



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINNTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

Trabajo de fin de grado
Grado en Medicina

Inmunización de virus de hepatitis B en pacientes con VIH

¿Son las pautas vigentes suficientemente efectivas?

Autor:

UNAI FONTAN BELLO

Director:

JOSE ANTONIO IRIBARREN LOYARTE

© 2023, This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Aspectos generales	4
1.2. Vacuna contra la hepatitis B en población general	5
1.3. Vacuna contra la hepatitis B en pacientes infectados por VIH	6
2. OBJETIVOS	7
3. MÉTODOS	8
3.1. Métodos de búsqueda bibliográfica	8
3.2. Pacientes y métodos estadísticos	9
4. RESULTADOS	11
4.1. Información de UpToDate	11
4.2. Recomendaciones agencias de salud y sociedades científicas	11
4.3. Estudios de efectividad de la vacuna en pacientes con VIH	14
4.3.1. Revisión bibliográfica	14
4.3.1.1. Metanálisis	14
4.3.1.2. Ensayos clínicos no incluidos en los metanálisis previos	19
4.3.2. Cohorte del Hospital Universitario Donostia	21
4.3.2.1. Datos descriptivos	21
4.3.2.2. Análisis de datos; estudio inferencial	23
5. DISCUSIÓN	25
6. CONCLUSIONES	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29

LISTA DE ACRÓNIMOS

AgHBs. Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Anti-HBc. Anticuerpo dirigido contra la nucleocápside del virus de la hepatitis B o proteína core

Anti-HBs. Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

CCAA. Comunidades autónomas

CD4+. Linfocitos T CD4+

CDC. Centers of Disease Control and Prevention

CISNS. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

CV. Carga viral

EACS. European AIDS clinical society

ECA. Ensayo clínico aleatorizado.

GeSIDA. Grupo de estudio del SIDA-SEIMC

HSH. Hombre que tiene sexo con hombres

HUD. Hospital Universitario Donostia

IC95%. Intervalo de confianza del 95%

IDSA. Infectious Diseases Society of America

IMC. Índice de masa corporal

IQR. Rango intercuartil

LT. Linfocito T

NIH. National Institutes of Health

OMS. Organización Mundial de la Salud

SD. Desviación estándar

SEIMC. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SIDA. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

