

Falla en la producción de anticuerpos con la vacuna del virus de la hepatitis B en pacientes dializados: incidencia y factores asociados

Failure in the antibodies production with hepatitis B vaccine in dialyzed patients: incidence and associated factors

Marcelo Aguirre Caicedo¹, Francisco Molina², Nelson Giraldo³, Mauricio Uribe Betancur⁴

RESUMEN

Objetivo: conocer la incidencia de no seroconversión, después de la vacunación para Hepatitis B, en pacientes en diálisis y establecer los factores asociados con la falta de formación de anticuerpos.

Metodología: estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva en Medellín. Se incluyeron pacientes con falla renal crónica que iniciaron hemodiálisis o diálisis peritoneal entre enero 2006 y junio 2008. Esquema de vacunación: 4 dosis de 40 mcg Hepavax-Gene®, con medición de anticuerpos a las 4 semanas. Se consideró falta de respuesta: títulos < 10 U. Se analizó: género, edad, raza, diabetes, transfusiones, eritropoyetina, creatinina, ferritina, hemoglobina, albúmina y tipo de diálisis. Se hizo regresión logística binaria para factores asociados con respuesta a la vacunación y una regresión lineal múltiple "stepwise" para predecir los niveles de anticuerpos.

Resultados: se incluyeron 237 pacientes. Alcanzaron títulos protectores de anticuerpos 153 pacientes (63.9%). La fórmula de predicción de respuesta es: $\ln Y = (1.88) + (0.97 \times \text{Albúmina}) - (0.00024 \times \text{Edad}) - (0.097 \times \text{Creatinina}) - (0.47 \times \text{mujer}) - (0.49 \times \text{Hemodiálisis})$, $Y = \text{Título Anticuerpos}$. La albúmina con un nivel mayor de 3 g/dl se asoció con niveles de títulos > 10 U. OR = 4.92, (I.C. 95%, 2.09- 12.37).

Conclusiones: la incidencia de seroconversión después de la vacunación contra hepatitis B en pacientes en diálisis es del 63%. La edad avanzada (> 65 años) y la hipoalbuminemia (<3 g/dl) se asociaron a una menor respuesta a la vacunación.

Palabras clave: hepatitis B; anticuerpos; fallo renal crónico; diálisis renal; diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Objective: to get to know the incidence of non-seroconversion after vaccination for hepatitis B in dialysis patients, and to establish the associated factors with the lack of antibody production.

Methods: multicenter retrospective cohort study in Medellín. Patients with chronic renal failure who started hemodialysis or peritoneal dialysis between January 2006 and June 2008 were included. Vaccination schedule: 4 doses of 40 mcg Hepavax-Gene®, with measurement of antibodies 4 weeks later. A lack of response was considered if: titles <10 U. We analyzed gender, age, race, diabetes, blood transfusions, erythropoietin, creatinine, ferritin, hemoglobin, albumin, and type of dialysis. Binary logistic regression was done to identify associated factors with the vaccination response and multiple linear regression "stepwise" to predict the levels of antibodies.

¹ Médico internista, nefrólogo y epidemiólogo. Hospital San Francisco de Asís, Clínica Caprecom, Caja de compensación familiar del Chocó "Comfachoco", Cardiodiagnóstico del Chocó. Quibdó, Colombia

² Médico internista, intensivista, epidemiólogo. Clínica Universitaria Bolivariana, Instituto CORBIC. Medellín, Colombia

³ Médico anesthesiologist, intensivista y estadístico. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

⁴ Médico internista, nefrólogo, profesor. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Dirección de correspondencia: Marcelo Aguirre Caicedo. Correo electrónico: nefrochoco@hotmail.com

Fecha de recibido: 22 de febrero de 2011

Fecha de aprobación: 29 de agosto de 2011

Results: 237 patients were included. That reached protective antibody titers 153 patients (63.9%). The response prediction formula is: $\ln Y = (1.88) + (0.97 \times \text{Albumin}) - (0.00024 \times \text{Age}) - (0.097 \times \text{Creatinine}) - (0.47 \times \text{Women}) - (0.49 \times \text{Hemodialysis})$, Y= antibody title. The albumin greater than 3 g/dl was associated with titers greater than 10 U. OR = 4.92, (95% CI 2.09 - 12.37).

