

Vacunación contra la hepatitis B en una unidad de diálisis: seguimiento de los anticuerpos anti-HBs

F. Escuin *, E. Huarte *, A. Torre *, L. Sánchez Sicilia *, I. Mora **, V. Carreño ** y R. Lardinois ***

* Servicio de Nefrología. Hospital La Paz. Madrid.

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

*** Departamento Médico, Merck Sharp & Dohme de España, S. A.

RESUMEN

Se controlaron los títulos de anti-HBs (RIA) cuarenta meses después de la vacunación antihepatitis B entre 20 enfermos y 25 sanitarios de una unidad de diálisis. El porcentaje inicial de no-inmunes, estimado en 16 % entre el personal y 25 % en los enfermos renales, alcanzó el 20 y 50 %, respectivamente, en el control posterior. Entre los sujetos que respondieron a la vacunación básica, los títulos de anti-HBs (media geométrica) disminuyeron nueve veces en los sanitarios y cinco veces en los enfermos cuarenta meses más tarde. Todos los sujetos, enfermos y personal, con coeficientes iniciales de seroconversión cpm muestra/cpm controles negativos inferiores a 100, resultaron seronegativos en el control.

Se recomienda fijar la periodicidad de los controles serológicos entre el personal y los enfermos de unidades de diálisis vacunados contra la hepatitis B en función de los títulos de anti-HBs alcanzados tras la vacunación inicial.

Palabras clave: **Hepatitis B. Vacuna. Unidad de diálisis.**

HEPATITIS B VACCINATION IN A DIALYSIS UNIT: FOLLOW-UP OF ANTI-HBs ANTIBODIES

SUMMARY

Anti-HBs titers (RIA) were measured in 20 patients and 25 personnel, 40 months after completion of a hepatitis B vaccination program in a dialysis unit. The initial percentages of susceptibles were 16 % of the personnel and 25 % of the renal patients and they increased to 20 % and 50 %, respectively in the follow-up test. Among the subjects who had responded to the initial vaccination, anti-HBs titers (geometric mean) decreased 9 times in health care personnel and 5 times in patients over a 40 month period. All subjects, either personnel or patients with initial seroconversion coefficients cpm in the sample/cpm in negative controls lower than 100 became seronegative by the end of the observation period.

It is recommended that personnel and patients in dialysis units who are vaccinated against hepatitis B should have serial follow-up serological test at intervals determined by their initial response to vaccination or by their initial antibody titre after vaccination.

Key words: **Hepatitis B. Vaccination. Dialysis Unit.**

Correspondencia: Dr. F. Escuin Sancho.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Paseo de la Castellana, 261.
28046 Madrid.

Recibido: 15-X-86.
Versión definitiva: 10-II-87.
Aceptado: 12-II-87.

Introducción

El control de la hepatitis B en las unidades de diálisis no se limita a la vacunación de todos los individuos, enfermos y personal, susceptibles a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) ¹. Se plantean también otros problemas, como son las medidas a tomar con las personas que no responden a la vacuna ², la frecuencia de los exámenes serológicos a realizar a lo largo del seguimiento ³ y la definición del momento oportuno para reactivar la respuesta inmune ⁴. En la práctica, la planificación del seguimiento no es sencilla, dado que las dos poblaciones involucradas en las unidades de diálisis, enfermos renales y personal, no gozan del mismo grado de inmunocompetencia ^{5, 6}. El porcentaje de individuos que responden a la vacunación antihepatitis B y los títulos de anti-HBs son ambos menos elevados entre los pacientes ^{7, 8} y, por lo tanto, el mantenimiento de títulos circulantes protectores resulta más corto en los enfermos, puesto que la permanencia de los anticuerpos anti-HBs está estadísticamente correlacionada con los niveles de anticuerpos observados al terminar el ciclo de vacunación ^{4, 9}.

Cuarenta meses después de una campaña inicial de vacunación antihepatitis B en una unidad de diálisis ¹⁰, se controlaron los niveles de seroconversión y títulos de anti-HBs entre el personal y los enfermos renales, con el fin de determinar la pauta más apropiada de controles serológicos y revacunación en este grupo.

