

Análisis prospectivo de los factores que influyen en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en los pacientes en hemodiálisis

R. Peces, M. de la Torre, R. Alcázar y J. M. Urrea*

Servicio de Nefrología e *Inmunología. Hospital Alarcos. Ciudad Real.

RESUMEN

Se estudiaron de forma prospectiva varios factores implicados en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en 80 pacientes en hemodiálisis (HD) anti-HBs negativos (grupo A). La inmunidad adquirida mediante vacunación se comparó con la desarrollada a través de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en 22 pacientes en HD (grupo B). Los sujetos anti-HBs negativos recibieron 40 µg de vacuna en los meses 0, 1, 2 y 6. Un mes después, 77,5% se habían seroconvertido, 72,5% alcanzaron una alta respuesta (> 100 mIU/ml) y 22,5% no respondieron. En menores de 40 años, la seroconversión fue 100%; en los que tenían entre 40 y 60 años, 75% ($p < 0,01$), y en los mayores de 60 años, 74% ($p < 0,001$). No hubo diferencias entre respondedores y no respondedores en otras características como el sexo, tiempo en HD, dosis de HD, nutrición, hemoglobina, membrana de HD, PTHi, tratamiento con calcitriol o número de transfusiones. Otros factores, como el tratamiento con EPO o la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), no influyeron en la respuesta. En los no respondedores se observó mayor frecuencia de DR3 (58,8% vs 25,7%, $p < 0,05$), DR7 (53,8 vs 18,6%, $p < 0,01$) y DQ2 (76,9% vs 44,1%, $p < 0,05$) y menor frecuencia de A2 (7,7% vs 37,2%, $p < 0,05$) que en los respondedores. Los porcentajes de seroconversión y de alta respuesta fueron inferiores en el grupo A con respecto al B en cada uno de los períodos considerados. Mientras que el grupo A presentó una disminución progresiva del título de anti-HBs, el grupo B permaneció con el nivel inicial después de 18 meses. Al final de este período no existieron diferencias entre ambos grupos. En conclusión, la falta de respuesta a la vacuna de la hepatitis B en HD se asoció con una edad más avanzada, presencia de los antígenos DR3, DR7 y DQ2 y ausencia del A2. Aunque la protección inducida por la vacuna fue menor que la alcanzada a través de la infección por el VHB, este protocolo con dosis reforzadas fue suficientemente inmunogénico y proporcionó una protección duradera.

Palabras clave: **Hemodiálisis. Hepatitis B. Hepatitis C. Vacuna. HLA. EPO.**

Recibido: 17-VII-96.

En versión definitiva: 4-XI-96.

Aceptado: 8-XI-96.

Correspondencia: Dr. R. Peces.

Servicio de Nefrología.

Hospital Central de Asturias.

C/ Celestino Villamil, s/n.

33006 Oviedo

PROSPECTIVE ANALYSIS OF THE FACTORS INFLUENCING THE ANTIBODY RESPONSE TO HEPATITIS B VACCINE IN HEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

Hepatitis B vaccine protects against hepatitis B virus (HBV) infection in hemodialysis (HD) patients, but the antibody response is variable. To identify those factors implicated in the vaccine response, in a prospective study over a 24 months period, we have vaccinated 80 seronegative patients in HD (group A) and monitored clinical, biochemical and immunological parameters. The protective immunity acquired by vaccination was compared with that developed through HBV infection in 22 age-matched HD patients (group B). The HBs-antibody seronegative patients followed a four-dose vaccination schedule (0, 1, 2 and 6 months) with 40 µg of DNA-recombinant hepatitis B vaccine. One month after the full vaccination course, 62 of the patients (77.5%) had seroconverted (anti-HBs titer greater than 10 mIU/ml), and 58 (72.5%) achieved high antibody response (greater than 100 mIU/ml), whereas 18 patients (22.5%) were nonresponders to vaccination. Patients aged less than 40 years seroconverted 100%, aged 40-60 years 75% ($P < 0.01$), and patients older than 60 years 74% ($P < 0.001$). No differences were found between responders and nonresponders in other clinical and biochemical characteristics such as sex, time on HD, nutritional status, hemoglobin level, HD membrane, iPTH level or calcitriol treatment. There was no difference in the seroconversion rate of HCV-antibody positive versus HCV-antibody negative patients (74% vs 80%, NS). Equally, the seroconversion rate was not different between patients treated and not treated with rHuEPO (83% vs 71%, NS). A greater frequency of DR3 (53.8% vs 25.7%, $P < 0.05$), DR7 (53.8% vs 18.6%, $P < 0.01$) and DQ2 (76.9% vs 44.1%, $P < 0.05$), and a lesser frequency of A2 (7.7% vs 37.2%, $P < 0.05$) were found in nonresponders compared with responders. Eighteen months after vaccination the analysis showed similar antibody titers but lower seroconversion rates in group A as compared to group B. Patients in group A showed a progressive decrease of anti-HBs titers in the observation period, whereas the antibody response in group B after 18 months of follow up remained at the initial levels. In conclusion, poor responsiveness to hepatitis B vaccine in HD patients was related to factors such as older age, the presence of DR3, DR7 and DQ2, and the absence of A2 alleles. The presence of other clinical or comorbid factors, such as rHuEPO treatment or HCV infection, did not modify the antibody response to the vaccine in these patients. Although the seroprotection produced by the vaccine was less than that achieved through HBV infection, our protocol of vaccination was sufficiently immunogenic and provided lasting protection.