Conclusions: the incidence of the seroconversion after vaccination against the virus of hepatitis B in patients in dialysis is 63%. The elderly (> 65 years old) and hypoalbuminemia (<3 g/dl) were associated to a smaller response to the vaccination.

Keywords: vaccines; hepatitis B; antibodies; kidney failure, chronic; renal dialysis; peritoneal dialysis.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica en Colombia al igual que en todo el mundo, se ha incrementado ostensiblemente en los últimos años; en 1988 existían 660 pacientes en hemodiálisis y en el 2001 este número ascendió a 8.638^{1,2}. Para el año 2005, se estimó que la incidencia de diálisis era de 355 pacientes por millón de habitantes/año, de los cuales 40% estaban en diálisis peritoneal (DP) y el 60% en hemodiálisis (HD)³. Se calcula que aproximadamente el 2% de los gastos nacionales de salud en Colombia son asignados para el manejo de la enfermedad renal, por lo que es catalogada como una de las enfermedades de alto costo⁴. Por lo anterior, es necesaria la implementación de estrategias que permitan disminuir el número de pacientes que llegan a requerir terapias de reemplazo renal y garantizar una adecuada atención a aquellos que sean tributarios de las mismas⁵.

Se calcula que en el mundo existen 400 millones de portadores del virus de la Hepatitis B (VHB) y cada año mueren aproximadamente 1 millón de personas a causa de este virus, de las cuales el 33% son explicadas por el carcinoma hepatocelular. Se estima que en América Latina ocurren aproximadamente 400.000 nuevos casos por año, lo que de igual forma constituye un serio problema de salud pública^{6,7}. En la mayoría de los países de Centro y Suramérica se ha reportado una baja prevalencia de infección crónica por el VHB (2-7%), a excepción de algunas regiones de Brasil, Colombia, Perú y Venezuela con una prevalencia mayor (>8%). Colombia es considerado un país de endemidad intermedia (Antígeno de superficie virus hepatitis B (HBsAg), positivo en 2-7% de

la población) con una prevalencia estimada del 2.6% para el 2003. Existe una gran variabilidad entre regiones, con una prevalencia alta en la Orinoquía y en límites con Venezuela y Brasil. La incidencia de la hepatitis B en Colombia en el 2002 fue de 1163 nuevos casos reportados (tan baja como 0.57/100 000 habitantes en Nariño y de 35.4/100 000 habitantes en Guainía⁸.

Los pacientes en diálisis crónica presentan alto riesgo de infecciones por el VHB, debido principalmente a la necesidad de accesos vasculares permanentes, transfusiones y por su inmunosupresión de base. En 1974 la incidencia de la hepatitis B aguda en pacientes en hemodiálisis crónica en EEUU se estimaba en 6.2%, lo cual motivó la publicación de guías específicas para el control de la hepatitis B, y cuya aplicación logró disminuir la incidencia al 1% en 1980 y al 0.06% en 1999; sin embargo, la hepatitis B continúa siendo un problema en Asia en donde se ha reportado una prevalencia del HBsAg de 8 y 20% en pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis respectivamente⁹. La vacunación contra el VHB induce la formación de títulos de anticuerpos protectores en el 95% de la población general¹⁰, en el 68% de los pacientes en prediálisis, pero sólo en el 50 - 60% de aquellos sometidos a diálisis¹¹. Con base en esto, en la actualidad se recomiendan 4 dosis de vacuna no recombinante, al doble de la concentración sugerida para la población general (20 microgramos), en este grupo de pacientes y 3 dosis en el caso de utilizar vacunas recombinantes¹². La mayoría de los estudios realizados para evaluar la producción de anticuerpos en respuesta a la vacuna para el VHB, se han enfocado en pacientes en HD dado el mayor riesgo que confiere la exposición

frecuente a sangre y hemoderivados. Existen algunos estudios en población en diálisis peritoneal (DP) y pocos que comparen la tasa de seroconversión entre pacientes en HD y DP¹³. Sin embargo, no se han estudiado de manera detallada los factores asociados a la pobre respuesta inmunológica, tampoco las posibles diferencias en la población colombiana, ni las variaciones en la seroprevalencia dentro de nuestro país.