Material y métodos

Treinta y cuatro enfermos renales mantenidos en régimen crónico de diálisis y cincuenta y nueve sanitarios fueron vacunados en 1982 contra la hepatitis B en nuestra unidad de diálisis. Los pacientes y el personal sanitario recibieron tres inyecciones intramusculares en la nalga o en el deltoides de 40 mcg., respectivamente, de vacuna antihepatitis B (MSD). En abril de 1986, cuarenta meses después de la última dosis de vacuna, se propuso realizar un control generalizado de los niveles de anticuerpos anti-HBs entre los vacunados. La determinación de anticuerpos se llevó a cabo por radioinmunoensayo (RIA) (Ausab, Laboratorios Abbott) en el laboratorio de Gastroenterología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid. Los niveles de anticuerpos se expresan en coeficientes de seroconversión M/N (relación entre las cuentas radiactivas por minuto dadas por los controles negativos N), así como en unidades RIA. Se consideran como expresión de inmunidad un coeficiente M/N superior a 10 y/o unas unidades RIA superiores a 92, niveles aproximadamente equivalentes a 10 mUI de anti-

HBs/ml. (comunicación personal: R. Fernández Muñoz).

Se utilizan la prueba de Student y la del chi-cuadrado para la comparación de medias y porcentajes, así como las pruebas no paramétricas de Wilcoxon y Mann-Whitney para comparar las medias geométricas (MG) de los títulos de anticuerpos.

Resultados

Debido a cambios en los puestos de trabajo, transferencias a otras unidades de diálisis, fallecimientos de pacientes y negativa a someterse al control serológico, no se pudo estudiar a todas las personas vacunadas en 1982, sino a 20 enfermos renales (58,8 %) y 25 sanitarios (42,4 %).

Dado que la muestra final de participantes es más pequeña que el colectivo controlado cuarenta meses antes (48,9 %), es preciso averiguar su representatividad. Tanto entre el personal como entre los enfermos renales (tabla I) no se observa ninguna diferencia significativa entre el colectivo inicial y la muestra incluida en el presente estudio en cuanto a la distribución por sexos, edad media, porcentajes iniciales de seroconversión y títulos (MG) de anti-HBs alcanzados al término del ciclo de vacunación.

Cuarenta meses después de la vacunación (tabla II), el porcentaje de no-inmunes ($M/N < 10$) aumenta en ambos grupos, aunque de manera no estadísticamente significativa, de 16 % a 20 % entre el personal y de 25 % a 50 % entre los enfermos renales. Al mismo tiempo, los porcentajes de individuos provistos de la protección más alta ($M/N > 100$) disminuyen de 68 % a 48 % (NS) en los primeros y se reduce muy significativamente ($p < 0,001$) de 60 % a 5 % en los pacientes, con lo que se incrementa en ambos grupos el estrato de sujetos con títulos intermedios (M/N de 11 a 100). Aunque desde el punto de vista estadístico no se llegue a demostrar una diferencia significativa, los títulos medios (MG) de anticuerpos en los seropositivos disminuyen al cabo de cuarenta meses cerca de nueve veces en el personal (desde 11.208 hasta 1.246 U. RIA) y cerca de cinco veces en los enfermos (de 2.685 a 548 U. RIA), siendo más acentuada en ambos grupos la reducción de los títulos de anticuerpos entre las mujeres.

Mientras que uno de los cuatro pacientes inicialmente seronegativos mostraba unos niveles protectores de anticuerpos ($M/N = 25$) en el control, todos los enfermos renales provistos inmediatamente después de la vacunación de coeficientes de seroconversión (M/N) situados entre 11 y 100 resultaron seronegativos cuarenta meses más tarde. Además, tres de los 12 pacientes con coeficientes de seroconversión superiores a 100 y títulos de 1.000, 1.600 y 2.000 U. RIA, respectivamente, se volvieron seronegativos

Tabla I. Comparación del colectivo inicialmente vacunado en la unidad de diálisis y de la muestra incluida en el estudio

	PERSONAL			ENFERMOS RENALES		
	Colectivo inicial	Muestra actual	Significación estadística	Colectivo inicial	Muestra actual	Significación estadística
<i>Vacunados (n)</i>						
Varones	20	8	NS	18	11	NS
Hembras	38	17		16	9	
Total	58	25		34	20	
<i>Edad</i>						
Años (m ± G)	33,7 ± 7,7	33,8 ± 8	NS	44,9 ± 12,7	47,5 ± 11,6	NS
<i>Seroconversión después de la vacunación (5)</i>						
M/N 2,1	93	92	NS	88,2	95	NS
M/N 10	86	84	NS	73,5	75	NS
U. RIA 92	86	84	NS	73,5	75	NS
<i>Títulos anti-HBs después de la vacunación (U. RIA, M.G.)</i>						
Varones	4.753	5.363	NS	1.322	3.410	NS
Hembras	3.909	15.061	NS	780	2.178	NS
Total	4.147	11.460	NS	1.025	2.685	NS

Tabla II. Niveles de seroconversión y títulos de anti-HBs al terminar la vacunación antihepatitis B y cuarenta meses después.