Key words: *Aged. Hemodialysis Hepatitis B vaccine. Hepatitis C. HLA. rHuEPO.*

INTRODUCCION

En los sujetos en hemodiálisis (HD), el porcentaje de pacientes que responden a la vacuna de la hepatitis B es menor que en la población sana¹. Esta menor respuesta se ha atribuido a la influencia de factores como la edad, la inmunocompetencia, el medio urémico, el estado nutricional y la forma de administración^{2,3}. Sin embargo, algunos estudios han sido incapaces de identificar parámetros clínicos

o de laboratorio que separen los respondedores de los no respondedores⁴. Por otra parte, poco se sabe del efecto de la vacuna en los pacientes tratados con EPO^{5,6}, y los datos que se conocen con respecto a los efectos de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) son contradictorios^{6,7}. Además, las moléculas HLA, que juegan un papel fundamental en la presentación de antígenos a las células inmunocompetentes, pueden modular la respuesta inmune a la vacuna⁸⁻¹⁰.

Los objetivos del estudio fueron analizar la eficacia de la vacuna de la hepatitis B y la duración de la respuesta inmune en los pacientes en HD, identificar los factores que pueden influir en la respuesta, investigar si el tratamiento con EPO influye o no en la misma, evaluar la posibilidad de que la infección por el VHC pueda modificar su efectividad, examinar la posible asociación con el HLA y, por último, comparar la inmunidad adquirida mediante la vacunación con la desarrollada a través de la infección natural por el virus de la hepatitis B (VHB).

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 102 pacientes, en situación estable, que recibían HD con baño de bicarbonato y membranas de cuprofano, polisulfona y AN69 durante 3,5 horas tres veces a la semana. Ochenta de los 102 pacientes (grupo A) recibieron cuatro dosis de 40 µg de vacuna DNA-recombinante (Engerix-B, Smith Kline & French SA), administrada en el músculo deltoides, en los meses 0, 1, 2 y 6. Se definió como seroconversión un título de anticuerpos igual o superior a 10 mIU/ml un mes después de la última dosis, y se consideró una alta respuesta cuando el título fue mayor de 100 mIU/ml. Se trataba de 36 varones y 44 mujeres, con una edad de $58,5 \pm 1,5$ años y con un tiempo en HD de 61 ± 6 meses. Las enfermedades subyacentes fueron: 12 nefrosclerosis, 13 glomerulonefritis crónica, 9 nefropatía diabética, 22 nefropatía tubulointersticial, 8 poliquistosis renal y 16 etiología desconocida. Cuarenta y seis de los 80 pacientes (57%) recibían tratamiento con EPO y 31 (39%) tenían anticuerpos anti-VHC positivos.

Veintidós de los 102 pacientes (grupo B), con una edad media de 61 ± 3 años y un tiempo de diálisis de 73 ± 10 meses, desarrollaron inmunidad a través de la infección por el VHB, ya que tenían marcadores serológicos de infección pasada. Todos tenían anti-HBc positivos; 21 de ellos fueron también anti-HBs positivos, 17 con un título > 100 mIU/ml, 4 entre 10 y 100 mIU/ml y 1 fue anti-HBs negativo (< 10 mIU/ml). Los 5 pacientes con un título < 100 mIU/ml recibieron una dosis de 40 µg de vacuna y un mes después todos tenían niveles elevados de anticuerpos.