SNS. Sistema Nacional de Salud

TAR. Tratamiento antirretroviral

UDVP. Uso de drogas vía parenteral

VHB / HBV. Virus de la hepatitis B

VIH / HIV. Virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCION

1.1. Aspectos generales

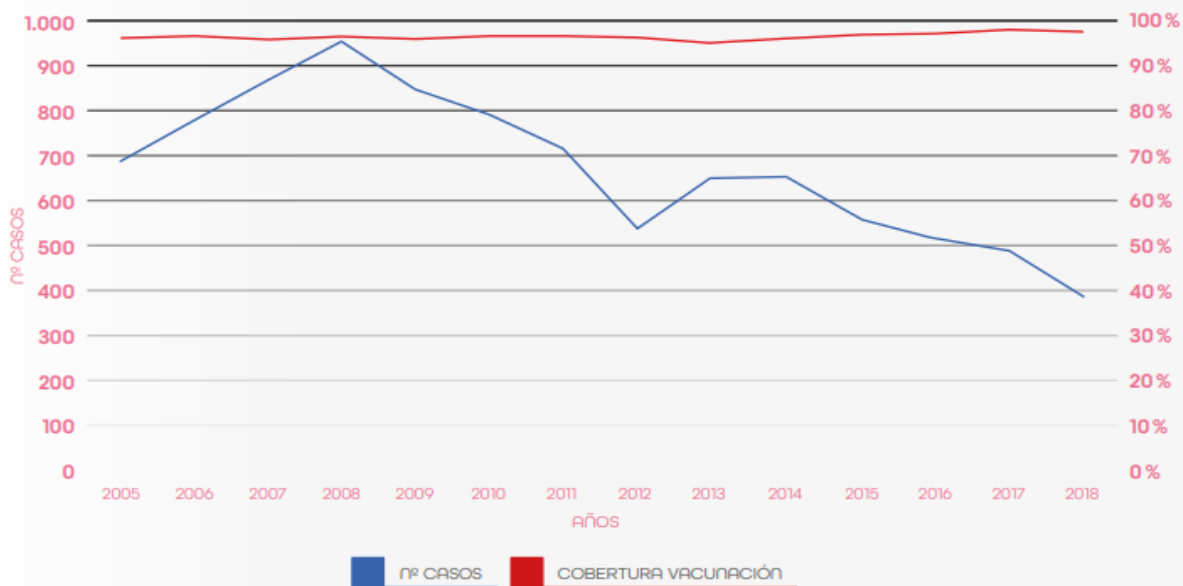
La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que, en 2019, había 296 millones de portadores del VHB, 1,5 millones de nuevas infecciones al año y una mortalidad anual de 820.000 individuos (la mayoría por complicaciones de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular) [1]. La implantación de programas de vacunación eficaces en muchos países ha conllevado una disminución significativa de la incidencia de nuevas infecciones por hepatitis B. No obstante, la infección por VHB sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Es importante prevenir la infección por el virus de la hepatitis B en población general, pero lo es aún más en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para empezar, los pacientes con VIH corren un mayor riesgo de contraer el VHB debido a las vías de transmisión compartidas (p. ej., prácticas sexuales de riesgo, uso de drogas parenterales) [2]. Además, si adquieren la infección, los individuos con VIH tienen menos probabilidades de desarrollar una respuesta inmunitaria protectora con producción de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) durante la infección aguda [3]. También es importante vacunar a los pacientes con VIH contra el VHB porque tienen un mayor riesgo de desarrollar una infección crónica, y estos pacientes al padecer una infección crónica por VHB tienen un mayor riesgo de desarrollar posteriormente cirrosis, carcinoma hepatocelular y hepatopatía terminal en comparación con los pacientes sin VIH [3].

La vacunación frente a la hepatitis B en España se inició en el año 1982 en personas con prácticas de riesgo. En 1992, desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) se recomendó la implantación del programa de vacunación en adolescentes, que ya se había iniciado en Cataluña en 1991 y para 2004 ya estaba incluido en todas las comunidades autónomas (CCAA). En el primer calendario de vacunación del Sistema Nacional de Salud (SNS), de 1996, se incluyó la vacunación frente a hepatitis B en adolescentes, pero con la recomendación de introducir la vacunación sistemática en recién nacidos (que ya había comenzado en algunas CCAA en 1991) [4].

La cobertura de vacunación a nivel estatal fue muy alta desde su introducción, alcanzando una cobertura con tres dosis del 95,5% en el año 2018 [4]. Actualmente, se administran tres dosis a los 2, 4 y 11 meses de edad. Las CCAA, además, son las responsables de realizar el cribado prenatal y la vacunación al nacer a los hijos/as de madres portadoras.

En el caso de nuestro territorio, el País Vasco; también se administran 3 dosis de la vacuna de la hepatitis B a los 2,4 y 11 meses de edad de manera sistemática y universal en el programa de vacunación infantil [5].



