



**MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA**

**INMUNOGENICIDAD DE LA  
VACUNA FRENTE AL VIRUS DE  
LA HEPATITIS B EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA**

---



---

**Universidad de Valladolid**

**Alumna: Lucía C. Mateo Otero (DNI: 71155265G)**

**Tutora: Cristina Hernán García**

## **RESUMEN:**

**Introducción:** Las enfermedades causadas por el virus de la hepatitis B (VHB) tienen una distribución mundial. La hepatitis B y la Enfermedad Renal Crónica (ERC) son dos grandes problemas de salud mundial. El riesgo de infección por el VHB es algo común en ERC y empeora su pronóstico.

**Objetivos:** Evaluar la tasa de respuesta a la vacuna de la hepatitis B en enfermos renales, así como el estudio de los factores que influyen en la respuesta a la vacunación.

**Métodos:** Se estudiaron 146 enfermos renales crónicos durante el periodo de 2014 a 2019. Se realizó vacunación frente a hepatitis B con vacuna recombinante (rDNA), dosis de 20 microgramos, adyuvado por AS04C, **Fendrix®**, pauta 0-1-2-6 meses. Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio para analizar la seroconversión. La **respuesta protectora** al VHB se determinó por niveles de anticuerpos anti-HBs >10 UI/mL y una respuesta adecuada con niveles de AcHbs >100 UI/ml.

**Resultados:** El 87.3% de los pacientes presentaron una respuesta protectora. La edad de los No Respondedores (69.9) fue mayor que la de los Respondedores (65.9, p:0,001). El 84.3% de los menores de 65 años obtuvieron niveles de Anticuerpos >100 UI/mL y sólo el 66% de los mayores de 65 años obtuvieron esos niveles. El 73,4% de los pacientes en prediálisis y el 66,7% de pacientes en hemodiálisis lograron niveles de Ac anti-HBs >100 UI/ml.

No se observaron diferencias en el sexo, prediálisis/hemodiálisis, motivo de consulta ni en la etiología de la enfermedad renal. En el análisis multivariante, la edad resultó variable predictora, siendo el riesgo de no responder tres veces mayor en los pacientes mayores de 65 años (OR: 3,072; 95% CI, 1,23-7,60; p=0.01)

**Conclusiones:** Los pacientes con ERC presentan mayor riesgo de infección por VHB. La inmunización con vacuna frente a hepatitis B Fendrix® proporciona respuestas inmunes similares a población general y superiores a los estudios publicados en enfermos renales. La mayor edad influye en la respuesta inmunitaria negativa.



## ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>3</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1. ANTECEDENTES: .....	4
1.2. EPIDEMIOLOGIA Y SALUD PÚBLICA: .....	4
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>6</b>
<b>3. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>7</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	7
3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	7
3.3. PROGRAMA DE VACUNACIÓN .....	8
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	9
3.5. ASPECTOS ÉTICOS.....	9
<b>4. RESULTADOS:</b> .....	<b>9</b>
4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.....	9
4.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VHB.....	11
4.3. RESPUESTA DE LOS PACIENTES A LA VACUNACIÓN .....	11
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>6. CONCLUSIONES</b> .....	<b>18</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>19</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1. 1. Antecedentes:

La hepatitis B (HB) y la Enfermedad Renal Crónica (ERC) son dos grandes problemas de salud mundial. Debido a las terapias parenterales a las que son sometidos los enfermos renales, el riesgo de infección por el VHB es algo común y empeora su pronóstico. La prevención prediálisis a través de la vacunación de la hepatitis B es fundamental, pero la respuesta protectora de la hepatitis B en enfermos renales es menor que en la población general.

### 1.2. Epidemiología y salud pública:

Se estima que más de 2.000 millones de personas están infectadas con el VHB en todo el mundo, 360 millones tienen infección crónica y 600.000 mueren cada año por enfermedades hepáticas relacionadas con el VHB: hepatitis aguda, fibrosis hepática o carcinoma hepatocelular (1,2,3). El VHB pertenece a una familia de hepadnavirus, que incluye siete genotipos principales (A - G), y es relativamente pequeño (aproximadamente 45 nm de diámetro). Los humanos son el único huésped natural conocido, y la transmisión del virus ocurre principalmente a través del contacto directo con la sangre o las mucosas.

Los anticuerpos contra el AgHBs de inmunoglobulina G (IgG) se usan como marcadores de la inmunidad, y la inmunoglobulina que contiene títulos elevados de estos anticuerpos se usa para la inmunización pasiva. La protección prolongada depende de los linfocitos T de memoria (1). La proteína del VHB es el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs). El AgHBs fue el primer marcador sanguíneo identificado para la infección activa por el VHB y originalmente se le llamó "antígeno de Australia". El AgHBs se ha convertido en el principal agente patógeno utilizado para las vacunas contra el VHB. Al principio, la vacuna AgHBs se derivó del plasma de pacientes infecciosos, pero esto ha sido reemplazado posteriormente por vacunas recombinantes producidas en levadura.

La vacuna recombinada contra la hepatitis B fue introducida en 1986 y gradualmente ha sustituido a la vacuna obtenida a partir del plasma. El componente activo de la vacuna recombinada contra la hepatitis B es el AgHBs producido en células de levadura o de mamífero en las que el gen de AgHBs se ha insertado a través de un plásmido.