Los anticuerpos anti-VHC se determinaron mediante ELISA de segunda generación (Ortho Diagnostic Systems) y los casos positivos fueron confirmados por 4-RIBA (Chiron Corporation). Los anticuerpos anti-HBs y anti-HBc se determinaron por ELISA (Abbott Diagnostic). Las muestras de plasma para la determinación de anticuerpos se obtuvieron en los meses 1, 6, 12 y 18 tras la última dosis de

vacuna. Los antígenos HLA A, B, DR y DQ se determinaron por microlinfocitotoxicidad. La población control la constituían 277 individuos representativos de la población española. Las poblaciones linfocitarias se cuantificaron mediante citometría de flujo. Las muestras de sangre se incubaron con las diluciones apropiadas de los anticuerpos monoclonales (marcados con FITC o PE) que reconocen los linfocitos T totales (CD3), linfocitos cooperadores (CD4), linfocitos supresores/citotóxicos (CD8), linfocitos B totales (CD19) y linfocitos T activados (CD3/DR). Las células se analizaron mediante FAC Scan (Beckton-Dickinson).

Todos los datos se analizaron usando la t de Student o el análisis de la varianza, la Chi-cuadrado en tablas de contingencia 2 X 2 con corrección de Yates y el test exacto de Fisher. Se calculó el riesgo relativo (RR) con la fórmula de Woolf y Haldane. Los valores se expresan como media \pm EEM. El nivel de significación fue $p < 0,05$.

RESULTADOS

La respuesta a la vacuna de la hepatitis B fue bimodal, con un 77,5% de los pacientes respondedores (62 de 80) mostrando un título de anticuerpos de 3.466 ± 516 mIU/ml, y 22,5% de los sujetos no respondedores (18 de 80) presentando < 10 mIU/ml. El 72,5% de los casos (58 de 80) alcanzaron una alta respuesta (> 100 mIU/ml), con un título de 3.701 ± 538 mIU/ml. Ninguno de los factores clínicos o bioquímicos respresentados en la [tabla I](#) influyeron en la respuesta a la vacuna. Como puede observarse en la [tabla II](#), la respuesta se relacionó con la edad, de tal manera, que el porcentaje de respondedores disminuyó al incrementarse la misma. Sin embargo, no hubo diferencias en el título de anticuerpos entre los diferentes rangos de edad. Como se observa en la [tabla III](#), no se encontraron diferencias, entre los pacientes tratados y no tratados con EPO, en los porcentajes de seroconversión (83% vs 71%) y de alta respuesta (76% vs 68%) ni en el título de anti-HBs. Con respecto al VHC, tampoco se encontraron diferencias en los porcentajes de seroconversión (74% vs 80%) y de alta respuesta (65% vs 68%) ni en el título de anti-HBs.

En los sujetos no respondedores se observó mayor frecuencia de DR3 (53,8% vs 25,7% y 25,2%, $p < 0,05$), DR7 (53,8% vs 18,6% y 27,4%, $p < 0,05$) y DQ2 (76,9% vs 44,1% y 42,6%, $p < 0,05$), y menor frecuencia de A2 (7,7% vs 37,2% y 45,8%, $p < 0,05$), al compararlos con los respondedores o con un grupo de 277 controles ([tabla IV](#)). También pudo observarse que la frecuencia de estos alelos en los

R. PECES y cols.

respondedores no fue diferente de la frecuencia de los mismos genes en la población normal. El alelo A2 estaba presente en 16 de los 43 pacientes respondedores, pero sólo en 1 de los 13 no respondedores. No hubo diferencias en el título medio de anticuerpos entre los pacientes con o sin los antígenos A2, DR3, DR7 o DQ2.

Tabla I. Características clínicas de los pacientes vacunados según la respuesta a la vacuna (n = 80).

| | Respondedores | No respondedores |
|--------------------------------|---------------|------------------|
| Número de pacientes | 62 | 18 |
| Sexo (F/M)..... | 32/30 | 12/6 |
| Edad (años)..... | 57,4 ± 1,8 | 62,0 ± 1,9 |
| Duración de diálisis (meses).. | 57 ± 6 | 72 ± 15 |
| Membrana de diálisis: | | |
| Cuprofán..... | 68% | 72% |
| Biocompatible..... | 32% | 28% |
| Transfusiones (unidades) | 0,4 ± 0,1 | 0,6 ± 0,3 |
| Hemoglobina (g/dl)..... | 9,9 ± 0,3 | 9,6 ± 0,4 |
| Albúmina (g/l)..... | 42,0 ± 0,4 | 42,3 ± 0,9 |
| Kt/V..... | 1,41 ± 0,03 | 1,33 ± 0,04 |
| PCR (g/kg/día)..... | 1,57 ± 0,41 | 1,18 ± 0,06 |
| iPTH (pg/ml) | 252 ± 34 | 189 ± 37 |
| Calcitriol (+/-)..... | 36/26 | 8/10 |