	PERSONAL			ENFERMOS RENALES		
	Tras vacunación	A los 40 meses	Significación estadística	Tras vacunación	A los 40 meses	Significación estadística
<i>Seroconversión</i>						
Individuos con M/N:						
> 10 (no inmunes)	4 (16 %)	5 (20 %)	NS	5 (25 %)	10 (50 %)	NS
11-100	4 (16 %)	8 (32 %)	NS	3 (15 %)	9 (45 %)	p < 0,05
> 100	17 (68 %)	12 (48 %)	NS	12 (60 %)	1 (5 %)	p < 0,001
Total	25 (100 %)	25 (100 %)	20 (100 %)	20 (100 %)	20 (100 %)	
<i>Títulos anti-HBs (U. RIA) en seropositivos (92 U. RIA)</i>						
Varones +/n	6/8	6/8	NS	7/11	6/11	NS
m	5.363	717		3.410	780	
Rango (± 1 DE)	948-30.269	230-1.663		51.822-335	395-1.538	
Hembras +/n	15/17	14/17	NS	8/9	4/9	NS
m	15.031	1.580		2.178	323	
Rango (± 1 DE)	2.328-97.050	802-3.104		815-5.821	194-537	
Total +/n	21/25	20/25	NS	15/20	10/20	NS
m	11.208	1.246		2.685	548	
Rango (± 1 DE)	1.694-73.960	530-2.917		605-11.912	258-1.164	

Tabla III. Evolución de los títulos de anti-HBs (M/N) en el personal y enfermos dializados cuarenta meses después de la vacunación, en función de los títulos postvacunales

N.º de individuos con M/N	PERSONAL				ENFERMOS RENALES			
	M/N: 100	51-100	11-50	Seronegativos	M/N: 100	51-100	11-50	Seronegativos
<i>Después de la vacunación</i>	17	1	3	4	12	1	3	4
<i>40 meses más tarde</i>								
M/N: > 100	12				1			
51-100	2				3			
11-50	1	5			1			
Seronegativos 0	1	3	3	3	1	3	3	

en el examen de control. Este último fenómeno no se encontró en el grupo de personal sanitario con coeficientes de seroconversión superiores a 100, si bien se observó también la desaparición de anticuerpos circulantes en los individuos con coeficientes de seroconversión iniciales entre 11 y 100, y un caso de seroconversión ($M/N = 12$) en una de las cuatro personas que no habían respondido a la vacuna.

Discusión

Fijando el umbral de la seropositividad asociada con la protección al VHB en 10 UI/l., equivalente a un coeficiente M/N 10, el porcentaje de susceptibles a la infección apenas se modificó entre el personal sanitario, pasando de 16 % a 20 % al cabo de cuarenta meses. En cambio, entre los enfermos renales la falta de protección inicial (25 %) alcanzó el 50 % de los casos, fenómeno en consonancia con los títulos de anticuerpos más bajos desarrollados por dichos pacientes al final de la vacunación. Nuestros datos indican que un intervalo de 40 meses es excesivo para llevar a cabo el primer control del estado de inmunidad de las personas vacunadas de una unidad de diálisis; todos los pacientes y miembros del personal con coeficientes M/N postvacunales inferiores a 100 mostraron, cuarenta meses más tarde, unos títulos de anticuerpos que no se consideran como protectores; además, tres enfermos renales con coeficientes iniciales M/N de 1.000, 1.600 y 2.000 resultaron seronegativos en el control citado.

Tras el ciclo de vacunación, los títulos (MG) de anti-HBs de los seropositivos, que eran cuatro veces superiores en el personal en comparación con los enfermos, se sitúan a un nivel tan sólo 2,2 veces más alto cuarenta meses más tarde. Aunque dicha observación podría sugerir una vida media más corta de los anti-HBs en los individuos sanos, no disponemos de controles serológicos sucesivos a lo largo del seguimiento para determinar la cinética de desaparición de los anticuerpos.

Ningún enfermo o sanitario de nuestra unidad de diálisis ha presentado una hepatitis B clínica desde que iniciamos la campaña de vacunación; sin embargo, en la muestra estudiada cuarenta meses más tarde, un enfermo y un sanitario clasificados inicialmente como seronegativos muestran unos títulos anti-HBs protectores ($M/N = 12$ y 25, respectivamente). El enfermo, tras un trasplante renal, sufrió una infección subclínica por VHB, manifestada por la presencia simultánea de anti-HBc y anti-HBs; en el caso del sanitario, la detección exclusiva de anti-HBs sin otro marcador de infección por VHB quizás podría explicarse por un mecanismo de respuesta tardía a la vacunación, ya que en la vacuna utilizada el HBsAg viene absorbido en hidróxido de aluminio.