Este estudio pretende determinar en una población de Medellín, la capacidad de producción de títulos seroprotectores en pacientes con HD y DP después de ser vacunados para el VHB e identificar los factores asociados a la no producción de títulos protectores; con el fin de elaborar estrategias e intervenciones en procura de alcanzar la seroprotección. Finalmente tener una aproximación a una fórmula de predicción de respuesta a la vacuna.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio multicéntrico, de cohorte retrospectiva. Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años de edad, con enfermedad renal crónica estadio 5 de cualquier etiología, que recibieron terapia de reemplazo renal tipo diálisis crónica (HD y DP), que completaron un esquema de vacunación de 4 dosis de 40 mcg de la vacuna Hepavax-Gene® contra el VHB, aplicada en el músculo deltoides; previa titulación de niveles no protectores al ingreso del programa, y que se tuviera registro de los títulos de anticuerpos obtenidos contra el HBsAg a las 4 semanas después de completar el esquema.

Fueron excluidos aquellos pacientes con información incompleta en la historia clínica, pacientes que recibieron alguna dosis de vacunación para el VHB previo al inicio de la terapia dialítica, pacientes que recibieron terapia inmunosupresora en el contexto de su enfermedad renal crónica, y aquellos pacientes sin parámetros de diálisis adecuada según las recomendaciones establecidas por The National Kidney Foundation—Kidney Disease

Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) en términos de Kt/v (<1.2) y URR (Radio de reducción de la urea <65%) promedio durante el tiempo comprendido entre la primera dosis de la vacuna y la medición de los títulos de anticuerpos.

Se realizó en 3 centros de terapia renal adscritos a las Sucursales de Terapia Renal (RTS) de Laboratorios BAXTER en la ciudad de Medellín (sucursales: Medellín, Bolívariana y Valle de Aburrá), durante el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2006 y el 30 de junio del 2008.

Se contó con la aprobación de comité de ética de la Universidad Pontificia Bolivariana y del comité de investigaciones de RTS -BAXTER.

Mediciones: se registraron los resultados de las muestras de laboratorio obtenidas al momento del ingreso de los pacientes al programa de diálisis dentro de las instalaciones de las unidades renales de RTS-BAXTER, las cuales se procesaron en un mismo laboratorio clínico adscrito a estos centros. Se consignaron los títulos de anticuerpos contra el HBsAg obtenidos a las 4 semanas después de completar el esquema de 4 dosis dobles de la vacuna Hepavax-Gene® aplicada en el músculo deltoides.

El desenlace primario del estudio fue evaluar la respuesta a la vacuna, considerándose falta de respuesta con títulos no protectores, a aquellos pacientes con niveles de anticuerpos contra el HBsAg <10 U, y respuesta con títulos protectores a aquellos con niveles ≥ 10 U, obtenidos a las 4 semanas después de completar el esquema de 4 dosis dobles de la vacuna.

Análisis estadístico: se estimó el tamaño de la muestra para dar respuesta al objetivo primario (incidencia de no seroconversión), conociendo que la vacunación contra el VHB induce la formación de títulos de anticuerpos protectores alrededor del 60% de los pacientes en diálisis¹¹, fue de 184 individuos, un valor de $p=0.05$, considerando una población finita pero grande, mayor 5000, y un efecto del diseño de