Tabla II. Respuesta de anticuerpos anti-HBs según los grupos de edad.

| Edad (años) | < 40 | 40-60 | > 60 |
|---|---------------|-------------|-------------|
| Seroconversión (%) .. | 100 | 75* | 74** |
| Alta respuesta (%) | 80 | 75 | 69 |
| Título de anti-HBs en respondedores | 3.388 ± 1.340 | 3.820 ± 916 | 3.252 ± 723 |

*p < 0,01 vs < 40.

**p < 0,001 vs < 40.

Tabla III. Respuesta de anti-HBs en relación al tratamiento con EPO y a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

| Pacientes | rHuEPO | | VHC | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | +(46) | -(34) | +(31) | -(49) |
| Seroconversión (%) .. | 83 | 71 | 74 | 80 |
| Alta respuesta (%) | 76 | 68 | 65 | 78 |
| Título de anti-HBs en respondedores | 3.092 ± 567 | 2.139 ± 663 | 2.602 ± 685 | 2.741 ± 560 |

Tabla IV. Frecuencia comparativa de los alelos de clase I y II en los pacientes vacunados agrupados según su respuesta y el grupo control.

| | A2 | DR3 | DR7 | DQ2 |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Respondedores .. (n = 43) | 37,2% | 25,7% | 18,6% | 44,1% |
| | p < 0,05 RR: 7,1 | p < 0,05 RR: 3,4 | p < 0,01 RR: 5,1 | p < 0,05 RR: 4,1 |
| No respondedores (n = 13) .. | 7,7% | 53,8% | 53,8% | 76,9% |
| | p < 0,005 | p < 0,05 | p < 0,05 | p < 0,05 |
| Controles..... (n = 277) | 45,8% | 25,2% | 27,4% | 42,6% |

RR = Riesgo relativo.

Un grupo de 6 pacientes con títulos elevados un mes después de la vacunación fue comparado con otro grupo de 6 pacientes de edades comparables y que no respondieron a la vacuna. No hubo diferencias entre respondedores y no respondedores en los porcentajes de CD3 (64,1 ± 2,1 vs 71,1 ± 3,9, NS), CD4 (34,0 ± 5,0 vs 37,9 ± 5,0, NS), CD8 (32,1 ± 5,6 vs 30,4 ± 5,7, NS), CD19 (8,5 ± 1,8 vs 4,6 ± 1,6, NS) y CD3/DR (17,8 ± 3,2 vs 17,0 ± 3,5, NS).

En los pacientes vacunados (grupo A) se comparó la evolución de los porcentajes de seroconversión y el título de anticuerpos a los 1, 6, 12 y 18 meses con la del grupo que había adquirido la inmunidad por contacto con el VHB (grupo B). Al iniciar la vacunación no hubo diferencias entre ambos grupos en la edad y el tiempo en HD. En el grupo A, los porcentajes de seroconversión fueron menores que en el grupo B en cada uno de los períodos considerados. A los 18 meses, el 10,8% en el grupo A habían perdido los anticuerpos protectores, comparado con sólo el 1,7% en el grupo B. El porcentaje de alta respuesta fue menor en el grupo A con respecto al B a los 1, 6 y 12 meses. A los 18 meses, en el grupo A el título de anticuerpo cayó por debajo de 100 mIU/ml en el 23,8% de los casos, mientras que en el grupo B esto ocurrió en el 17,7%. El nivel de anticuerpos alcanzado por el grupo A, en el momento de máxima respuesta en el primer mes, fue mayor que en el grupo B (3.466 ± 516 vs 1.384 ± 585, p < 0,05). Mientras que el grupo A presentó un descenso progresivo del título de anti-HBs, el grupo B permaneció con el nivel inicial tras 18 meses. Al final de este período no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el título medio de anticuerpos (tabla V).

