
Impacto del Programa de inmunización anti-virus de hepatitis B (VHB) en pacientes sometidos a diálisis en la Habana, Cuba.

Martha González-Griego¹, Eduardo Pentón², Graciela Delgado³, Jorge Pérez-Oliva⁴, Vivian Ramos⁴, Mabel Izquierdo⁵, Gerardo García⁵, Noemi Levy⁶, Zurina Cinza², Irina Valdivia⁷, Janet Trujillo⁷ y Aurora Delahanty⁷

¹División de Farmacéuticos (c.e. martagonzalez@cigb.edu.cu) y

²División de Vacunas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Apto. Postal 6162, C. de La Habana CP10600;

³Dirección de Higiene y Epidemiología del MINSAP;

⁴Instituto de Nefrología del MINSAP; ⁵Subdirección de Control de la Calidad del CIGB; ⁶Hospital Pediátrico de Centro Habana,

⁷Centro de Inmunoensayo, Ciudad de la Habana, Cuba.

Palabras clave: Virus de la hepatitis B, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, vacuna recombinante anti-hepatitis B, hemodiálisis, diálisis peritoneal.

Resumen. Se evalúa la efectividad de un programa especial de vacunación, mediante el seguimiento evolutivo de marcadores del virus de la Hepatitis B (VHB) en poblaciones seleccionadas de alto riesgo de infección, como son los pacientes de servicios de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Se estudiaron marcadores de infección viral en cortes transversales de prevalencia de toda la población de pacientes, además de registrarse los reportes de casos clínicos de hepatitis B en esos grupos ocurridos durante este período. El programa de prevención consistió en la vacunación de todos los pacientes que resultaran negativos a los marcadores virales y la indicación de vacunarse en el período de la enfermedad previo al inicio del tratamiento en las unidades de hemodiálisis para los casos nuevos, además de todos los individuos susceptibles de infección que ya estuvieran incluidos en el programa, independientemente del estadio de la enfermedad. Los resultados muestran el beneficio de la vacunación en estos pacientes, pero es más efectiva en el período previo al tratamiento dialítico donde la posibilidad de exposición al virus es menor y el sistema inmune es aún competente. Después de establecido el programa a los 6 años de seguimiento no se han re-

portado casos nuevos de hepatitis B y la incidencia de la enfermedad ha ido disminuyendo.

Impact of the anti-hepatitis B immunization program in patients submitted to dialysis

Invest Clín 2000; 41(4): 237-244

Key words: Hepatitis B virus, hepatitis B surface antigen, anti-hepatitis B recombinant vaccine, hemodialysis, peritoneal dialysis.

Abstract. The follow-up of VHB markers in selected high infection risk populations, in patients from the hemodialysis and peritoneal dialysis services was used to assess the effectiveness of a special vaccination program. Viral infection markers were studied in prevalence cross sections of the whole population of patients, and also by recording the reports of clinical cases of hepatitis B in those groups in which they occurred during that period. The prevention program consisted of the vaccination of all patients negative to the viral markers and the indication of vaccination for the new cases during the period of the kidney disease, just before the start of the treatment at the hemodialysis unit, besides all the persons susceptible to infection that had already been included in the program, regardless of the stage of the disease. The results show the benefit of the vaccination in these patients, but it is more effective in the period before the treatment with dialysis where there is a lower possibility of being exposed to the virus and the immune system is still competent. Once the program is established, after a follow up of 6 years, there have been no reports of new cases of hepatitis B and the incidence of the disease has been declining.

Recibido: 04-02-2000. Aceptado: 16-11-2000.

INTRODUCCIÓN

Los grupos de alto riesgo incluyen los pacientes en servicios de nefrología en espera de trasplante renal, los cuales son sometidos a diálisis peritoneal y/o hemodiálisis. La hepatitis B es un problema global que constituye la primera causa de viremia persistente en el hombre. La infección por el virus de hepatitis B

(VHB) durante el tratamiento de diálisis previo, de aquellos pacientes con una elevada probabilidad de ser curados posteriormente de su nefropatía mediante trasplante renal, puede llegar a anular el resultado y beneficios de este tratamiento, la esperanza personal y familiar de restablecimiento, así como los esfuerzos, recursos y trabajo invertidos en esta costosa intervención terapéutica

(1,2). La vacunación ha mostrado ser el método más efectivo para el control de la enfermedad. Con la producción en Cuba de la vacuna anti-hepatitis B (3) se inicia un programa diferenciado de inmunización contra VHB desarrollado en personas con alto riesgo de infección por su patología. Se presenta una propuesta de intervención epidemiológica, su implementación y comprobación de efectividad. En este sentido, se partió de la hipótesis de que dada la alta tasa de infección por VHB que prevalecía en estos grupos, el impacto de una vacunación eficaz podría evidenciarse y hacerse medible en un tiempo menor que en la población general.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron marcadores de infección al virus de hepatitis B en cortes transversales de prevalencia de toda la población de pacientes del Instituto de Nefrología en la Ciudad de La Habana, antes de la vacunación, al año y a los 6 años posteriores a la vacunación, además de registrarse los reportes de casos clínicos de hepatitis B en esos grupos ocurridos durante este período.