La cantidad de proteína de AgHBs por dosis de vacuna que provoca una respuesta inmunitaria protectora difiere entre las diversas vacunas, desde 10 microgramos hasta 40 microgramos por dosis de adulto.(2)(3)

En los últimos 20 años, la vacunación contra el VHB se ha convertido en una de las intervenciones médicas únicas más efectivas en el control de enfermedades infecciosas. Se han logrado tasas de seroprotección de hasta el 95% con una estrategia de vacunación con dos o tres dosis estándar relativamente simple.(3) La vacuna estándar utilizada en la población general del VHB actual consiste en 20 µg de AgHBs junto con 0,5 mg de sal de aluminio como adyuvante. La vacuna contra la hepatitis B se administra como una presentación monovalente o en una combinación fija con otras vacunas (1). En la población general, la seroprotección se define por un título de anticuerpos AgHBs superior a 10 mUI / ml (OMS)(4). La vacuna contra el VHB ha demostrado ser muy segura, y no hay evidencia convincente de ninguna secuela indeseable a largo plazo (5).

Los enfermos renales están expuestos con mayor frecuencia al virus de la Hepatitis B ya que tienen un sistema inmune debilitado y frecuentemente se someten a intervenciones parenterales. Se ha demostrado que la infección por hepatitis C, la obesidad, el hecho de ser anciano y estar sometido a hemodiálisis durante un período prolongado reducen la respuesta a la vacunación contra la hepatitis B en estos pacientes (6).

La vacunación contra el VHB previene la infección por lo que, se ha recomendado para la prevención de la infección por VHB en todos los pacientes susceptibles de diálisis. Las personas con IRC suelen tener una respuesta inmune tras la vacunación inferior a las personas inmunocompetentes y pueden ser necesarias dosis más altas de antígeno, el uso de vacunas con adyuvantes o la administración de dosis de refuerzo con mayor frecuencia. Sin embargo, en general no se incluyen en el grupo de los pacientes inmunodeprimidos a los efectos de la vacunación y la insuficiencia renal por sí misma no es contraindicación para la administración de vacunas atenuadas (7).

En pacientes en hemodiálisis, la inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis B es 4 veces menor que en adultos inmunocompetentes. Con 3 dosis de vacuna la tasa de seroprotección (anti-HBs  $\geq$  10 mU/ml) es del 64% (rango, 34-88). Con pautas de 4 dosis se alcanza un 86% (rango, 40-98). La respuesta a la vacunación antihepatítica B es mejor cuando la función renal está más conservada, es decir, cuando todavía no se ha

iniciado la hemodiálisis (8). Por ello se recomienda la vacunación de estas poblaciones de riesgo.

Está demostrado que un porcentaje pequeño de sujetos adultos sanos inmunocompetentes no responden a la serie vacunal primaria. En los pacientes en hemodiálisis esta proporción de no respondedores es mayor y proporcional al tiempo de evolución de la patología renal. En estos casos se recomienda administrar una segunda pauta vacunal completa (3-4 dosis), con lo que se consigue una respuesta de anticuerpos protectora en un 50% más de casos (6,7,8).

En personas sanas con inmunidad natural, la prevalencia de niveles de anticuerpos protectores es del 86% a los 10 años de la vacunación. Esto demuestra que en población inmunocompetente la protección a largo plazo es excelente, y en la mayoría no son necesarias dosis de recuerdo adicionales. En los pacientes en hemodiálisis la vacuna de la Hepatitis B es efectiva para producir protección frente al virus de la HB, pero la respuesta de anticuerpos es variable.

Los pacientes en hemodiálisis que alcanzan una respuesta inmune adecuada tras la primovacuna (concentraciones de Ac anti-HBs  $\geq 10$  mUI/ml) pueden presentar una pérdida rápida de anticuerpos con el tiempo, volviendo a una situación de susceptibilidad. Por este motivo, se recomienda monitorizar periódicamente (frecuencia anual) la presencia de Ac anti-HBs y administrar una dosis de refuerzo si el título disminuye a niveles inferiores a 10mU/ml (9,10).

## 2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es conocer la tasa de respuesta a la vacunación de la hepatitis B con 4 dosis de 20  $\mu$ gr cada una, adyuvado por AS04C (Fendrix®) y con una pauta (0-1-2-6 meses) en enfermos renales vacunados en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico de Valladolid.

El objetivo secundario es el análisis de los diferentes factores asociados a estos enfermos renales que modifican la respuesta inmunitaria a la vacuna de la hepatitis B.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y analítico de 146 pacientes diagnosticados de Enfermedad Renal Crónica bajo criterios clínicos, analíticos y radiológicos por el Servicio de Nefrología, por el Servicio de Hematología o por el Servicio de Urología, todos ellos del HCUV.

Fueron identificados e introducidos en el estudio desde las consultas del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre los años 2014 y 2019.

Las variables recogidas de las historias clínicas incluían información demográfica, edad, sexo, tipo de enfermedad renal y profesión. Otras variables recogidas fueron la fecha de vacunación, historia de infección previa por VHB, la pauta administrada junto con el tipo de vacuna, los ciclos requeridos, si el paciente era o no respondedor y si la vacunación fue completa.

### 3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

- a) Criterios de inclusión: Se incluyeron pacientes con cualquier tipo de enfermedad renal mayores de 18 años remitidos desde los Servicios de Nefrología, Hematología y Urología para completar su calendario vacunal, en el periodo comprendido desde enero del 2014 y el 2019, mediante un muestreo sistemático. Los datos anonimizados se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria, tanto del Servicio de Preventiva como de los Servicios de Nefrología, Hematología y Urología.