Tabla V. Comparación entre pacientes vacunados (grupo A) e infectados (grupo B) en el período de seguimiento.

| Meses | Seroconversión | | Alta respuesta | | Título de anti-HBs | |
|-------|----------------|------------------|----------------|-----------------|--------------------|---------------|
| | A | B | A | B | A | B |
| 1 | 62/80 (77,5%) | 21/22 (95,0%)* | 58/80 (72,5%) | 20/22 (91,0%)** | 3.466 ± 516 | 1.384 ± 585** |
| 6 | 51/72 (70,8%) | 21/21 (100%) | 44/72 (61,0%) | 20/21 (95,0%*) | 2.435 ± 495 | 2.129 ± 726 |
| 12 | 35/50 (70,0%) | 17/18 (94,0)*** | 23/50 (46,0%) | 15/18 (83,0%*) | 1.419 ± 449 | 1.549 ± 661 |
| 18 | 26/39 (66,7%) | 14/15 (93,3%)*** | 19/39 (48,7%) | 11/15 (73,3%) | 816 ± 241 | 1.382 ± 922 |

*p < 0,001 vs A.

**p < 0,05 vs A.

***p < 0,01 vs A.

DISCUSION

Los pacientes en HD responden peor que los sujetos sanos a la vacuna de la hepatitis B¹, de manera que para mejorar la respuesta se han ensayado diversos procedimientos. Aunque no existe acuerdo general sobre la pauta de vacunación más adecuada para los pacientes en HD, el esquema más habitual consiste en la administración de 40 µg de vacuna en los meses 0, 1 y 6.

Con el propósito de mejorar la respuesta se llevó a cabo un protocolo de vacunación con 4 dosis de 40 µg en los meses 0, 1, 2 y 6, lo que permitió que el 77,5% de los pacientes lograran seroconvertirse. Además, la mayoría de los sujetos alcanzaron un título de anticuerpos > 100 mIU/ml. Estos resultados confirman que las pautas de vacunación utilizando dosis reforzadas son capaces de mejorar la proporción de respondedores. Otros investigadores, empleando una pauta de vacunación similar, han obtenido porcentajes de inmunización comparables¹¹⁻¹³.

La respuesta a la vacuna podría estar influenciada por la actividad inmunomoduladora de la EPO, ya que la hormona estimula la proliferación de linfocitos B y la producción de inmunoglobulinas^{14, 15}. También se han atribuido a la EPO efectos inmunosupresores, como reducción de la sensibilización y de la respuesta de los linfocitos T^{16, 17}. Este último efecto disminuyó al elevarse el hematócrito, sugiriendo que la sola corrección de la anemia podría tener consecuencias inmunológicas. Aunque se ha comunicado que la EPO influye en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B modificando las subpoblaciones de linfocitos T, los cambios celulares podrían ser el resultado de disminuir el número de transfusiones sanguíneas, más que el efecto específico de la EPO⁵. En el presente estudio no se encontraron

diferencias en las poblaciones linfocitarias entre los respondedores y los no respondedores a la vacuna. Además, nuestros resultados han demostrado que el tratamiento con EPO no modificó la respuesta a la vacuna, lo que podría explicarse por la ausencia de diferencias en el número de transfusiones y por el hecho de que los pacientes tratados y no tratados con EPO tenían niveles de hemoglobina similares.

La eficacia de la vacuna tampoco se vio influenciada por la infección por el VHC, confirmando resultados preliminares aportados por Quiroga y cols.⁷. Estas observaciones contrastan con otra comunicación en la que existía una relación entre infección por VHC y ausencia de respuesta a la vacuna de la hepatitis B⁶. Sin embargo, en la actualidad continúa sin clarificar el papel que puede jugar la virulencia de los diferentes subtipos de VHC y la viremia en el pronóstico de la infección en los pacientes en HD.

Al igual que otros estudios realizados en la población caucasiana, nuestros hallazgos demuestran que, en los pacientes en HD, la falta de respuesta a la vacuna está asociada con la presencia de los alelos DR3, DR7 o DQ^{22, 3, 8, 10}. Así, Pol y cols.³ han comunicado una prevalencia del alelo DR3 de 43,8 y 13,6%, respectivamente, en los pacientes no respondedores y respondedores. Estos datos han sido ampliados por Stachowski y cols.^{10, 13}, al observar que no sólo DR3, sino que también DR7 y DQ2 se encontraron más frecuentemente en los no respondedores. La asociación con estos tres antígenos resulta lógica, si se tiene en cuenta la existencia de un fuerte desequilibrio de unión del alelo DQ2 con el DR3 y el DR7. A la luz de estos datos, los genes putativos controlando la respuesta a la vacuna de la hepatitis B podrían residir en, o ser adyacentes a, las subregiones DQ y DR. Aunque el DR3 está asociado con la producción de niveles elevados de TNF alfa¹⁸, y los niveles elevados de TNF alfa se han re-

lacionado con un estado de inmunosupresión y con la ausencia de respuesta a la vacuna de la hepatitis B¹⁹, no parece que la existencia de genes inmunosupresores controlando la respuesta humoral al antígeno HBs pueda explicar esta asociación.