grupo igual a 2. Se analizaron las siguientes variables: género, edad, raza, antecedente de diabetes, terapia transfusional, tipo de diálisis (peritoneal o hemodiálisis), uso de eritropoyetina y niveles de: creatinina, ferritina, hemoglobina y albúmina. Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de acuerdo con su tipo de distribución. Las variables categóricas se expresan como proporciones. Las comparaciones entre variables continuas fueron hechas usando la prueba de t de Student para las variables con distribución normal y la prueba de U de Mann Whitney para las variables con distribución distinta a la normal. Todas las variables categóricas fueron analizadas con la prueba de Chi cuadrado, excepto cuando la muestra era pequeña, requiriendo el uso de la prueba exacta de Fisher. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Se hizo regresión logística binaria, para conocer los factores de riesgo asociados a la respuesta a la vacunación, con sus OR e intervalos de confianza del 95%. Posteriormente, se hizo una regresión línea múltiple para predecir la producción de anticuerpos, con una transformación de las variables según el mejor ajuste por box-cox. En esta regresión, el estadístico de prueba fue el F para ver la linealidad del modelo y la t de Student para determinar la significación de cada una de las variables. Para ver si se cumplen los criterios básicos de la regresión lineal múltiple: linealidad, independencia, igualdad de varianza y normalidad, se tomó el supuesto de independencia de los residuales con la prueba Durbin-Watson 2.12 (Valor aceptado 1.5 y 2.5), se hizo histograma con gráficos de P y P para evaluar los residuales tipificados y desviaciones estándar para encontrar sesgos de distribución. Se incluyeron para la regresión lineal, tanto las variables cuantitativas como las cualitativas que tuvieron una asociación estadística en el análisis bivariado con un valor de $p < 0.1$. Se reportó el valor R cuadrado ajustado y se consideró en el análisis multivariado las covariables que fueron significativas con un valor de $p < 0.05$.

Por último, se realizaron tres pruebas de hipótesis para determinar si hay asociación entre el nivel de albúmina, el género y el tipo de terapia con la respuesta protectora a la vacunación. Se realizaron gráficos de correlación con nube de puntos.

La base de datos fue digitada en EXCEL (Microsoft Office; Microsoft Inc, Redmond, WA) y el análisis estadístico fue realizado empleando el paquete estadístico R® 2.9.0.

RESULTADOS

Para el período comprendido entre el 1 de enero del 2006 y el 30 de junio de 2008, cumplieron con los criterios de inclusión 237 pacientes (tabla 1).

Los individuos que alcanzaron niveles de títulos protectores fueron 153 (63.9%). En la tabla 2, se describen las diferentes variables asociadas o no con la respuesta de anticuerpos.

De la regresión logística binaria se escogió para la predicción de la fórmula las variables con un valor $p < 0.1$: edad (valor de $p = 0.077$), género (valor de $p = 0.078$), terapia dialítica (valor de $p = 0.09$), nivel de albúmina (valor de $p < 0.001$) y creatinina (valor de $p = 0.049$). Número de observaciones = 237, valor R^2 de Nagelkerke 0.174.

En la regresión lineal múltiple, para predecir el valor de los títulos séricos, se hizo la transformación de las variables, según el mejor ajuste por box-cox, el cual mostró que el mejor ajuste para los títulos de anticuerpos fue el logaritmo natural y para la edad fue el cuadrado de la variable.

La fórmula de predicción de respuesta a anticuerpos fue: $\text{Ln } Y = (1.88) + (0.97 \times \text{Albúmina}) - (0.00024 \times \text{Edad}) - (0.097 \times \text{Creatinina}) - (0.47 \times \text{Mujer}) - (0.49 \times \text{Hemodiálisis})$, $Y = \text{Título Anticuerpos}$ (tabla 3).

El R^2 ajustado fue de 0.276, es decir, la variabilidad de los títulos de anticuerpos

Tabla 1. Características generales de 237 pacientes que recibieron terapia de reemplazo renal tipo diálisis crónica en 3 centros de terapia renal en Medellín. 2006-2008.

	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad en años	19	82	48.89	14.39
Hemoglobina (g/dl)	6	15	9.88	1.61
Albúmina (g/dl)	1.9	5.1	3.540	0.53
Ferritina (ng/ml)	0.1	1650	225.97	282.27
Creatinina (mg/dl)	2	24	8.69	3.02
Transfusiones (Número de unidades)	0	6	1.53	1.52
Eritropoyetina (UI)	0	10000	3839.66	2113.22

Tabla 2. Variables analizadas y su asociación con la seroconversión en pacientes que recibieron terapia de reemplazo renal tipo diálisis crónica en 3 centros de terapia renal en Medellín. 2006-2008.