En el estudio se incluyeron los pacientes que cumplieran las siguientes condiciones:

- Enfermos renales, pacientes pre-hemodializados y hemodializados.
  - Aquellos que habían sido sometidos a algún tipo de ciclo de vacunación frente al VHB, ya sea un ciclo completo o varios.
  - Aquellos que presentaban un control de anticuerpos Anti-HBs anterior a la vacunación (entre 1 y 3 meses) con resultado negativo (<10 mUI/ml).
- b) Criterios de exclusión: pacientes con historia previa de diagnóstico y tratamiento de infección por VHB, embarazadas, pacientes con patología concomitante que cause inmunodeficiencia, VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.

### 3.3. PROGRAMA DE VACUNACIÓN

La vacunación frente al virus de la Hepatitis B se realizó con vacuna recombinante (rDNA) de antígeno de superficie del VHB con nombre comercial Fendrix®. Cada dosis fue de 20 microgramos adyuvado por AS04C, intramuscular en región deltoidea, con inmunizaciones en la fecha elegida, 1 mes, 2 meses y 6 meses después, a partir de la fecha de la primera dosis (0-1-2-6 meses). (La pauta de vacunación de Fendrix® se encuentra reflejada en el Gráfico 1).

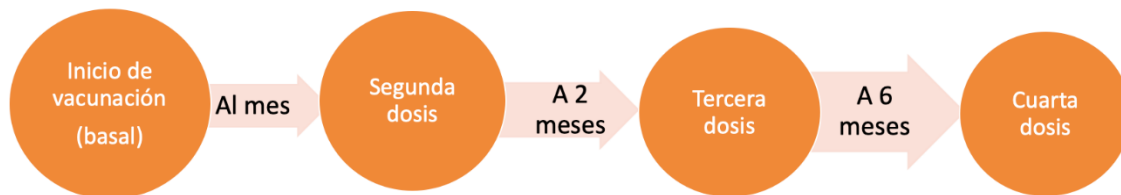


Gráfico 1. Pauta de vacunación Fendrix®

La vacuna Fendrix® está autorizada en pacientes con problemas de riñón tales como:

- Pacientes sometidos a hemodiálisis, en los que una máquina de diálisis elimina los productos de desecho de la sangre.
- Pacientes que van a ser sometidos a hemodiálisis en el futuro.

Fendrix® está indicada en adultos y jóvenes a partir de los 15 años (9).

Los pacientes que ya habían sido vacunados contra VHB y que no presentaban niveles protectores de anticuerpos recibieron una dosis de recuerdo.

Se realizó un análisis sanguíneo a todos los pacientes en la primera consulta de Medicina Preventiva. La serología incluía niveles de antígeno de superficie del VHB (AgHBs), niveles de anticuerpos contra antígeno del core (Anti-HBc) y anticuerpo contra la proteína de superficie del VHB previo a la vacunación (Anti-HBs pre).

La evaluación de la respuesta a la vacunación (variable dependiente) se realizó midiendo los títulos de Anti-HBs a las 4-8 semanas de la última dosis de la vacuna. De acuerdo con la OMS, en nuestro medio consideramos respuesta protectora cuando un paciente alcanza títulos de anticuerpos Anti-HBs >10 mUI/mL (definición estándar de seroconversión) (10) y respuesta positiva adecuada completa cuando se alcanzan niveles de anticuerpos Anti-HBs >100 mUI/mL (11).

Los pacientes que fueron no respondedores (Anti-HBs < 10 mUI/ml) en un primer ciclo de vacunación, se les administró con un segundo ciclo de vacunación analizando de nuevo la respuesta 1-3 meses después.



### 3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo, se calcularon medias y desviaciones típicas o medianas y rangos para las variables cuantitativas. Para variables categóricas se aportó  $n$  y porcentaje. En el análisis bivalente se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para la búsqueda de asociación entre variables categóricas. La prueba T-Student se utilizó para variables categóricas ordinales.

Se realizó una regresión logística binaria para buscar variables predictoras de la respuesta adecuada a la vacunación. Se consideró nivel de significación estadística  $p < 0.05$ .

La base de datos anonimizada fue aportada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El análisis estadístico descriptivo e inferencial fue realizado usando el paquete estadístico SPSS V23 (SPSS Software Inc., Chicago Illinois, EEUU).

### 3.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki y la ley de protección de datos vigente en la actualidad. Se pidió consentimiento informado verbal del paciente para la realización del estudio, la extracción de sangre y la vacunación, de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se obtuvo consentimiento del Comité de Ética del Área de Salud Este de Valladolid (CEIC).

## 4. RESULTADOS:

### 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Se analizaron 146 pacientes con Enfermedad Renal, de ellos, 120 eran varones (82.2%) frente a 26 mujeres (17.8%). La mediana de edad fue de 69 años (Rango: 59-77). La media de edad de los hombres fue 67.33 años. La media de edad de las mujeres fue 64.31 años. El 35% de los pacientes tenía  $< 65$  años y el 65%  $> 65$  años.

El servicio de procedencia de los pacientes fue: 144 (98.6%) del Servicio de Nefrología, 1 (0.7%) del Servicio de Hematología y 1 (0.7%) del Servicio de Urología.

La distribución de la etiología de la Enfermedad Renal se halla reflejada en la Tabla 1. De los 146 pacientes evaluados, 67 no presentaba una etiología filiada (45.9%), 32 Nefropatía diabética (21.9%), 13 Glomerulonefritis (8.9%), 12 Nefroangioesclerosis

(8.2%), 8 por otras causas (5.5%), 6 Poliquistosis renal (4.1%), 4 Nefropatía Túbulointersticial (2.7%), 2 Monorrenos (1,4%), 2 Nefritis Lúpica (1,4%) (La distribución de la etiología se halla reflejada en la Tabla 1).