El fracaso en la producción de anticuerpos frente al antígeno HBs parece estar relacionado más bien, con la imposibilidad de las moléculas DR3, DR7 o DQ2 para interactuar con el antígeno HBs procesado, dando como resultado una disminución de la función T cooperadora²⁰⁻²². Un mecanismo alternativo, como es la existencia de agujeros en el repertorio funcional de la célula T, parece poco probable²³. Además, se ha podido comprobar que la falta de respuesta al antígeno HBs, asociada a la molécula de clase II, puede superarse mediante una inmunización conjunta con el antígeno y un determinante de la célula T cooperadora bien reconocido por las moléculas de clase II de un no respondedor²⁴.

Por otra parte, y a la vista de nuestros resultados, la falta del alelo A2, que es uno de los alelos de clase I más frecuentes en la población caucásica (46%), puede estar en relación con la ausencia de respuesta a la vacuna de la hepatitis B²⁵⁻²⁷. Así, se ha visto que la mayoría de los sujetos A2 positivos son capaces de inducir una respuesta potente y específica de linfocitos T citotóxicos frente a múltiples epítopos del antígeno HBs^{28, 29}. Además, se ha comprobado que para que una vacuna profiláctica sea efectiva es importante que sea capaz de inducir una respuesta de linfocitos T citotóxicos con memoria duradera²⁷.

La presencia de iguales niveles de anticuerpos en los pacientes con o sin los alelos DR3, DR7, DQ2 o A2 sugiere que el mecanismo de asociación al HLA no está mediado a través de la respuesta humoral al antígeno HBs. La constatación de que algunos sujetos pobres respondedores al antígeno HBs son capaces de producir anticuerpos cuando se les estimula con mayor intensidad también iría en contra de la existencia de un defecto en el repertorio de las células B.

En nuestros pacientes se observó mejor respuesta a la vacuna en los sujetos más jóvenes³⁰. Esta respuesta, dependiente de la edad de los pacientes en HD, refleja el estado de inmunodeficiencia que también se produce en la población normal añosa. El déficit inmune está relacionado también con la uremia y/o con la exposición intermitente al medio de la HD. La función de los monocitos, así como la cooperación y la interacción entre las células presentadoras del antígeno y las células T CD4, se encuentran empeoradas en la uremia. Además, la disregulación a nivel del re-

ceptor TCR/CD3, como consecuencia de la uremia, da lugar a una expresión inadecuada de las moléculas de adhesión y de las moléculas coestimuladoras accesorias y puede originar el bloqueo de las señales¹⁰. Un defecto funcional de la vía B7/CD28 podría contribuir a dichas alteraciones³¹. Por tanto, es posible que bajo estas condiciones un haplotipo asociado con una débil respuesta a la vacuna de la hepatitis B, que es recesivo en personas sanas, pueda manifestarse como si tuviera un carácter dominante en los pacientes urémicos y dar lugar a un empeoramiento de la respuesta inmune¹³.

Los estudios previos evaluando la eficacia de la vacuna en HD han comprobado que se produce un descenso de los niveles de anticuerpos entre los seis meses y los cuatro años de la vacunación^{4, 11, 12}. En el presente estudio, sólo un 10,8% de los pacientes perdieron la seroprotección al cabo de 18 meses, lo que representa un bajo porcentaje cuando se compara con otros^{11, 12}. No obstante, el 23,8% de los pacientes perdieron el estado de altos respondedores en ese período de tiempo, indicando la necesidad de realizar revacunaciones precoces para mantener los títulos. Pocos trabajos han comparado la eficacia de la vacuna recombinante con la inmunidad natural que se adquiere tras el contacto con el VHB. La magnitud de la respuesta de anticuerpos en los pacientes vacunados fue perfectamente comparable con la de los respectivos controles, que habían adquirido su inmunidad a través de la infección por VHB. Esto indica que la vacuna fue suficientemente inmunogénica, proporcionando una protección duradera en los pacientes que respondieron.

