DEGOS, F.; LACOUR, B.; PRUNET, P.; CERISIER, J., y GUESRY, P.: «Randomized placebo-controlled trial of hepatitis B1 surface antigen vaccine in French haemodialysis units. I. Medical staff». *Lancet*, 1: 455-459, 1981.
- CROSNIER, J.; JUNGERS, P.; COUROUCE, A. M.; LAPLANCHE, A.; BENHAMOU, E.; DEGOS, F.; LAOCUR, B.; PRUNET, P.; CERISIER, Y., y GUESRY, P.: «Randomized placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. II. Haemodialysis patients». *Lancet*, 1: 797-800, 1981.
- SZMUNESS, W.; STEVENS, C. E.; HARLEY, E. J.; ZANG, E. A.; ALTMER, H. J.; TAYLOR, P. E.; DE VERA, A.; CHEN, G. T. S.; KELLNER, A., AND THE Dialysis Vaccine study group: «Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection». *N. Engl. J. Med.*, 307: 1481-1486, 1982.
- SZMUNESS, W.; STEVENS, C. E.; HARLEY, E. J.; ZANG, E. A.; LOLEZKO, 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.
- SZMUNESS, W.; STEVENS, C. E.; ZANG, E. A.; HARLEY, E. J., y KELLNER, A.: «A controlled trial of the efficacy of hepatitis B vaccine (Heptavax-B): A final report». *Hepatology*, 1: 377-385, 1981.
- FRANCIS, D. P.; HADLER, S. C.; THOMPSON, S. E.; MAYNARD, J. E.; OSTROW, D. G.; ALTMAN, N.; BRAFF, E. H.; O'MALLEY, P.; HAWKINS, D.; JUDSON, F. N.; PENLEY, K.; NYLUND, T.; CHRISTIE, G.; MEYERS, F.; MOORE, J. N.; GARDINER, A.; DOTO, I. L.; MILLER, J. H.; REYNOLDS, G. H.; MURPHY, B. L.; SCHABLE, C. A.; CLARK, B. T.; CURRAN, J. W., y REDEKER, A. G.: «The prevention of hepatitis B with vaccine: report of CDC multicenter efficacy trial in homosexual men». *Ann. Intern. Med.*, 97: 362-366, 1982.
- MAUPAS, P.; CHIRON, J. P.; BARIN, F.; COURSAGET, P.; GOUDEAU, A.; PERRIN, J.; DENIS, F., y DIOP MAR, I.: «Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children». *Lancet*, 1: 289-292, 1981.
- STEVENS, C. E.; SZMUNESS, W.; GOODMAN, A. I.; WESELEY, S. A., y FOTINO, M.: «Hepatitis B vaccine: immune responses in haemodialysis patients». *Lancet*, 2: 1211-1213, 1980.
- MAUPAS, P.; GOUDEAU, A.; COURSAGET, P.; DRUCKER, J.; BAGROS, P.; BAUDIN, S., y GESLIN, N.: «Vaccine against hepatitis B, 18 months prevention in a high risk setting». *Med. Microbiol. Immunol.*, 166: 109-118, 1978.
- MULLEY, A. G.; SILVERSTEIN, M. D.; DIENSTAG, J. L.: «Indications for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effectiveness analysis». *N. Engl. J. Med.*, 307: 644-652, 1982.