

Inmunogenicidad de una pauta corta de vacunación frente al virus B de la hepatitis y su relación con la infección por virus C de la hepatitis

V Martín*, ML Morís**, JL Olcoz*, R Vicente**,
F Jorquera, M del Canto, MJ Cuevas

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Fisiología. Universidad de León.

* Servicio de Análisis Clínico. Hospital de León.

** Sección de Aparato Digestivo, Hospital de León.

RESUMEN

Introducción: La vacuna frente a la hepatitis B (HB) está recomendada en aquellos sujetos con infección por virus C de la hepatitis (VCH), aunque la respuesta no está bien establecida.

Sujetos, material y métodos: Se diseñó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los sujetos incluidos en un programa de vacunación frente a la HB. Se utilizó una pauta corta (0,1,2) con 10 mcgr/ml de antígeno de superficie del VBH. La respuesta a la vacunación se evaluó según dos criterios: 10 o más UI/L de antiHBs; y 100 o más UI de antiHBs. Las variables que se asociaron con una respuesta de la vacuna con una $P < 0,1$ fueron incluidas en el análisis de regresión logística.

Resultados: 124 sujetos fueron incluidos en el estudio, la mayoría hombres jóvenes, con una prevalencia de infección por VCH del 20%. En 76,6% (I.C. del 95% = 69,2-84,1) de los sujetos se observaron títulos de anticuerpos circulantes iguales o superiores a 10 UI/L de anti-Hbs. La respuesta fue tres veces más frecuente en aquellos no infectados con VCH y 6% menos frecuente por cada año de edad. El 49,2% (I.C. del 95% = 40,4-58,0) de los sujetos presentaron títulos de anticuerpos circulantes anti-Hbs postvacunales iguales o superiores a 100 UI/L. Los hombres respondieron tres veces menos que las mujeres y 8% menos por cada año de edad.

Discusión: Nuestros resultados parecen indicar una respuesta más baja a la vacuna frente a la HB de los sujetos infectados por VCH, recomendándose la realización de marcadores postvacunales.

Palabras clave: Vacunación, Hepatitis B, Hepatitis C.

IMMUNOGENICITY OF AN ANTI-HBV SHORT SCHEDULE VACCINATION PROGRAMME AND ITS RELATIONSHIP WITH HCV

ABSTRACT

Background: Hepatitis B vaccine is recommended in those subjects with infection by hepatitis C virus, although the response is not well established.

Subjects, material and methods: A retrospective observational study was designed involving all the subjects included in an anti-HBV. A short schedule was established (0,1,2) with 10 mcgr/ml of HBV surface antigen. Response to vaccination was assessed according to two criteria: 10 IU/L antiHBs or higher; and 100 IU/L antiHBs or higher. Variables associated with a vaccine response with $P < 0,1$ were included in the logistic regression analysis.

Results: 124 subjects were included in the study, mostly young men, 20% with infection by HCV. In 76.6 % (95% C.I. = 69,2-84,1) of subjects titles of circulating antibodies of 10 IU/L of anti-Hbs or higher were found. The response was three times more frequent in those not infected with HCV and 6% less frequent for each year of age. In 49,2% (95% C.I. = 40,4-58)

of subjects titles of circulating post-vaccination antibodies of 100 IU/L of anti-HBs or higher were found, men responding three times less than women and 8% less for each year of age.

Key words: Vaccination, Hepatitis B, Hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

La infección por el Virus de la Hepatitis B (VHB) aún supone un importante problema de salud pública en todo el mundo¹ a pesar de disponer de una vacuna eficaz y segura^{2, 3}. Tras la vacunación entre el 95 y el 68% de los vacunados responden con títulos de antiHBs iguales o superiores a 10 UI/L⁴, respuesta considerada como protectora por la mayoría de los autores⁵, si bien otros manifiestan que títulos inferiores a 100 UI/L no garantizan una protección eficaz^{6, 7}. La respuesta a la vacuna está en función de diversos factores como la edad, obesidad, alcoholismo, y en general de la situación del sistema inmune del vacunado⁸.

Esta vacuna está especialmente indicada en aquellas personas que padecen una enfermedad hepática crónica, entre ellas la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), por la mayor probabilidad de padecer una evolución desfavorable tras la infección por otros virus hepatótrofos⁹⁻¹¹. Diversos estudios han puesto de manifiesto una menor respuesta inmunogénica a la vacuna frente a VHB en los pacientes infectados por VHC^{12, 13}, y en otros, la respuesta ha sido similar a la de los no infectados¹⁴⁻¹⁶. El diseño heterogéneo y con pocos pacientes de estos pocos estudios no permiten extraer conclusiones definitivas sobre la respuesta a la vacuna frente al VHB en los infectados por VHC.