En resumen, la ausencia de respuesta a la vacuna de la hepatitis B en los pacientes en HD es multifactorial y está relacionada no sólo con el medio urémico o la exposición a la HD o con la edad, sino que existe una predisposición individual asociada a una configuración determinada del HLA. Una débil respuesta está asociada con la presencia de los alelos DR3, DR7 y DQ2 y con la ausencia del alelo A2. Otros factores, como el tratamiento con EPO y la infección previa por el VHC, no modifican la respuesta. Los mayores de 40 años y aquellos con el haplotipo DR3, DR7 y DQ2 seguramente necesitan pautas de vacunación con dosis reforzadas. Estos protocolos pueden incluir el empleo de dosis más altas, dosis de recuerdo, la vía intradérmica^{11, 32} o el uso de inmunoestimulantes^{7, 33, 34}. El uso de nuevas vacunas recombinantes podría aumentar el porcentaje de respuestas entre los pacientes en HD³⁵. Serán necesarios otros estudios controlados para delimitar estas posibilidades, así como su relevancia en la práctica clínica.

Bibliografía

- 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* 87: S30-S32, 1989.
- Alper CA, Kruskall 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.
- Pol S, Legendre C, Mattlinger B, Berhtlot P, Kreis H: Genetic basis of nonresponse to hepatitis B vaccine in hemodialyzed patients. *J Hepatol* 11: 385-387, 1990.
- Fleming SG, Moran DM, Cooksley WG, Faoagali JL: Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Infect* 22: 251-257, 1991.
- 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.
- Navarro JF, Teruel JL, 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.
- Quiroga JA, Castillo I, Porres JC, Casado S, Sáez F, Gracia-Martínez M, Gómez M, Inglada L, Sánchez-Sicilia L, Mora A: Recombinant interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Hepatology* 12: 661-663, 1990.
- Varla-Leftherioti M, Papanicolau M, Spyropoulou M, Vallindra H, Tsiroyianni P, Tassopoulos N, Kapasouri H, Stavropoulos-Giokas C: HLA-associated non-responsiveness to hepatitis B vaccine. *Tissue Antigens* 35: 60-63, 1990.
- Caillant-Zucman S, Giménez JJ, Albouze G, Lebikiri B, Naret C, Jungers P, Bach JF: HLA genetic heterogeneity of hepatitis B vaccine response in hemodialyzed patients. *Kidney Int* 43 (Suppl. 41): S157-S160, 1993.
- Stachowski J, Pollok M, Barth C, Maciejewski J, Baldamus CA: Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: association with impaired TCR/CD3 antigen receptor expression regulating co-stimulatory processes in antigen presentation and recognition. *Nephrol Dial Transplant* 9: 144-152, 1994.
- Marangi AL, Giordano R, Montanaro A, De Padova F, Schiavone MG, Dongiovanni G, Basile C: Hepatitis B virus infection in chronic uremia: Long-term follow-up of a two-step integrated protocol of vaccination. *Am J Kidney Dis* 23: 537-542, 1994.
- El Reshaid K, Al Mufti S, Johny KV, Sugathan TN: Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 12: 223-234, 1994.
- Stachowski J, Kramer J, Fust G, Maciejewski J, Baldamus CA, Petranyi GG: Relationship between the reactivity to hepatitis B virus vaccination and the frequency of MHC class I, II and III alleles in haemodialysis patients. *Scand J Immunol* 42: 60-65, 1995.
- Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Masuda S, Sasaki R, Mikawa H: Human recombinant erythropoietin directly stimulates B cell immunoglobulin production and proliferation in serum-free medium. *Clin Exp Immunol* 85: 151-156, 1991.
- Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, Mikawa H: Erythropoietin enhances immunoglobulin production and proliferation by human plasma cells in a serum-free medium. *Clin Immunol Immunopathol* 59: 495-501, 1991.
- Grimm PC, Sinai-Trieman L, Sekiya NM, Robertson LS, Robinson BJ, Fine RN, Ettenger RB: Effects of recombinant human erythropoietin on HLA sensitization and cell mediated immunity. *Kidney Int* 38: 12-18, 1990.
- Deierhoi MH, Barger BO, Hudson SL, Shroyer TW, Diethelm AG: The effect of erythropoietin and blood transfusions on highly sensitized patients on a single cadaver renal allograft waiting list. *Transplantation* 53: 363-368, 1992.