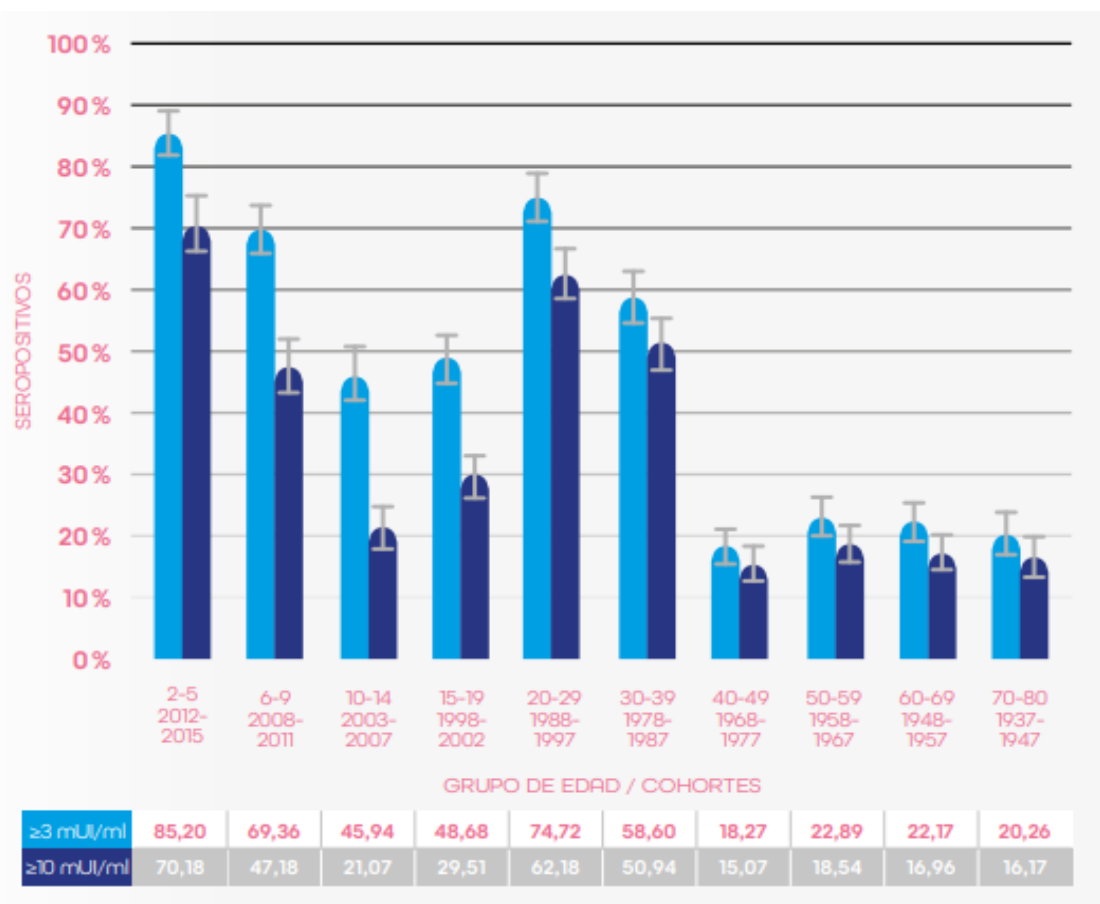
FUENTE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), CNE-ISCIII y Ministerio de Sanidad.

Fig. 1: Cobertura de vacunación y nº de casos de VHB en España 2005-2018.

1.2. Vacuna contra la hepatitis B en población general

En el estudio de prevalencia realizada en septiembre del 2020 por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España, se observó que el 85,2 % (IC95% 82,1-88,8) de la población infantil española de entre 2 y 5 años de edad presentaban anticuerpos en suero, reduciéndose paulatinamente hasta el 45,9 % (IC95% 42,1-50,2) en el grupo de edad 10-14 años. Después, se observa un segundo pico en el grupo de 20-29 años con un 73 % de la población (IC95% 71-78,7) [Fig. 2] [4], debido al inicio de la vacunación en adolescentes en los años 90 y 2000.

Fig. 2: Población con anticuerpos frente a VHB adquiridos por la vacunación (anti-HBs >3 mUI/ml y >10 mUI/ml) según grupos de edad/cohortes de nacimiento.



Considerando niveles protectores de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, la dinámica de los anti-HBs en los grupos de edad es similar, observándose una diferencia mayor de títulos de anticuerpos en menores de 20 años. Esta diferencia es más acusada en el grupo de 10-14 años, donde solamente el 21 % (IC95% 17,7-24,4) presentan anticuerpos ≥ 10 mUI/ml. No se observan diferencias significativas por sexo [4].