El presente estudio pretende valorar la inmunogenicidad de una pauta corta de vacunación frente al VHB en condiciones de programa en una población con elevada prevalencia de infección por VHC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes, de un programa de vacunación frente al VHB en un Centro Penitenciario desde 1995 a 1999, que cumplían los siguientes criterios:

- sin antecedentes de vacunación frente VHB,
- marcadores prevacunales para anti HBc, anti HBs y HBsAg negativos,
- intervalo entre tercera dosis y extracción postvacunal menor de 365 días; y
- marcadores postvacunales negativos para antiHBc y HBsAg.

La determinación de los marcadores prevacunales y postvacunales frente al VHB se realizaron mediante electroquimioluminiscencia con el equipo ELECSYS[®] de ROCHE, de manera cualitativa para antiHBc y HBsAg y cuantitativa en el caso de antiHBs.

La pauta vacunal establecida para obtener una mayor efectividad del programa fue de 0-1-2 (segunda dosis al mes de la primera y tercera dosis a los dos meses de la primera). La vacunación se llevó a cabo mediante inyección intramuscular profunda en deltoides con 10 micogramos de antígeno de superficie del VHB (Recombivax HB[®] 10 ug; Pasteur Mérieux MSD).

Se valoró la respuesta vacunal según dos criterios:

- seroconversión: igual o superior a 10 UI/L de antiHBs; y
- seroprotección: igual o superior a 100 UI/L de antiHBs.

Se recogió de la historia clínica información sobre variables socio-demográficas e infección por VHC. La determinación para VHC se realizó mediante EIA de cuarta generación de INNOGENETICS[®] y confirmación en los casos positivos mediante el test INNO-LIA[®] de tercera generación de INNOGENETICS[®].

La base de datos y el análisis estadístico y de regresión logística se realizó con el programa Epi Info 2000¹⁷ aplicando la prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel para las variables cualitativas y análisis de la varianza en el caso de variables cuantitativas. Las variables asociadas con la respuesta vacunal con una $P < 0,1$ fueron incluidas en el análisis de regresión logística.

RESULTADOS

De los 124 pacientes que cumplían los criterios de inclusión 106 (85,5%) eran varones y la edad media de $31 \pm 9,4$ años. Dieciséis pacientes (12,9%) eran usuarios de drogas intravenosas (UDI), cuatro pacientes (3,2%) estaban infectados por VIH y veinticinco (20,2%) por el VHC.

Tras la pauta vacunal presentaron títulos de anticuerpos circulantes iguales o superiores a 10 UI/L de antiHBs 95 sujetos (76,6%; I.C. 95% = 69,2-84,1). En el análisis univariante las variables que se encontraron asociadas a la inmunización fueron: sexo, edad, infección por VHC y el antecedente de UDI (tabla I). Los respondedores tenían una edad media de $29,8 \pm 7,6$ años

y los no respondedores de $34,4 \pm 13,3$ años ($P = 0,02$). El modelo de regresión logística que mejor explicó la respuesta a la vacuna incluyó las variables edad e infección VHC ($P = 0,0044$) (tabla I). La respuesta fue tres veces más frecuente en los no infectados por VHC y 6% menos frecuente por año de edad.

Presentaron títulos de anticuerpos postvacunales circulantes superiores o iguales a 100 UI/L de anti-HBs 61 sujetos (49,2%; I.C. 95% = 40,4-58,0). En el análisis univariante las variables que se encontraron asociadas a la inmunización fueron: sexo, edad y etnia (tabla II). La edad de los respondedores era de $28,1 \pm 6,3$ años y en los no respondedores de $33,6 \pm 11,1$ años ($P = 0,005$). El modelo de regresión logística que mejor explicó la respuesta a la vacuna incluyó las variables edad y sexo, los hombres respondían tres veces menos que las mujeres y un 8% menos con cada año de edad ($P < 0,0001$) (tabla II). Los infectados por VHC presentaron una respuesta postvacunal igual o superior a 100 UI/L en el 40% de los casos frente al 51,5% de los no infectados, diferencias que no se mostraron significativas.

En la figura I puede observarse cómo los infectados por VHC eran con más frecuencia no respondedores a la vacuna frente al VHB que los no infectados; si bien las diferencias observadas fueron exclusivamente significativas en el caso del criterio de seroconversión, respuesta superior o igual a 10 UI/L de antiHBs.