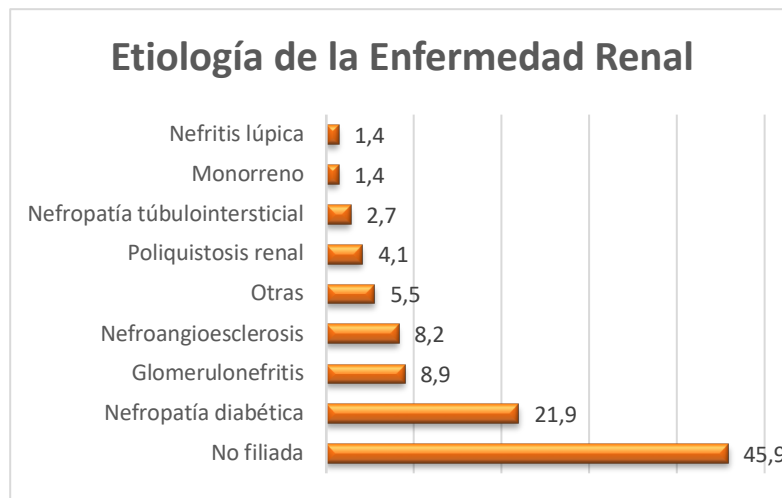


Tabla 1. Etiología de la Enfermedad Renal

Como se observa en la gráfico 2, haciendo diferencia según el motivo de consulta, el grado de Enfermedad Renal Crónica (ERC) de los pacientes estudiados fue: 33 (22.6%) ERC sin filiar; 1 (0.7%) ERC 2, 33 (22.6%) ERC 3; 58 (39.7%) ERC 4, 21 (14.4%) ERC 5.

De los 146 pacientes, 126 (86.3%) estaban en prediálisis y 20 pacientes (13.7%) estaban en hemodiálisis.

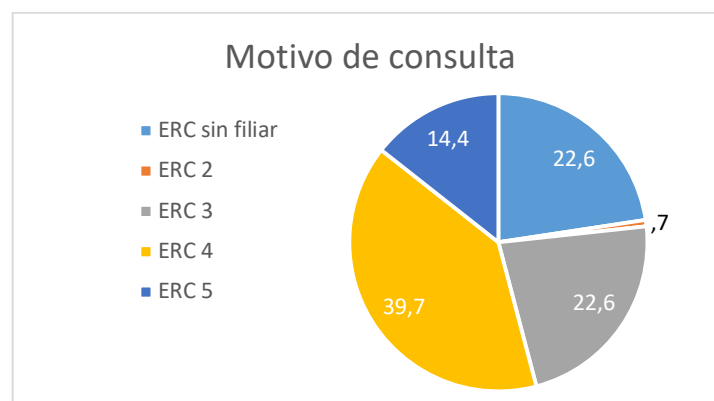


Gráfico 2. Motivo de consulta.

#### 4.2. VACUNACIÓN FRENTE AL VHB

Todos los pacientes del estudio fueron vacunados para VHB. Del total de 146 pacientes, 144 (98.6%) siguieron una pauta 0-1-2-6 y 2 pacientes (1.2%) necesitaron una dosis de recuerdo.

#### 4.3. RESPUESTA DE LOS PACIENTES A LA VACUNACIÓN

Con la pauta administrada de Fendrix®, se consiguió un **87.3% de Respondedores** (Ac anti-HBs  $\geq$  10 UI/mL) y un 12.7% de No Respondedores (Ac anti-HBs  $<$  10 UI/mL). Datos visibles en el Gráfico 3. Un 72.5% de los pacientes desarrollaban títulos de **anticuerpos Anti-HBs por encima de 100 UI/mL**.

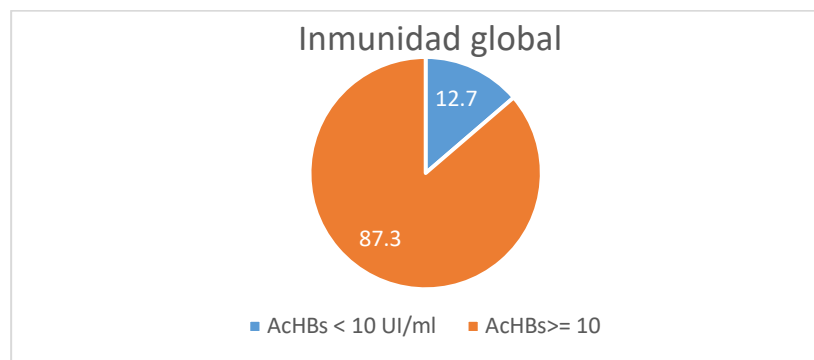


Gráfico 3. Respuesta vacunal frente a hepatitis B

Haciendo diferencia entre el número de ciclos que recibieron los pacientes, tal y como se refleja en el gráfico 4, observamos que del total de enfermos renales, 128 pacientes (90.1%) recibieron un sólo ciclo, obteniéndose una Respuesta positiva (Ac anti-HBs  $<$  10 UI/mL) en el 96%. El 8.2% recibieron un 2 ciclo (respuesta positiva del 2.4%). Hubo 2 pacientes que necesitaron una dosis de recuerdo, siendo la respuesta fue positiva en ambos.