Los marcadores serológicos evaluados fueron los siguientes:

- Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), indicador de infección por VHB.
- Anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBsAg) cuya presencia indica protección contra la enfer-

medad, ya sea por vía natural o por efecto de la vacunación.

Se utilizaron para la determinación de HBsAg y anti-HBsAg, juegos diagnósticos del sistema ultramicroanalítico (SUMA). Con carácter general se recomienda la determinación sistemática de estos marcadores, por ser indicadores suficientemente informativos para uso masivo y además de estar disponibles en el país por el SUMA.

Inicialmente fueron evaluadas 193 muestras de los pacientes del programa de diálisis, para comparar la prevalencia de los marcadores en la población estudiada antes y después de la intervención epidemiológica.

El programa de prevención consistió en la vacunación de todos los pacientes que resultaron negativos a los marcadores virales y la indicación de vacunarse en el período de la enfermedad previo al inicio del tratamiento en las unidades de hemodiálisis para los casos nuevos, además de todos los individuos susceptibles de infección que ya estuvieran incluidos en el programa, independientemente del estadio de la enfermedad. Se utilizó el esquema 0-1-5-6 +12 meses, teniendo en cuenta que se trata de pacientes inmuno comprometidos, utilizando el doble de la dosis recomendada es decir, de 20 µg, a 40 µg por dosis. Paralelamente se hizo un estudio en niños en la unidad de diálisis peritoneal del Hospital Pediátrico de Centrohabana, administrándoles el esquema de inmunización 0-1-2 con refuerzos al año.

RESULTADOS

Como puede apreciarse en la Tabla I la situación de partida del servicio de Nefrología escogido, con relación a la prevalencia de marcadores de infección por VHB en el año 1992 indicaba la necesidad urgente de la adopción de medidas que limitaran la diseminación de este virus entre trabajadores y pacientes. Los indicadores superan varias veces las cifras estimadas para la población general, que aunque no han sido establecidas en encuesta directa, si han sido inferidas y fijadas entre 1 y 2% a partir de estudios limitados en poblaciones abiertas y en donantes de bancos de sangre (IV Taller sobre Hepatitis Virales, Informe **MINSAP**, mayo-2000). En este momento la disponibilidad de una vacuna efectiva era relativamente reciente a nivel internacional ya que en EE.UU. la vacuna plasmática se licenció en 1986 y al siguiente año la recombinante, mien-

tras que en Cuba la vacuna recombinante se registró en 1991 y a partir de entonces empezaron los programas de inmunización en el país.

La tasa de infección encontrada en los pacientes fue de 32 y 19% en el pesquisaje inicial (más de 30 veces superior a la población general), lo que demostró un alto índice de infección por VHB y caracterizó la magnitud de este problema de salud especialmente en estas poblaciones.

Después de establecido el programa de vacunación (1 año post-vacunación), el 89% de los pacientes vacunados (negativos a los marcadores virales) resultaron protegidos (alcanzaron títulos de anti-HBsAg superiores a 10 UI/L) (Tabla II). De este modo, quedaron protegidos por la vacunación el 45% del total de pacientes en el servicio, lo cual es una buena protección, si se tiene en cuenta que se trata de individuos inmuno comprometidos como consecuencia de su enfermedad de base y por los tratamientos a que están

TABLA I

MARCADORES DE VHB EN SUEROS DE PACIENTES EN HEMODIÁLISIS PREVIO A LA VACUNACIÓN DEL INSTITUTO DE NEFROLOGÍA DEL MINSAP (LA HABANA, CUBA)

% de pacientes negativos a ambos marcadores	Tasa (%) de infección por marcador	
	HBsAg	Anti-HBsAg
50 (n = 96)	31.6 (n = 61)	18.6 (n = 36)

TABLA II

SEROPROTECCIÓN 1 AÑO DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN INICIAL(1993)

Grupo de alto riesgo	Individuos encuestados	Seroprotección
Pacientes *	96 %	89.6 %

*Aquí quedaron excluidos los positivos a cualquier marcador del VHB.

sometidos. De no haberse vacunado este grupo, eran candidatos a infectarse por el VHB en el curso del tratamiento de diálisis. Los pacientes que no quedaron protegidos (excluyendo a los ya infectados) representan el 6% del total, por lo que resulta evidente la eficacia de la vacuna aún en estos pacientes. A los que resultaron negativos a ambos marcadores se les indicó una dosis de refuerzo para tratar de amplificar la respuesta, si esto fuera posible en estos casos.