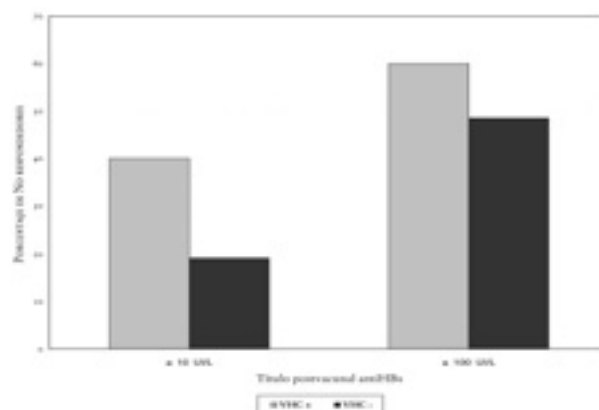


Fig. I. No respondedores a la vacuna antiHB según diversos criterios e infección por VHC.

VARIABLES	N	UI/L. Anti Hbs ≥ 10	%	IC 95%	OR	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Sexo								
Mujer	18	18	100					
Hombre	106	77	72,6	62,4-81,1				
UDI								
No	108	86	79,6	72,0-87,2	3,03	0,9-10,0		
Sí	16	9	56,3	31,9-80,6	1			
Infección VHC								
No	99	80	80,8	73,1-88,6	2,78	1,0-8,33	3,45	1,30-9,34
Sí	25	15	60,0	40,8-79,2	1			
Edad (en años)								
							1,06	1,01-1,11

Tabla I. Variables asociadas con respuesta postvacunal de 10 UI de antiHBs o mayor.

Variables	N	AntiHbs $\geq 100\text{ UI/L}$	%	IC 95%	OR	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Sexo								
Mujer	18	14	77,8	58,6-97,0	4,39	1,2-19,3	3,65	1,10-12,11
Hombre	106	47	44,3	34,9-53,8	1			
Etnia								
Gitano	14	11	78,6	57,1-100	4,40	1,1-25,6		
Blanco	110	50	45,5	36,1-54,8	1			
Edad (en años)								
							1,08	1,02-1,12

Tabla II. Variables asociadas a la respuesta postvacunal igual o superior a 100 UI/L de antiHBs.

DISCUSIÓN

La proporción de sujetos con una respuesta de antiHBs postvacunal superior a 10 UI/L observada en este estudio (76,6%) es inferior a la eficacia observada en sujetos sanos que tanto con la pauta estándar¹⁸⁻²⁰ como con la pauta corta²¹ es superior al 90%. Es sin embargo superior a la observada por otros autores que en condiciones de programa y en población UDI, tanto con pauta corta²² como estándar²³, han informado de proporciones de seroprotección entre el 50 y el 60%. Nuestro hallazgo es similar al observado en presos con una pauta estándar²⁴. Como era esperable se observaron valores inferiores de seroprotección que no alcanzó al 50% los individuos.

La edad es la única variable que se mantuvo asociada a la inmunogenicidad en los dos criterios de seroprotección, de manera que a una mayor edad hay una menor respuesta, este hecho es conocido y explicable en función de la menor eficacia del sistema inmune con el paso de los años^{7, 24}.

En cuanto al sexo, las mujeres en nuestro estudio consiguen una mayor proporción de respuestas completas que los varones, circunstancia que ha sido referida en otros estudios²⁵⁻²⁷, si bien, el pequeño número de mujeres de nuestra muestra no permite inferir conclusiones.

Diversos estudios con distintas pautas, dosis y tipos de pacientes han observado una menor seroprotección, tras la vacuna, en pacientes infectados por el VHC que en los que no lo están^{12, 13, 27}. Al contrario, otros estudios, también con diferentes pacientes, pautas y dosis no han observado diferencias en la inmunogenicidad de la vacuna frente al VHB en los infectados por el VHC respecto a los no infectados^{14-16, 28, 29}.

Nuestros resultados, utilizando una pauta vacunal corta de 0, 1 y 2 meses con una dosis de 10 microgramos, muestran que los infectados por VHC presentaron una respuesta de seroconversión tres veces inferior al de los vacunados no infectados; sin embargo, la menor respuesta observada en los porcentajes de seroprotección no se mostró significativa, tal vez por un problema de tamaño muestral. Por lo tanto, nuestros resultados no aclaran el objetivo de estudio, pero parecen indicar una disminución de la respuesta a la vacuna frente al VHB en los infectados por VHC.