Variable	OR Crudo (IC 95%)	OR ajustado (IC 95%)	Valor de p
Edad en años	0.99 (0.97 – 1.01)	0.98 (0.96 – 1.0)	0.077
Género (hombre vs mujer)	0.64 (0.37 – 1.09)	0.58 (0.31 – 1.07)	0.078
Tipo de terapia dialítica (HD vs DP)	0.61 (0.35 – 1.05)	0.59 (0.32 – 1.09)	0.09
Hemoglobina (g/dl)	1.07 (0.9 – 1.26)	1.11 (0.73 – 1.71)	0.62
Ferritina (ng/ml)	0.98 (0.99 – 1.0)	0.99 (0.99 – 1.0)	0.834
Albúmina (g/dl)	3.48 (1.98 – 6.1)	3.36 (1.86 – 6.06)	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.93 (0.86 – 1.02)	0.9 (0.81 – 1.0)	0.049
Transfusiones (Número de unidades)	1.0 (0.84 – 1.19)	1.23 (0.9 – 1.69)	0.193
Eritropoyetina (UI)	1.0 (0.99 – 1.0)	0.99 (0.99 – 1.0)	0.459
Raza (negro vs no negro)	1.16 (0.59 – 2.27)	0.93 (0.44 – 1.98)	0.852
Diabetes (si vs no)	1.31 (0.76 – 2.25)	1.26 (0.69 – 2.28)	0.451

Tabla 3. Modelo de regresión lineal múltiple.

	Coefficiente beta	Error estándar	Estadístico t	Valor de p
Constante	1.080	1.187	0.910	0.364
Albúmina	1.045	0.292	3.577	0.000
Edad	0.000	0.000	-2.403	0.017
Creatinina	-0.087	0.052	-1.674	0.095

explicada por el modelo es del 27%. En el análisis de los supuestos, el modelo es lineal con un valor de p: <0.001.

Las variables estadísticamente significativas (valor de p<0.05) luego de la regresión lineal

múltiple fueron la albúmina y la edad. Para la creatinina el valor de p fue de 0.06 (figura 1).

La albúmina mayor de 3 g/dl se asoció con niveles de títulos >10 U OR= 4.92, (IC 95%, 2.09 - 12.37).

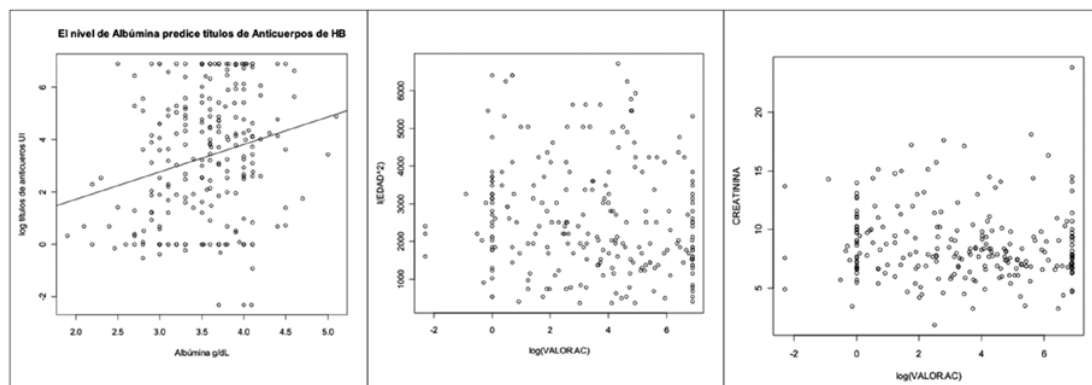


Figura 1. Relación que hay entre la albúmina, edad y creatinina con los niveles de anticuerpos, en pacientes que recibieron terapia de reemplazo renal tipo diálisis crónica en 3 centros de terapia renal en Medellín. 2006-2008.

El género y el tipo de diálisis no se asociaron con mejorar la respuesta a la vacunación (nivel de $p > 0.1$). Tampoco hubo una asociación entre los niveles de albúmina con el género, OR= 0.64 (IC 95% 0.36 - 1.13) y el tipo de diálisis, OR= 0.61 (IC 95% 0.34 - 1.09).

DISCUSIÓN

La incidencia de la respuesta con títulos protectores a la vacunación contra la hepatitis B fue del 63.9%. El nivel de albúmina categorizándola en menor o mayor de 3 g/dl, fue el factor más importante de predicción de respuesta de producción de anticuerpos luego de la aplicación de la vacuna en pacientes renales crónicos en diálisis.