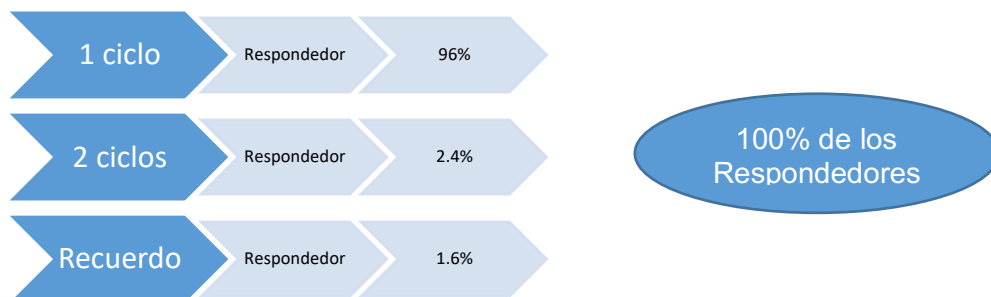


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes Respondedores diferenciando el número de dosis administradas.

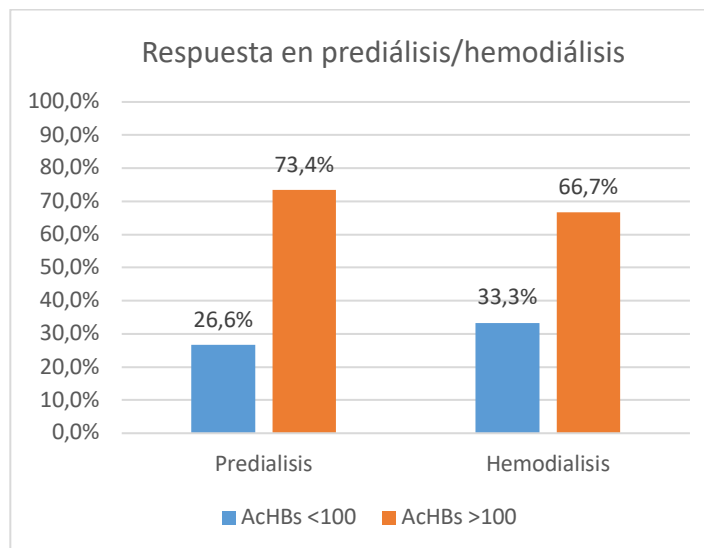
La **mediana de Anticuerpos anti-HBs** alcanzada por todos los pacientes de la muestra fue 683.45 UI/mL (rango: 74-1000).

En el **análisis bivariante** se evaluó la asociación de ciertas variables sobre la respuesta de la vacuna del VHB. La distribución de las variables de estudio se recoge en la tabla siguiente (Tabla 1).

La media de edad de los Respondedores (niveles de Ac anti-HBs >10 UI/mL) fue de 66 años frente a la media de los No respondedores (Ac anti-HBs <10 UI/mL) que fue 70 años ( $p: 0,212$  NS).

Teniendo en cuenta el punto de corte de AcHBs >100 UI/ml, encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.034$ ) **según la edad** de los pacientes, así la **media** de edad de los **Respondedores con niveles de Ac anti-HBs >100 UI/mL fue de 65.2 años** (DE=13) frente a los 69.8 años de los pacientes con niveles de Ac anti-HBs <100 UI/mL.

Se evaluó la respuesta a la vacuna VHB diferenciando pacientes en prediálisis de pacientes en hemodiálisis, observándose una respuesta protectora con niveles de Ac anti-HBs >100 UI/ml en pacientes en prediálisis de un 73,4%. De los pacientes en hemodiálisis, el 66,7% alcanzaron niveles de Ac anti-HBs >100 UI/mL (Gráfico 5)



*Gráfico 5. Respuesta a la vacuna diferenciando pacientes en prediálisis de pacientes en hemodiálisis.*

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES		AcHBs<100 UI/mL (NO Respondedor)	AcHBs>100 UI/mL (Respondedor)	P-valor
Edad media en años (DE)		69.8 años (DE= 10.5)	65.2 años (DE=13)	<b>&lt;0.05 (p=0.034)</b>
Por grupos de edad	<65 años	15.7%	84.3%	NS
	>65 años	34%	66%	
Sexo, n (%)	Varones	31 (31%)	69 (69%)	NS
	Mujeres	5 (20.8%)	19 (79.2%)	
Prediálisis/ Hemodiálisis	Prediálisis	33 (26.6%)	91 (73.4%)	NS
	Hemodiálisis	6 (33.3%)	12 (66.7%)	
Etiología, n (%)	No Filiada	19 (29.7%)	45 (70.3%)	NS
	Glomerulonefritis	1 (8.3%)	11 (91.7%)	
	Monorreno	1 (50%)	1 (50%)	
	Nefritis Lúpica	1 (50%)	1 (50%)	
	Nefroangioesclerosis	2 (16.7%)	10 (83.3%)	
	Nefropatía Diabética	9 (28.1%)	23 (71.9%)	
	Nefropatía túbulointersticial	3 (50%)	3 (50%)	
	Poliquistosis renal	1 (12.5%)	7 (87.5%)	
Motivo de consulta	Otras	2 (50%)	2 (50%)	NS
	ERC sin filiar	21.9%	78.1%	
	ERC 2	0%	100%	
	ERC 3	33.3%	66.7%	
	ERC 4	25%	75%	
	ERC 5	35%	65%	

Tabla 2. Eficacia de la vacunación contra VHB según los datos clínicos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ser Respondedor (Ac anti-HBs >100 UI/m) y no ser Respondedor según sexo de los pacientes, ni se encontraban en prediálisis o en hemodiálisis, etiología de la enfermedad renal y motivo de consulta. La distribución de variables se recoge en la tabla 2.

En el análisis multivariante, la edad se identificó como factor predictor de la respuesta adecuada (Ac anti-HBs >100). Se observa que el riesgo a ser Respondedor a la vacuna es mayor en menores de 65 años que en los mayores de 65 años. En concreto, la edad **mayor de 65 años hace tres veces más probable la posibilidad de ser No responder** que ser menor de 65 años (OR: 3,072; 95% CI, 1,23-7,60; p=0.01)(Tabla3).