- Peces R, Urra JM, De la Torre M: Influence of HLA-DR phenotype on tumor necrosis factor alpha (TNF α) production in renal transplant recipients. *Nephron* 71: 180-183, 1995.
- Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Schlaak JF, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B: Production of interleukin 6, tumor necrosis factor and interleukin-10 in vitro correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 47: 559-565, 1995.
- Germain RN: MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell* 76: 287-299, 1994.
- Milich DR, Leroux-Roels GG, Louie RE, Chisari FV: Genetic regulation of the immune response to the Hepatitis B surface antigen (HBsAg). IV. Distinct H-2-linked Ir genes control antibody responses to different HBsAg determinants on the same molecule and map to the I-A and I-C subregions. *J Exp Med* 159: 41-56, 1984.
- Celis E, Karr RW: Presentation of an immunodominant T-cell epitope of Hepatitis B surface antigen by the HLA-DPw4 molecule. *J Virol* 53: 747-752, 1989.
- Desombere I, Hauser P, Rossau R, Paradijs J, Leroux-Roels G: Nonresponders to hepatitis B vaccine can present envelope particles to T lymphocytes. *J Immunol* 154: 520-529, 1995.
- Hervás-Stubbs S, Berasain C, Golvano JJ, Lasarte JJ, Prieto I, Sarobe P, Prieto J, Borrás-Cuesta F: Overcoming class II-linked non-responsiveness to hepatitis B vaccine. *Vaccine* 12: 867-871, 1994.
- Barnaba V, Franco A, Alberti A, Benbenuto R, Balsano F: Selective killing of hepatitis B envelope antigen-specific B cells by class I-restricted, exogenous antigen-specific T lymphocytes. *Nature* 345: 258-260, 1990.
- Bertoletti A, Ferrari C, Fiaccadori F, Penna A, Margolskee R, Schlicht HJ, Fowler P, Guilhot S, Chisari FV: HLA class I-restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized hepatitis B virus nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 10445-10449, 1991.
- Nayersina R, Fowler P, Guilhot S, Missale G, Cerny A, Schlicht HJ, Vitiello A, Chesnut R, Person JL, Redeker AG, Chisari FV: HLA A2 restricted cytotoxic T lymphocyte responses to multiple hepatitis B surface antigen epitopes during hepatitis B virus infection. *J Immunol* 150: 4659-4671, 1993.
- Vitiello A, Ishioka G, Grey HM, Rose R, Farness P, LaFond R, Yuan L, Chisari FV, Furze J, Barholomez R, Chesnut RW: Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection. I. Induction of a primary cytotoxic T lymphocyte response in humans. *J Clin Invest* 95: 341-349, 1995.
- Sette A, Vitiello A, Reheman B, Fowler P, Nayersina R, Kast WM, Melief CJM, Oseroff C, Yuan L, Ruppert J, Sidney J, Del Guercio MF, Southwood S, Kubo RT, Chesnut RW, Grey HM, Chisari FV: The relationship between class I binding affinity and immunogenicity of potential cytotoxic T cell epitopes. *J Immunol* 153: 5586-5592, 1994.
- Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP: Seroreponse to hepatitis B vaccine in patients and staff or renal dialysis centers. Wisconsin. *Am J Epidemiol* 127: 772-782, 1988.
- Girndt M, Köhler H, Schiedhelm-Weick E, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B: T cell activation in hemodialysis patients: Evidence for a role of the B7/CD28 pathway. *Kidney Int* 44: 359-365, 1993.

R. PECES y cols.

32. Chang PC, Schrandt-Van der Meer AM, Van Dorp WT, Van Leer E: Intracutaneous versus intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 191-193, 1996.
33. Meuer S, Dumann H, Meyer zum Büschenfelde KH, Köhler H: Low-dose interleukin-2 induces systemic immune responses against HBsAg in immunodeficient non-responders to hepatitis B vaccination. *Lancet i*: 15-18, 1989.
34. Jungers P, Devillier P, Salomon H, Cerisier JE, Courouce AM: Randomised placebo-controlled trial of recombinant interleukin-2 in chronic uraemic patients who are non-responders to hepatitis B vaccine. *Lancet* 344: 856-857, 1994.
35. Haubitz M, Ehlerding G, Beigel A, Heuer U: Clinical experience with a new recombinant hepatitis-B vaccine in previous non-responders with chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 45:180-182, 1996.