En las unidades de diálisis norteamericanas³ se recomienda determinar cada seis y cada doce meses, respectivamente, los títulos anti-HBs del personal y de los enfermos que muestran una respuesta de anticuerpos tras la vacunación contra la hepatitis B, realizando el control cada trimestre en el caso de individuos susceptibles a la infección. Sin embargo, Jilg y cols.⁴ pusieron de relieve la estrecha correlación existente entre los títulos postvacunales y el plazo durante el cual los anti-HBs se mantienen por encima de las 10 UI/l., observando al cabo de tres años un 100 %, 29 %, 6 % y 0 % de seronegativos en los individuos con títulos postvacunales, respectivamente, de 10 a 100 UI/l., 101 a 1.000, 1.001 a 10.000 y superiores a 10.000. A la vista de dichos resultados, los autores alemanes propusieron adaptar la periodicidad de los controles serológicos y la eventual administración de una dosis de recuerdo, de acuerdo con los títulos de anti-HBs alcanzados después de la vacunación inicial: los individuos con títulos postvacunales por debajo de 100 UI/l. deberían ser revacunados en un plazo de seis meses; los provistos de títulos de 101 a 1.000, 1.001 a 10.000 y más de 10.000 UI/l. serán controlados uno-dos años, dos-cuatro y cuatro-seis años después del ciclo inicial, administrando una dosis de recuerdo a todo individuo con títulos iguales o inferiores a 10 UI/l.

Es pues preciso empezar a calibrar la respuesta de anti-HBs en unidades internacionales y sustituir el concepto de una duración media de cinco años de inmunidad conferida por la vacunación por una estrategia individual, ligada a los títulos de anti-HBs alcanzados al terminar el ciclo de vacunación. Dichos títulos imponen la periodicidad de los controles sistemáticos a realizar en cada vacunado, con lo que se evitan gastos superfluos de laboratorio y se asegura la posibilidad de reactivar la inmunidad a tiempo. Finalmente, quedará por estudiar los resultados obtenidos a largo plazo con una o varias dosis de reactivación, cómo potenciar la respuesta de los inmunodeprimidos a la vacunación antihepatitis B y cómo despertar una síntesis de anti-HBs en los individuos que no hayan respondido después de un ciclo completo de vacunación².

Bibliografía

1. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee: Inactivated hepatitis B vaccine. *Ann Intern Med* 97:379-382, 1982.
2. Carreño V, Mora I, Escuin F, Sánchez Sicilia L, Alvarez V, Casado S, Alcázar JM, Hernando L, Porres JC, Carrasco JL y Lardinois R: Vaccination against hepatitis B in renal dialysis units: short or normal vaccination schedule? *Clin Nephrol* 24:215-220, 1985.
3. Centers for Disease Control: Hepatitis Surveillance. Routine screening for hepatitis in hemodialysis centers. *Report n.º 49*, pp. 6-7, issued January 1985.
4. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F y Zchoval R: Hepatitis B

- vaccination: how long does protection last?» *Lancet* 2:458, 1984.
5. Goldblum SE y Reed WP: Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 93:597-613, 1980.
 6. Revillard JP: Immunologic alteration in chronic renal insufficiency. *Adv. Nephrol*, 8:365-382, 1979.
 7. Stevens CE, Szumness W, Goodman AI, Weseley SA y Fotino M: Hepatitis B vaccine: immune response in haemodialysis patients. *Lancet* 2:1211-1213, 1980.
 8. Grob P: Hepatitis B vaccination of renal transplant and hemodialysis patients. *Scand J Infect Dis* (suppl.) 38:28-32, 1983.
 9. Jilg W, Schmidt M, Zchoval R y Deinhardt F: Persistenz von antikörpern gegen hepatitis-B-oberflächenantigen nach impfung gegen hepatitis B. *DMW* 110:205-209, 1985.
 10. Escuin F, Conesa J, Sanz Guajardo A, Selgas R, Pérez Fontán M, Torre A, Martínez Ara J, Gómez P, Carreño V, Lardinois R y Sánchez Sicilia L: Vacunación contra la hepatitis B en una unidad de diálisis. *Nefrología* 3:287-293, 1983.
 11. Goudeau A, Coursaget P, Barin F, Dubois F, Chirón JP, Denis F y Diop Mar I: Prevention of hepatitis B by active and passive-active immunization. En: *Viral Hepatitis: 1981 International Symposium*. Szumness W, Alter HJ, Maynard JE (eds.). Philadelphia, Franklin Institute Press, pp. 509-525, 1982.