El modelo de regresión logística incluyó las siguientes variables: edad, sexo y situación en momento de la vacunación (prediálisis/hemodiálisis).

	P	Odds ratio	IC 95%
Sexo	0,753	0,849	0,306-2,35
Edad mayor de 65 años	0,016	3,072	1,236-7,63
Hemodiálisis	0,249	1,951	0,627-6,07

*Tabla 3. Análisis multivariante*

## 5. DISCUSIÓN

Es importante realizar un calendario de vacunación adecuado en los pacientes en hemodiálisis debido a que la inmunodepresión que presentan y los factores de comorbilidad que se asocian los hacen más susceptibles a infecciones (11).

Las infecciones representan la segunda causa de mortalidad tras las complicaciones cardiovasculares en esta población. La vacuna frente a la VHB sigue siendo útil en estos pacientes y ayuda a evitar la infección, la cual puede llegar a causar insuficiencia hepática o incluso hepatocarcinoma, mermando la supervivencia de estos pacientes.

Es preferible realizar la inmunopprofilaxis en estadios precoces de la enfermedad renal ya que la progresión de la misma merma la inmunidad de estos pacientes causando una menor respuesta inmunológica.

A veces, cuando el inicio de la hemodiálisis no es programado o existen problemas logísticos que impiden realizar la vacunación antes de iniciar la diálisis, nos encontramos con situaciones en las que los pacientes pueden pasar meses sin vacunar, ello hace que la respuesta a la vacunación sea más baja conforme pasan más tiempo en diálisis, debido al agravamiento de la inmunodeficiencia (12).

En este estudio se ha analizado la respuesta a la vacunación del virus de la Hepatitis B en personas con Enfermedad Renal. Los pacientes fueron vacunados con la vacuna Fendrix® que contiene el adyuvante AS04C. Se seleccionaron los pacientes vacunados con esta vacuna porque se ha demostrado en estudio previos, mejores respuestas a la misma (13).

Se ha pretendido identificar los posibles factores asociados a la seroconversión después de la vacunación contra la Hepatitis B en una muestra de pacientes en prediálisis y en hemodiálisis.

Aún hoy en día existen controversias acerca de la efectividad de la vacuna contra el VHB en pacientes en tratamiento de hemodiálisis, pero debido a que estos pacientes se encuentran en situación de riesgo de contraer esta infección viral, su uso se ha generalizado en esta población.

Respecto a la vacunación frente al VHB la OMS recomienda en la población general una pauta generalizada de tres dosis (0,1,6 meses) de 20 mcg. En este estudio puesto que se trataba de pacientes con Enfermedad Renal, ha variado la pauta: se administraron dosis de 20 micg adyuvado por AS04C por vía intramuscular en región deltoidea, en una pauta de cuatro dosis, con inmunizaciones en la fecha elegida, 1 mes, 2 meses y 6 meses a partir de la fecha de la primera dosis (0-1-2-6)

Todos los pacientes recibieron la vacuna Fendrix®. En el estudio de Tong et al. concluyen que en la población diana en prediálisis y en hemodiálisis, Fendrix® induce una respuesta protectora y seroprotectora rápida, mejorada y más duradera. En este estudio se demuestra la mejor tasa de respuesta con esta vacuna. (14)

En el estudio se evaluaron 146 pacientes con Enfermedad Renal con una edad media de 69 años, existiendo un ligero predominio del sexo masculino frente al femenino. Estos resultados concuerdan con la epidemiología de la enfermedad renal en nuestro país, siendo ésta más prevalente en pacientes varones y en pacientes añosos (15).

Se ha analizado la respuesta a la vacuna Fendrix® para VHB midiendo los niveles de Ac anti-HBs. Se obtuvo un 87.3% de Respondedores (Ac anti-HBs  $\geq$  10 UI/mL) frente a un 12.7% de No Respondedores (Ac anti-HBs  $<$  10 UI/mL). Esta tasa de seroconversión fue muy parecida a la encontrada en los estudios previos (16). Por ejemplo, la Sociedad Española de Nefrología informa que en un estudio publicado en 1997 se comprobó que el 77,5% de los pacientes en hemodiálisis desarrollaron una respuesta positiva con anticuerpos anti-HBs  $>$ 10 UI/mL (17).

En población general no es necesario revisar los títulos de anticuerpos tras la vacunación (18). En cambio, la literatura recoge la necesidad de revisar los títulos de anticuerpos uno o dos meses tras la administración de la última dosis en pacientes con Enfermedad Renal. No existe consenso sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo para mantener la protección. A pesar de tener una adecuada respuesta de anticuerpos a la vacunación primaria, los pacientes con Enfermedad Renal y/o en hemodiálisis parecen tener pobre capacidad para mantener niveles elevados de

anticuerpos. Estudios previos evaluando la eficacia de la vacuna en pacientes en hemodiálisis han mostrado que se produce un declinar de los niveles de anticuerpos entre 6 meses a 4 años después de la vacunación (19).

La mediana de Anticuerpos anti-HBs alcanzada por todos los pacientes de la muestra fue 683.45 UI/mL. La seroconversión total se logró en el 87.3%, datos que concuerdan con el estudio de Kidney and Blood Pressure Research de F. Fabrizzi (20). Según el estudio de la Senefro, el título de anticuerpos tras completar el protocolo de vacunación es predictor del mantenimiento de esta memoria (21).