Es importante tener en cuenta, que tanto América Central como América del Sur se consideran en la mayoría de sus territorios como regiones de baja endemicidad para infección crónica por el VHB, excepto en una región de alta endemicidad: la cuenca amazónica que comparten Perú, Brasil, Venezuela y Colombia, razón por la cual la OMS considera a Colombia con una zona de endemicidad moderada (incidencia de 2.32 / 100 000 habitantes/año, en el 2005)^{14,15}. Muchos estudios han mostrado una respuesta inmunológica atenuada en el contexto de la enfermedad renal. Beled *et al.*, evidenciaron

que la seroconversión primaria en respuesta al primer esquema de vacunación es relativamente baja (64%), lo cual coincide de manera exacta con los datos obtenidos en nuestro estudio (63.9%). Este mismo autor encontró una mejoría en dichos títulos, después de dosis de refuerzos (57% y 40% en respuesta a la segunda y tercera dosis, respectivamente); los títulos de anticuerpos protectores declinan rápidamente en el 62% de los pacientes y se hacen indetectables en el 26% durante 16 meses de seguimiento¹⁶. Lin *et al.* evidenciaron una mayor velocidad en la declinación de los niveles de anticuerpos protectores en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal con respecto a aquellos que reciben hemodiálisis¹⁷.

Múltiples factores han sido relacionados con la falta de respuesta a la vacuna del VHB en pacientes con enfermedad renal crónica. En la literatura los más frecuentemente reportados son la edad mayor de 60 años, el antecedente de trasplante renal, la mala adecuación de diálisis ($Kt/v < 1.2$), la malnutrición, la diabetes mellitus, la duración de la diálisis, el número de transfusiones, la sobrecarga de hierro y la infección por el virus de la hepatitis C¹⁸.

Por otra parte, Bock *et al.* encontraron como factores asociados a la no respuesta frente a la vacuna del VHB en pacientes en hemodiálisis: la edad avanzada, las sesiones

prolongadas de hemodiálisis, el tabaquismo, el antecedente de trasplante renal y la hepatitis C. Sin embargo, en el análisis multivariado, sólo la edad avanzada y la hepatitis C continuaron siendo factores independientes asociados a la no seroconversión¹⁹.

Existen pocos estudios que comparen las tasas de seroconversión en respuesta a la vacuna contra el VHB en pacientes en HD y DP. Al igual que este estudio, Liu *et al.*, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a la vacuna de VHB entre los pacientes en HD y DP (78.7% vs. 77.3%, valor de $p=0.33$)¹³. En tanto que Khan *et al.* hallaron en 97 pacientes en terapia de reemplazo renal una mayor tasa de formación de anticuerpos protectores como respuesta a la vacuna para el VHB en pacientes en HD frente a DP (74% vs 53 %, valor de $p=0.03$), a quienes se les administró 40 microgramos de la vacuna recombinante (Engerix B) en el músculo deltoides a los 0, 1, 2 y 6 meses. De igual forma, hubo una baja seroconversión en relación con la edad (valor de $p=0.03$)²⁰.

Sezer *et al.* evidenciaron una mayor seroconversión en el género femenino con respecto al masculino (69% vs 39%, valor $p=0.001$) y en pacientes jóvenes con respecto a los de mayor edad²¹. Del mismo modo, el estudio de Mitwalli demostró una tasa de seroconversión más alta en mujeres que en hombres (88.9% Vs 66.7%)²².

El único factor independiente que ha sido documentado en todos los estudios, incluyendo el presente, de manera uniforme ha sido la edad. Liu *et al.* apreciaron un mayor porcentaje de seroconversión en pacientes jóvenes. Estos hallazgos fueron también evidenciados por Faser *et al.* quienes encontraron una relación inversa entre la edad y la formación de anticuerpos (valor de $p=0.045$)²³. También encontraron 86% de seroconversión a títulos protectores en pacientes con creatinina ≤ 4 mg/dl y sólo en el 37% de aquéllos con creatinina >4.0 mg/dl (valor de $p<0.002$). Nosotros encontramos que por cada 1 mg/dl que aumente el nivel de creatinina por

encima de 10 mg/dl, hay una disminución en los títulos de anticuerpos de 1 U.