La evaluación a los 6 años mostró los siguientes resultados (Tabla III).

De los pacientes que tenían HBsAg + en esta evaluación, 16 ya estaban diagnosticados como positivos pues llevaban tiempo en el servicio, 9 fueron identificados como positivos por primera vez y se realizó un estudio retrospectivo de cada caso, en cuanto a cumplimiento del esquema de vacunación, toma de muestras y evolución en el tiempo. Resultó que 2 de ellos habían tenido una hepatitis aguda en el curso de la vacunación, otro tuvo transaminasas elevadas sin otro síntoma de hepatitis aguda y los 6 restantes sí tenían administrado el esquema de vacunación completo considerándose como verdaderos no respondedores.

DISCUSIÓN

Analizando estos resultados la eficacia de la vacuna fue de 90% (se infectaron 9 de 93 pacientes) lo cual pone en evidencia que el comienzo en etapas tempranas de la vacunación ofrece mejores resultados en cuanto a protección. En el caso de los adultos esto conllevó a una campaña de inmunización en estos grupos de riesgo que actualmente se está desarrollando.

Evolutivamente, después de 6 años de seguimiento (Fig. 1) y desde la instauración del programa, no se ha reportado ningún caso clínico de hepatitis B post-vacunación en la unidad donde se realizó el estudio controlado y la incidencia de la enfermedad, viene disminuyendo significativamente año por año en los pacientes. Se pone así de manifiesto la importancia de mantener una estrecha vigilancia epidemiológica que garantice, mediante la vacunación, la inmunidad de la mayor parte de los individuos con alto riesgo, preferiblemente antes de estar expuestos al virus.

Si bien el estudio directo de los parámetros que caracterizan la infección por el VHB se realizó en pacientes del Instituto de Nefrología en la ciudad de la Habana, el programa

TABLA III
SITUACIÓN POST-VACUNACIÓN A LOS 6 AÑOS EN ADULTOS
DEL INSTITUTO DE NEFROLOGÍA

Grupo de estudio	Tasa de infección (%) por marcadores		Negativo a marcadores del VHB (%)
	HBsAg	anti-HbsAg	
Pacientes n=109	22 % n=25	66% n=72	11% n=12

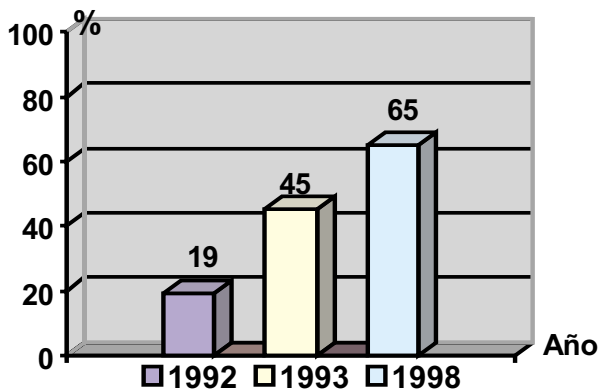


Fig. 1. Evolución de la protección contra el VHB en 6 años.

de control epidemiológico se ha hecho extensivo a las unidades de diálisis peritoneal del país, donde desde el punto de vista clínico se ha producido una disminución de los reportes de hepatitis B y por tanto de las secuelas a largo plazo de esta enfermedad como cirrosis, insuficiencia y cáncer del hígado.

En el pesquisaje realizado el hospital pediátrico de Centrohavana se encontró que después de establecido el programa de vacunación en niños, el 100% de las muestras analizadas fueron negativas a HbsAg y positivas a anti-HbsAg con títulos protectores por encima de 100 UI/L por lo que se consideran hiperrespondedores. La eficacia de la vacunación en este grupo de alto riesgo fue de 100%. Otros estudios en niños (4) han mostrado una buena protección post-vacunación (90%) y recomiendan el refuerzo en caso de que los títulos de anticuerpos disminuyan por debajo de 100 UI/L. Esta estrategia es buena, siempre que se cuente con la posibilidad de deter-

minar anticuerpos anti-HbsAg de forma sistemática.

Los reportes de incidencia en estas poblaciones de alto riesgo son altos. Nuestros resultados coinciden con los de otros autores al evaluar los índices de incidencia de infección por VHB en otras unidades de hemodiálisis (5) por lo cual la vacunación en estos grupos ha sido ampliamente aceptada aún con las limitaciones del costo de la vacunación.