Establecer si la vacuna frente a la hepatitis B es igual de eficaz en los infectados por VHC que en los no infectados es de especial interés por las diferentes actuaciones clínicas que de ello se derivan. La vacunación frente a virus hepatótrofos, A y B, está recomendada en aquellos pacientes con enfermedad hepá-

tica crónica^{9, 30}, pero debe establecerse si la respuesta de estos pacientes a la vacuna es aceptable o bien deben establecerse especiales medidas de actuación, como puede ser recomendar dosis de 40 microgramos, pautas de 0-1-2-6, e incluso la determinación de marcadores postvacunales para en su caso realizar una segunda tanda con otras tres dosis de vacuna ya que se consigue de este modo rescatar muchos no respondedores. No obstante, esta y otras cuestiones deberán ser respondidas en ulteriores estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castells LL. Hepatitis B Virus and hepatocellular carcinoma. En María Buti, Rafael Esteban y Jaime Guardia Eds. *Viral Hepatitis*. Acción Médica S.A. Madrid 2000: 3345.
2. Lemon SM, Tyhomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *New Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
3. Zuckerman NJ, Zuckerman AJ: Current issues in the immunization against hepatitis A and B. In: Eibl MM, Huber C, Peter HH, Wahn U eds. *Symposium in immunology VII*. Berlin: Springer, 1998: 15-23.
4. Jenson HB. Non-responders to hepatitis B vaccine. *Postgraduate Medicine* 2000; 107: 97-98.
5. World Health Organization. *Informal consultation on quadrivalent diphteria-tetanus-pertussis-hepatitis B vaccine: Final report*. Geneve: WHO, 1992.
6. Hadler S, Francis D, Maynard J, Thompson M, Judson F, Edrenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-214.
7. Eddleston A. Modern vaccines: hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1142-1145.
8. Pallás JR, Gómez MS, Llorca J, Delgado M. Vacunación de la hepatitis B. Indicaciones del test serológico postvacunal y las dosis de recuerdo. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 475-482.
9. Siddiqui F, Mutchnick M, Kinzie J, Peleman R, Naylor P, Ehrinpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C; implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 858-863.
10. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in ap-

- tientes with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.
11. Sjogren MH. Preventing acute liver disease in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 887-888.
 12. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuño J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1994; 41(2): 113-6.
 13. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 230-234.
 14. Cheng CH, Huang CC, Leu ML, Chinag CY, Wu MS, Lai PC. Hepatitis B vaccine in hemodialysis patients with hepatitis C viral infection. *Vaccine* 1997; 15(12-13): 1353-7.
 15. Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Mans M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-886.
 16. Minniti F, Baldo V, Trivello R, Bricolo R, di Furia L, Renzulli G, et al. Response to HBV vaccine in relation to anti-HCV and anti-HBc positivity: a study in intravenous drug addicts. *Vaccine* 1999; 17(23-24): 3083-5.
 17. Dean AG, Arner TG, Sangam S, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, Zubieta JC, Sullivan KM, Smith DC. Epi Info 2000, a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT, and 2000 computers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2000.
 18. Jilg W, Lorbeer B, Schmitdt M, Wilske B, Zoulek G, Deinhardt F. Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984; 2: 175: 674-7.
 19. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis immunization: vaccine types, efficacy and indications for immunization. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current clinical topics in infectious diseases*. Boston: Blackwell Scientific 1992: 282-308.
 20. Coates RA, Halliday ML, Rankin JG, Atewart JD, Bristow NJ, Granero R, West DJ. Immunogenicity and safety of a yeast-derived recombinant DNA hepatitis B vaccine in health care workers. In: Zuckerman A, ed. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: AR Liss, 1988: 1038-1042.
 21. Bock HL, Scher T, Scheiermann N, Baumgarten R, Wiese M, Dutz W, et al. Accelerated Schedule for Hepatitis B Immunization. *Travel Med* 1995; 2: 213-217.
 22. Christensen P.B. Ph.D. thesis. Bloodborne viral infection in Funen – a seroepiemiologic study. University of Southern Denmark, 1999.
 23. Rodrigo JM, Serra MA, Aparisi L, Escudero A, Gilabert MS, García F, et al. Immune response to hepatitis B vaccine in parenteral drug abusers. *Vaccine* 1992; 10: 798-801.
 24. Bayas JM, Bruguera M, Martín V, Vidal J, Rodés J, Salleras L. Hepatitis B vaccination in prison: The Catalanian experience. *Vaccine* 1993; 11-14: 1441-1444.
 25. Stevens C, Alter H, Taylor P, Zang E, Harley E, Szmunes W. The dialysis vaccine trial study group. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis; immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496-501.
 26. Hollinger F. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccines. Booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1989; 87/3A: S336-S340.
 27. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML, Marcen R, Ortuño J. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol* 1996; 16: 95-97.
 28. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Harig JM, Van Thiel DH. Antibody response to hepatitis B vaccination in individuals with hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 32: 444-5.
 29. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999; 59(4): 463-68.
 30. Centers of Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (No. RR-15): 1-30.

CORRESPONDENCIA

Francisco Jorquera Plaza
Sección de Digestivo
Hospital de León
C/ Altos de Nava, s/n. 24071 León
Tf: 987234900 ext 1229
E-Mail: fjorquera@usuarios.retecal.es