El nivel de albúmina guarda una gran correlación con la seroconversión, aquellos pacientes con un nivel mayor de 3 g/dl mejoran la respuesta a la vacunación contra la hepatitis B, OR= 4.92, (IC 95% 2.09 – 12.37), tal como lo documento Brown *et al.*²⁴. Con base en este hallazgo podríamos enfocar gran parte de nuestra atención en mantener un adecuado estado nutricional, con niveles de albúmina por encima de este nivel como medida para lograr títulos de anticuerpos protectores en pacientes que reciben la vacuna.

En la actualidad la única medida farmacológica que ha demostrado un efecto significativo en la mejoría de la respuesta a la vacuna del virus de la hepatitis en pacientes en diálisis es el Levamisol²⁵, sin embargo, se requieren más estudios antes de adoptar el uso de este fármaco como una recomendación universal en este grupo de pacientes. Es evidente que se ha logrado reducir la incidencia de hepatitis B en pacientes en hemodiálisis, pese a esto, todavía se presentan algunos brotes en unidades renales, motivo por el cual se hacen necesarias nuevas estrategias en procura de reducir su presentación y de obtener mayores y más duraderos títulos de anticuerpos protectores en la población dializada como respuesta a la vacuna²⁶.

La principal importancia del presente estudio radica en conocer la incidencia de seroconversión en nuestra población colombiana, lograr identificar los factores de riesgo asociados con la seroconversión y la utilización a futuro de un puntaje que prediga la respuesta a la vacuna en nuestra población, para poder así intervenir en condiciones modificables tales como vacunar los pacientes con falla renal sin que la azoemia sea muy alta y mejorar su estado nutricional antes de ser vacunados.

Por otra parte, este estudio hizo una aproximación a un puntaje de predicción para la respuesta a la vacuna en este grupo específico

de pacientes. Además, permite obtener datos locales con respecto a los factores que se asocian a la falta de respuesta frente a la vacuna del VHB, y no extrapolar datos obtenidos en otras poblaciones con características genéticas y ambientales distintas a las nuestras.

En lo que respecta a las debilidades del presente estudio cabe resaltar el sesgo que desde su concepción, se incluyó a través del observador, al incluir sólo aquellas variables implicadas con la falta de respuesta frente a la vacuna del VHB evidenciadas en estudios previos, excluyendo así otro tipo de variables no evaluadas y que pudiesen tener un impacto significativo sobre la producción de anticuerpos, como por ejemplo, las variaciones en la duración de la diálisis, entre otras. Tampoco se tuvieron en cuenta algunas comorbilidades con o sin hospitalizaciones secundarias durante la aplicación del esquema de vacunación que podrían alterar la respuesta inmunológica de los pacientes. Otro aspecto a considerar es que al tratarse de una cohorte retrospectiva podrían haberse presentado sesgos en los instrumentos de medición, así como en los de recolección y tabulación de la información consignadas en las historias clínicas. Se debe tener en cuenta en el momento de realizar comparaciones con otros estudios, que el presente fue realizado con la vacuna Hepavax-Gene®, diferente a la recomendada por las guías internacionales: Recombivax®HB y Engerix®-B.

Finalmente cabe citar, que en la regresión lineal múltiple "stepwise" nuestro modelo predictivo, no es un modelo perfecto, logrando predecir el valor exacto de los títulos en el 27%. Pero es de resaltar la concordancia en la identificación de los factores riesgo con la regresión logística binaria. Se necesitan más datos para lograr verificar la asociación del tipo de terapia y el género con la respuesta favorable a la vacunación, pues no alcanzó en el presente estudio a ser estadísticamente significativo.

Con base en el presente estudio, a futuro se pueden considerar diseños metodológicos que incluyan nuevas variables no evaluadas en

procura de alcanzar un valor predictivo mayor, de igual forma, evidenciar factores que tengan de forma independiente un mayor impacto en la formación de títulos de anticuerpos protectores. A futuro, se debe validar el modelo o puntaje y determinar si guarda relación con otras poblaciones.