Estudios similares con otra vacuna recombinante (6) han reportado 67% de protección. Muszytowski y col (7) encontraron seroprotección en 71,4% de los vacunados con 40 μ g y 4 dosis.

Aún en los individuos que no muestran protección por no detectarse títulos de anticuerpos por encima de 10 UI/L (considerado como el nivel protector), es posible que ante el desafío antigénico al cual están expuestos, podrían elevarse los títulos por amplificación de la respuesta inmune, de hecho hay estu-

dios que demuestran una respuesta anamnésica ante una dosis de refuerzo (8). Esto sería posible solo en aquellos casos que mantuvieran un sistema inmune competente. De cualquier modo se logró una buena respuesta a la vacunación, teniendo en cuenta que en la fase en que llegan a estas unidades no es posible lograr una total protección, de ahí la indicación de llevar a cabo la vacunación en las etapas iniciales de la enfermedad, ya que cuanto más precoz es la vacunación, mejores resultados pueden esperarse.

El esquema utilizado ha mostrado ser ventajoso si lo comparamos con otros (6, 9-11) por el alto porcentaje de vacunados que seroconvirtieron. De allí que la perspectiva de vacunación con la vacuna cubana, en estos grupos de alto riesgo ha sido propuesta por otros grupos de trabajo (11).

El programa de prevención para que sea más efectivo, debe integrarse a los grupos poblacionales que por su patología tendrán fallo renal en un alto porcentaje, como son hipertensión (20%), diabetes (30%) además de los tumores y la enfermedad poliquística del riñón que son más frecuentes en la población juvenil. Estos últimos, en su gran mayoría, ya están protegidos por la vacunación.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran el impacto social de la vacunación contra la hepatitis B, en un estudio controlado en grupos con alto riesgo de infección por VHB. La experiencia ganada con el presente estudio en el

manejo de grupos de alto riesgo de infección, crea un precedente válido para el diseño de estrategias de intervención epidemiológica y prevención en otros grupos de alta exposición que actúan como focos de diseminación del VHB en la población general.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ODDONE E.Z., COWPER P.A., HAMILTON J.D., FEUSSNER J.R.: A cost-effectiveness analysis of hepatitis B vaccine in predialysis patients. *Health Serv Res* 1993; 28(1): 97-121
2. TOKARS J.I., ALTER M.J., FAVERO M.S., MOYER L.A., BLAND L.A.: National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1991. *ASAIO-J* 1993; 39(4): 966-975
3. Dossier del producto: Vacuna cubana anti-hepatitis B. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Cuba. 1991.
4. GRZESIOWSKI P., ZIOLKOWSKA H., SOBOLEWSKA-WOJCIECHOWSKA B., SIENIAWSKA M.: Long-term efficacy of hepatitis B vaccine in children with chronic renal failure. *Pediatr Pol* 1995; 70(5):401-405.
5. CURCIARELLO J.O., CORALLINI O., ADROVER R.E., CHIERA A.O., GIAMMONA A.M., BARBERO R. APRAIZ M.; BELLONI P.O., NEUMANN M., JMELNITZKY A.C.: Viral hepatitis infection and response to the hepatitis B vaccine in he-

- modialized patients. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1994; 25(5):291-296
6. FABRIZI F., DI-FILIPPO S., MARCELLI D., GUARNORI I., RAFFAELE L., CREPALDI M., ERBA G., LOCATELLI F.: Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients. Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron* 1996;72(4):536-543.
 7. MUSZYTOWSKI M., MANITIUS J., RUSZKIEWICZ-FOLDA M.: Prevalence of response to anti-HBV infection in patients on maintenance hemodialysis infected with hepatitis C virus (HCV) *Przegl-Lek* 1996; 53(5): 417-419
 8. THOMPSON S., DARLINGTON R., TALLENT D., FORSYTH R.L.: Booster doses of hepatitis B vaccine: responses to low-dose inoculations. *Med J Austr* 1993; (6):375-378.
 9. DUKES C.S., STREET A.C., STARLING J.F., HAMILTON J.D.: Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: a 4-year analysis. *Vaccine*. 1993; 11(12):1229-1232
 10. RAULT R., FREED B., NESPOR S., BENDER F.: Efficacy of different hepatitis B vaccination strategies in patients receiving hemodialysis. *ASAIO-J* 1995; 41(3): M717-M719.
 11. SAVIN E.A., VASIL'EV A.N., PASKONKINA O.V., OS'MIRKO T.V: The characteristics of the epidemic process in hepatitis B, C and D in hemodialysis units and the experience of the vaccinal prevention of HB viral infection in a delimited population. *Ter Arkh* 1995; 67(11): 13-15