

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javiernaranjo08@gmail.com](mailto:javiernaranjo08@gmail.com)

(J. Naranjo Muñoz).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.01.001>

## ¿Influye la vitamina D en los anticuerpos de superficie de la hepatitis B en pacientes no vacunados en hemodiálisis?

### Does vitamin D influence hepatitis B surface antibodies in non-vaccinated patients on hemodialysis?

Sr. Director:

Un objetivo en los centros de hemodiálisis (HD) es la prevención del contagio del virus de la hepatitis B y se recomienda su vacunación, pero solo el 50-85% de los pacientes desarrollan anticuerpos (HBsAc), con menor cuantía y permanencia en el tiempo<sup>1-3</sup>. Esta respuesta es peor cuanto menor es la función renal, en pacientes mayores, desnutridos<sup>1,2</sup> o con déficit de vitamina D (VD)<sup>3</sup>. Por otro lado, también es conocida la alta prevalencia de déficit de VD en pacientes en diálisis<sup>3,4</sup>. Se conocen las variaciones estacionales de VD, pero hasta ahora no se han descrito las variaciones de los títulos de HBsAc.

En el centro de HD NephroCare Fresenius Medical Care (FMC)-Reus realizamos un estudio observacional retrospectivo con el objetivo de valorar la relación entre la VD y los HBsAc. Diferenciamos 2 semestres anuales, finalizados en abril y octubre, cuando se obtuvieron la mayoría de las determinaciones de laboratorio y a su vez coincidentes con la menor y mayor exposición solar anual. Se incluyeron pacientes no vacunados, antes o durante su estancia en el centro, que tuviesen al menos una determinación de HBsAc en cada periodo, seguidas una de otra, y determinación de 25-hidroxicolecalciferol. Se excluyeron los pacientes vacunados, los resultados de laboratorio con valores no numéricos y los pacientes en periodo vacacional. Se obtuvieron los datos a lo largo de 40 meses, desde julio de 2014 hasta octubre de 2017.

Obtuvimos resultados de 20 pacientes: 90 determinaciones (entre 2 y 9, media de 5 determinaciones por paciente). Los niveles de HBsAc estuvieron comprendidos entre 8 y 635 UI/ml, con una media de  $151 \pm 161$  UI/ml. Diez pacientes (50%) tuvieron valores de la mediana superiores a 100 UI/l. Debido al tamaño limitado de la población aquí analizada, los valores de las medianas mensuales se vieron influidos por la entrada de pacientes portadores de anticuerpos con distintos niveles; así, por ejemplo, la entrada en noviembre de un

paciente con niveles de 566 UI/ml elevó la mediana esperada para ese mes. Se agruparon los valores por semestres independientemente del año en que se obtuvieron, observándose un aumento no significativo de los niveles en el semestre cálido (tabla 1). Los resultados de 25-hidroxicolecalciferol fueron: 94 determinaciones (entre 2 y 8, media de 5 determinaciones por paciente) resultaron significativas con niveles superiores de VD en el semestre cálido (tabla 1).

La actuación de la VD frente a infecciones mereció el Premio Noble concedido en 1903 al Dr. Ryberg Finsen<sup>5</sup>. Hoy sabemos que su déficit se asocia al aumento de la tasa y mal pronóstico de enfermedades infecciosas<sup>3,4,6,7</sup> y a falta de respuesta al tratamiento de las hepatitis víricas, cronicidad de la hepatopatía y al hepatocarcinoma<sup>8</sup>, que la exposición solar está asociada a la respuesta viral al tratamiento de la hepatitis C<sup>9</sup>, que el estatus de la VD se relaciona con la persistencia de HBsAc a los 20 años de la primovacunación<sup>7</sup> o que su suplementación en pacientes en diálisis disminuye las infecciones respiratorias o de peritonitis en diálisis peritoneal<sup>4</sup>.

La mayoría de las células inmunes producen CYP27B1, expresan receptores para la VD (VDR) y son reguladas por la VD vía endocrina, autocrina y paracrina<sup>3,6,10</sup>. La VD induce productos antibacterianos como la catelicidina<sup>3,4</sup>, menor producción de interferón gamma e interleucina-2 (IL-2) y mayor de IL-4, IL-5, e IL-10 por las células Th<sub>2</sub><sup>6,10</sup>. Esto, junto con la presencia de VDR tanto en las células dendríticas<sup>6</sup> como en los linfocitos T y B, incluidos los de memoria<sup>7</sup>, hacen pensar en la suplementación con VD, no solo como mejora de la respuesta inmunitaria innata sino también de la intensidad de la respuesta inmune humoral sistémica, aplicable a la vacunación<sup>6,7</sup>. Los resultados dispares obtenidos en estudios de intervención con VD en la inmunidad podrían no deberse al estatus sérico de VD, sino a diferencias metodológicas, farmacológicas (de la vacuna y de la VD) y a los distintos polimorfismos de los VDR y la proteína transportadora de VD