Es por ello que en nuestro estudio consideramos una respuesta protectora un nivel de Ac anti-HBs >10 UI/ml y ampliamos el punto de corte a 100 UI/ml para considerar una respuesta adecuada, ya que algunos estudios en pacientes de riesgo han demostrado que cuanto mayor nivel de anticuerpos tras la primovacunación, mayor durabilidad de la inmunidad en el tiempo. (22)

El porcentaje de pacientes de nuestra muestra que consiguió una respuesta adecuada (Ac anti-HBs >100 UI/ml) fue del 72.5% y niveles de Ac anti-HBs <100 UI/ml un 27.5%. Gracias a Fendrix® se consiguen en enfermos renales niveles de anticuerpos similares a los que se consiguen en población general. (18)

Cabe tener en cuenta que la respuesta a la vacuna en la población general va disminuyendo con la edad. Por encima de 40 años se encuentran tasas de respuesta por debajo del 90% y los mayores de 60 años solo alcanzan concentraciones de anticuerpos protectores en un 75% de los casos (23). Es decir, la respuesta obtenida en este estudio es similar a la que se esperaría encontrar en población sana. Según un estudio de la Senefro, la edad es un factor determinante en la respuesta inicial a la vacunación (17).

Analizando la literatura, encontramos que Fabrizio Fabrizi concluye que la edad es un factor limitante que modifica la respuesta a la vacuna, los pacientes más jóvenes responden en mayor proporción que los de más edad (24). Tras realizar la valoración estadística, encontramos que de forma estadísticamente significativa los pacientes de mayor edad respondían peor a la vacunación. La media de edad con niveles de Ac anti-HBs >100 UI/ml fue de 65.2 años, frente a la media de 69.8 años que presentaron niveles inferiores. Al igual que en nuestro trabajo, en un estudio publicado por Gisbert et al. (11) obtienen que los respondedores (>10 UI/mL) eran más jóvenes que los no respondedores.



Es probable que esta menor respuesta asociada a la edad se deba al proceso de inmunosenescencia. Conforme pasan los años, se produce la involución timina con una disminución de precursores de linfocitos T y los linfocitos B se van a ver modificados, al igual que la síntesis de citocinas. La respuesta inadecuada está relacionada con un déficit de la inmunidad, que es característica de la ERC avanzada (21), por lo que algunos estudios concluyen que Enfermos Renales presentan linfocitos T específicos defectuosos que contribuyen a una seroconversión inadecuada al VHB (25).

Siguiendo con nuestro trabajo, se encontraron resultados estadísticamente significativos que muestran mayor tasa de respuesta protectora en menores de 65 años que en mayores de dicha edad.

Por el contrario, como en el estudio de Pin et al. (21), otros factores como la etiología o el motivo de consulta no influyeron en la respuesta en esta población.

Se diferenció la respuesta a la vacuna VHB entre pacientes en prediálisis y pacientes en hemodiálisis. De los pacientes en prediálisis, 85.4% obtuvieron niveles de Ac anti-HBs  $\geq 10$  UI/mL frente a un 90.5% que obtuvieron los mismos niveles de anticuerpos estando en hemodiálisis. La diferenciación entre prediálisis y hemodiálisis no influyó en la respuesta de esta muestra, al igual que está descrito en la literatura (26). Aunque en todos los protocolos de vacunación se recomienda actualizar calendarios vacunales de forma precoz en los pacientes renales.

No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo de pacientes respondedores y no respondedores, datos que se correlacionan con el estudio de Kim et al. (27).

Por último, éste es un problema que en el futuro puede que cambie puesto que las generaciones más jóvenes estarán vacunadas desde el nacimiento y presentarán protección frente al VHB antes de desarrollar Enfermedad Renal, aunque debido a la evidente disminución de los anticuerpos protectores a lo largo del tiempo, consideramos prioritario establecer programas de vacunación específicos en este tipo de pacientes para asegurar una adecuada respuesta frente a hepatitis B a lo largo de la vida del paciente.