La incidencia de la seroconversión después de la vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes en diálisis es del 63%. Sólo la edad avanzada (>65 años) y la hipoalbuminemia (< 3 g/dl) se asociaron con una menor respuesta a la vacunación.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Ministerio de la Protección Social (Colombia), FEDESALUD. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica -ERC- basada en la evidencia [Internet]. Bogotá: Salud Colombia; 2005 [acceso 10 de noviembre de 2011]. Disponible en: <http://www.saludcolombia.com/actual/documentos/GUIA%20DE%20ATENCIÓN%20ERC%20version%20oficial.pdf>.
- Otero LM. Enfermedad renal crónica. *Colomb Med*. 2002;33:38-40.
- Sanabria M, Muñoz J, Trillos C, Hernández G, Latorre C, Díaz CS, *et al*. Dialysis outcomes in Colombia (DOC) study: a comparison of patient survival on peritoneal dialysis vs hemodialysis in Colombia. *Kidney Int*. 2008;73:S165-S172.
- Ministerio de la Protección Social (Colombia), Fundación para la Investigación y Desarrollo de Salud y la Seguridad Social. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica -ERC- basada en la evidencia Colombia. Bogotá: Scripto; 2007.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-266.
- Lee W. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 1997; 337:1733-1745.
- Dehesa M, Núñez R. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res*. 2007;38:606-611.
- Idrovo Cubides V, Suárez-Q CY, Álvarez Quintero P. Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol*. 2009;24(suppl.1):4s-12s.
- Finelli L, Miller JT, Tokars JI, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52-61.
- Szmunn W, Stevens CE, Harley EJ, Olesko WR, William DC, Sadosky R, *et al*. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*. 1980;303:833-41.
- Köhler H, Arnold W, Renschin G, Dormeyer H-H, Meyer zum Büschenfelde KH. Active hepatitis B vaccination of dialysis patients and medical staff. *Kidney Int*. 1984; 25:124-8.
- Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR*. 2001;50:1- 43.
- Liu YL, Tsung Kao M, Ching Huang C. A comparison of responsiveness to hepatitis B vaccination in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Vaccine*. 2005;23:3957-3960.
- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006;28:112-25.
- Ministerio de la Protección Social (Colombia), Instituto Nacional de Salud. Hepatitis B. *Inf Quinc Epidemiol Nac*. 2006;11:297-312.
- Bel'eed K, Wright M, Eadington D, Farr M, Sellars L. Vaccination against hepatitis B infection in patients with end stage renal disease. *Postgrad Med J*. 2002;78:538-540.
- Lin SY, Liu JH, Lin CC, Wang SM, Tsai CA, Chou CY, *et al*. Comparison of hepatitis B surface antibody decay rates after vaccination between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Vaccine*. 2011;29 (21):3738-41.
- Kovacic V, Sain M, Vukman V. Efficient haemodialysis improves the response to hepatitis B virus vaccination. *Intervirology*. 2002;45:172-6.
- Bock M, Barros E, Veronese FJV. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: A randomized clinical trial. *Nephrology*. 2009; 14:267-272.
- Khan AN, Bernardini J, Rault RM, Piraino B. Low seroconversion with hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 1996;16:370-3.
- Sezer S, Özdemir FN, Güz G, Arat Z, Colak T, Şengül S, *et al*. Factors Influencing Response to Hepatitis B Virus Vaccination in Hemodialysis Patients. *Transplant Proc*. 2000;32:607-608.
- Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron*. 1996;73:417-20.
- Faser GM, Ochana N, Fenyves D, Neumann L, Chazan R, Niv Y, *et al*. Increasing serum creatinine and age reduce the response to hepatitis B vaccine in renal failure patients. *J Hepatol*. 1994;3:450-4.
- Brown CM, Donlon S, OKelly P, Casey AM, Collier C, Conlon PJ, *et al*. A prospective study of hepatitis B vaccination - a comparison of responders versus nonresponders. *Ren Fail*. 2011;33(3):276-9.
- Fabrizi F, Dixit V, Messa P, Martin P. Meta-analysis: levamisole improves the immune response to hepatitis B vaccine in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(6):756-62.
- Edey M, Barraclough K, Johnson DW. Hepatitis B and dialysis. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Mar;15(2):137-45.