Tabla 1 – Descriptivos de la cohorte analizada

		Cohorte completa	Semestre frío	Semestre cálido	p
HBsAc (UI/ml)	Mediana (RIQ)	81,23 (40,55-200,34)	79,79 (33,93-271,09)	82,91 (43,12-156,53)	0,681
	Mínimo	8,24	12,06	8,24	
	Máximo	635	566,1	635	
VD (ng/ml)	Mediana (RIQ)	12,90 (10,04-19,92)	11,6 (8,28-14,45)	19 (12,45-27,80)	<0,001
	Mínimo	5,4	5,4	6,1	
	Máximo	69,8	43,7	69,8	

HBsAc: anticuerpos virus B; RIQ: rango intercuartílico; VD: vitamina D.

El valor de p mostrado compara las medianas entre los semestres cálido y frío mediante la prueba U de Mann-Whitney.

con quizás mejor respuesta en pacientes deficientes, VD<sub>3</sub> y dosis diarias o semanales<sup>1,6,7,10</sup>.

En la enfermedad renal crónica (ERC), la peor respuesta a la vacunación se debe principalmente al funcionamiento deficiente de las células T cooperadoras<sup>1,2</sup>, hecho que también ocurre en el déficit de VD, ampliamente presente en pacientes en HD, pudiendo ser este el punto de conexión entre respuesta inmunológica y VD en HD.

En este estudio hemos observado la variación estacional de los HBsAc, apoyando la idea de su relación directa con la exposición solar y la VD, pero no se ha podido demostrar estadísticamente debido al escaso número de la muestra y al amplio rango en los títulos de HBsAc. Serían necesarios estudios más amplios para confirmar la exposición solar y la VD como adyuvantes en la respuesta inmunológica en pacientes en HD.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pin M, Compte MT, Angelet P, Gallego C, Gutierrez C, Martínez-Vea A. Evaluación a largo plazo de la respuesta inmunológica a la vacuna de la hepatitis B en 136 pacientes en hemodiálisis. *Nefrología*. 2009;29:415-20.
- Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Ann Ig*. 2017;29:27-37, <http://dx.doi.org/10.7416/ai.2017.2129>.
- Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine*. 2012;30:931-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.086>.
- Parikh C, Gutgarts V, Eisenberg E, Melamed ML. Vitamin D and clinical outcomes in dialysis. *Semin Dial*. 2015;28:604-9, <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12446>.
- Niels Ryberg Finsen - Biographical. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014 [consultado 6 May 2018]. Disponible en: [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1903/finsen-bio.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1903/finsen-bio.html)
- Lang PO, Aspinall R. Vitamin D status and the host resistance to infections: What it is currently (not) understood. *Clin Ther*. 2017;39:930-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.04.004>.
- Jafarzadeh A, Keshavarz J, Bagheri-Jamebozorgi M, Nemati M, Frootan R, Shokri F. The association of the vitamin D status with the persistence of anti-HBs antibody at 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine in infancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017;41:66-74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2016.06.005>.
- Hoan NX, Tong HV, Song LH, Meyer CG, Velavan TP. Vitamin D deficiency and hepatitis viruses-associated liver diseases: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2018;24:445-60, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i4.445>.
- Hernández-Álvarez N, Pascasio JM, Quintero E, Fernández I, García-Eliz M, de la Revilla J, et al. Effect of season and sunlight on viral kinetics during hepatitis C virus therapy. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4:e000115, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2016-000115>.
- Sadarangani S, Whitaker J, Poland GA. "Let there be light": The role of vitamin D in the immune response to vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14:1427-40, <http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2015.1082426>.

Mercedes Arruche<sup>a,\*</sup>, Javier Varas<sup>b</sup>, Abraham Rincón<sup>b</sup>, Rosa Ramos<sup>b</sup>, Darío Moreno<sup>c</sup> y Carmen Cabré<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Fresenius Medical Care, Reus, España

<sup>b</sup> Fresenius Medical Care, Madrid, España

<sup>c</sup> Fresenius Medical Care, Aranda de Duero, España

<sup>d</sup> Nefrología-Hemodiálisis, Clínica Fuensanta, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marrucheh@senefro.org](mailto:marrucheh@senefro.org) (M. Arruche).

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.004>