## 6. CONCLUSIONES

- 6.1. En enfermos renales en prediálisis o en hemodiálisis, la respuesta a la vacuna del VHB con niveles de anticuerpos anti-HBs  $\geq 10$  UI/mL fue de 87.3%.
- 6.2. Existen diferencias en la respuesta a la vacuna VHB dependiendo la edad del paciente. La edad avanzada está relacionada con una peor respuesta a la vacuna, habiendo mayores niveles de anticuerpos anti-HBs en pacientes con menor edad. La media de edad de Respondedores a la vacuna (Ac anti-HBs  $>100$  UI/mL) fue de 65.2 años, frente a los 69.8 años de los pacientes con niveles de anticuerpos anti-HBs  $<100$  UI/mL.
- 6.3. Se ha demostrado que la población menor de 65 años obtiene niveles de Ac anti-HBs  $>100$  UI/mL en un 84.3% frente al 66% de mayores de 65 años ( $p:0,001$ ). En el análisis multivariante se observa que tener más de 65 años predice tres veces riesgo de ser no respondedor.
- 6.4. Fendrix® al estar adyuvada con AS04C, parece ser eficaz en pacientes con riesgo de infección por VHB como los Enfermos Renales Crónicos, siendo importantes los protocolos de inmunización temprana.
- 6.5. Según los resultados obtenidos, se recomienda vacunar frente a VHB a los pacientes con Enfermedad Renal Crónica o en hemodiálisis lo antes posible con Fendrix® y previamente a comenzar con el tratamiento inmunosupresor o de hemodiálisis.
- 6.6. En estudios futuros se podría realizar controles serológicos para valorar la durabilidad de los anticuerpos a lo largo del tiempo.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. WER\_40\_Hepatitis\_B\_Position\_Paper\_2\_Oct\_09\_ES.pdf [Internet]. [citado 1 de septiembre de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/documents/WER\\_40\\_Hepatitis\\_B\\_Position\\_Paper\\_2\\_Oct\\_09\\_ES.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/documents/WER_40_Hepatitis_B_Position_Paper_2_Oct_09_ES.pdf?ua=1)
2. Nuevo Calendario de Vacunaciones del Adulto y en situaciones especiales para Asturias 2014 [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.astursalud.es/noticias?p\\_p\\_id=es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=normal&p\\_p\\_mode=view&\\_es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_article\\_id=82132&\\_es\\_astursalud\\_liferay\\_portlet\\_AstursaludArticlesPortlet\\_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle](https://www.astursalud.es/noticias?p_p_id=es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_article_id=82132&_es_astursalud_liferay_portlet_AstursaludArticlesPortlet_mvcRenderCommandName=%2Frender%2Farticle)
3. Vacunas disponibles.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/vacunas-disponibles-hepatitis-b/?print=pdf>
4. Efectividad de la vacuna.pdf [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.vacunas.org/efectividad-de-la-vacuna-hepatitis-b/?print=pdf>
5. Unger JK, Peters H. Hepatitis B in chronic kidney disease: Moving toward effective prevention. *Kidney International* [Internet]. 1 de abril de 2008 [citado 31 de julio de 2018];73(7):799-801. Disponible en: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)53101-3/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)53101-3/fulltext)
6. Asan A, Demirhan H, Sorkun HÇ, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 22 de agosto de 2018];49(10):1845-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1616-9>
7. Vilca et al. - AUTORES FECHA DE REVISIÓN DIRECCIÓN WEB.pdf [Internet]. [citado 30 de agosto de 2018]. Disponible en: [https://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2013/Protocolo\\_vacunacion\\_IRC%202012.pdf](https://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2013/Protocolo_vacunacion_IRC%202012.pdf)
8. Vacunación en insuficiencia renal [Internet]. [citado 30 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.vacunas.org/vacunacion-en-insuficiencia-renal/?print=print>
9. PROSPECTO FENDRIX, SUSPENSION INYECTABLE [Internet]. [citado 2 de abril de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/04299001/P\\_04299001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/04299001/P_04299001.html)
10. Quiones - Vacunas contra la hepatitis B.pdf [Internet]. [citado 10 de enero de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/wer7928HepB\\_July04\\_position\\_paper\\_SP.pdf](https://www.who.int/immunization/wer7928HepB_July04_position_paper_SP.pdf)
11. Quiones H. Vacunas contra la hepatitis B. :10.
12. Ayub<sup>1</sup> MA, Bacci MR, Fonseca FLA, Chehter EZ. Hemodialysis and hepatitis B vaccination: a challenge to physicians. *Int J Gen Med*. 3 de febrero de 2014;7:109-14.
13. Chiew Tong NK, Beran J, Kee SANN, Miguel JL, SanNchez C, Bayas JM, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney International*. noviembre de 2005;68(5):2298-303.

14. Full Text PDF [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253815511265/pdf>
15. Cruz FS, Cabrera W, Barreto S, Mayor MM, Baez D. Kidney disease in Paraguay. *Kidney International*. agosto de 2005;68:S120-5.
16. Full Text PDF [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v140n7/art08.pdf>
17. Pin M, Compte MT, Angelet P, Gállego C, Gutiérrez C, Martínez Veá A. Evaluación a largo plazo de la respuesta inmunológica a la vacuna de la hepatitis B en 136 pacientes en hemodiálisis. *Nefrología (Madrid)*. 2009;29(5):415-20.
18. WER\_40\_Hepatitis\_B\_Position\_Paper\_2\_Oct\_09\_ES.pdf [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/documents/WER\\_40\\_Hepatitis\\_B\\_Position\\_Paper\\_2\\_Oct\\_09\\_ES.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/documents/WER_40_Hepatitis_B_Position_Paper_2_Oct_09_ES.pdf?ua=1)
19. R. PÉCES. Inmunización frente a la hepatitis B y persistencia de memoria inmunológica. *Nefrología*. 1 de diciembre de 2002;22(6):503-6.
20. Fabrizi et al. - 2015 - Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS.pdf [Internet]. [citado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Pdf/368534>
21. Full Text PDF [Internet]. [citado 5 de mayo de 2019]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v29n5/06\\_original3.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v29n5/06_original3.pdf)
22. PubMed Central Full Text PDF [Internet]. [citado 3 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3602493/pdf/WJG-19-1349.pdf>
23. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States </P><P>Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents [Internet]. [citado 2 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5416a1.htm>
24. Fabrizi et al. - 2017 - Association between hepatitis B virus and chronic .pdf [Internet]. [citado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://publisherspanel.com/api/files/view/105977.pdf>
25. da Silva EN, Baker A, Alshekaili J, Karpe K, Cook MC. A randomized trial of serological and cellular responses to hepatitis B vaccination in chronic kidney disease. *PLoS One* [Internet]. 10 de octubre de 2018 [citado 2 de abril de 2019];13(10). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6179249/>
26. López and Real - 2016 - Respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en pac.pdf [Internet]. [citado 26 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/spmi/v3n1/v3n1a03.pdf>
27. Kim S-E, Jang ES, Ki M, Gwak G-Y, Kim K-A, Kim G-A, et al. Chronic Hepatitis B Infection Is Significantly Associated with Chronic Kidney Disease: a Population-based, Matched Case-control Study. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 2018 [citado 26 de mayo de 2019];33(42). Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2018.33.e264>