Se considera que los individuos vacunados en los primeros meses de vida y que respondieron a la vacunación se encuentran protegidos frente a una infección natural, aunque sus títulos de anticuerpos anti-HBs sean indetectables. Esto es debido a que la vacunación estimula, además de una respuesta humoral, la inmunidad celular que permite el desarrollo apropiado de anticuerpos ante un contacto con el virus de la hepatitis B debido al largo periodo de incubación de la infección [6].

1.3. Vacuna contra la hepatitis B en pacientes infectados por VIH

La vacunación frente a la hepatitis B es una medida preventiva esencial para evitar la infección. Sin embargo, la mayoría de estudios demuestran diferencias importantes en la respuesta serológica a la vacuna del VHB entre pacientes sanos e infectados por VIH.

En los estudios realizados en la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad, generalizado en nuestro país desde finales de los 90, nos encontramos con una diferencia estadísticamente significativa frente a la respuesta serológica a la vacuna (entre un 25 y un 58% de respondedores en personas con VIH frente a más de un 90% en población general) [7,8].

En un ensayo clínico del 2007 [9] donde participaron 54 pacientes con VIH y 56 voluntarios sanos, en el que se evaluó la seroconversión mediante los niveles de anti-HBs en plasma después de recibir ambos grupos la pauta completa (0,1 y 6 meses) de 10 μ g de la vacuna HBvaxPro, se observa que el 92.9% de los voluntarios sanos desarrollaron una respuesta a la vacuna frente al 63% de los infectados con VIH. También valoraron la tasa de grandes respondedores (anti-HBs > 100 mUI/ml) donde la tasa era el doble en el grupo control (80%) frente al grupo a estudio (46.3%) ($p < 0.001$).

La respuesta a la vacunación se ha relacionado directamente con el recuento de CD4+ de los pacientes, especialmente si el recuento es menor de 500 células/mm³ y parece también existir relación con los niveles de carga viral (CV) [7]. En otros estudios se ha observado que la tasa de respuesta disminuye drásticamente una vez los niveles de CD4+ están por debajo de 200 células/mm³ [9], incluso evidenciando la ausencia de grandes respondedores en pacientes con niveles de inmunosupresión tan altos.

Estos datos, junto con la constatación de que hay una importante heterogeneidad en las recomendaciones de diferentes agencias de salud pública y sociedades científicas, nos motiva a revisar el estado de la cuestión y analizar si la pauta actual recomendada en el Manual de Vacunaciones de Osakidetza precisa, a la luz de los datos, una actualización.

2. OBJETIVOS

1. Comparar y analizar las recomendaciones de inmunización del virus de la hepatitis B en pacientes infectados por VIH de diferentes agencias de salud y sociedades científicas.
2. Estudiar los datos disponibles en la bibliografía de eficacia de vacuna de hepatitis B en pacientes infectados por VIH.
3. Analizar la respuesta vacunal en una cohorte de pacientes infectados por VIH que inician seguimiento en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia y que han sido inmunizados conforme a las recomendaciones del Manual de Vacunación de Osakidetza.
4. Discutir los resultados y ver si, con los datos disponibles, se debe sugerir un cambio de estrategia de vacunación.

3. MÉTODOS

3.1. Métodos de búsqueda bibliográfica

Siguiendo la sistemática de búsqueda de la pirámide de la evidencia (Pirámide 6S de Haynes), la búsqueda empieza por UpToDate. En esta los criterios de búsqueda han sido **“HBV vaccine in HIV patients”**, y se acude al primer resultado denominado *“Prevention of hepatitis B virus infection in adults with HIV”*. Dentro de este resultado se entra en el subapartado *“vaccine strategies”*. En *“preferred approach”* cita una referencia, la número 24, de una revisión sistemática y metaanálisis: *“Systematic review and meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients”*. Dentro de esta revisión sistemática se encuentran varios ensayos clínicos que comparan nuevas pautas de vacunación frente a la estándar en pacientes infectados con VIH.

Después, se continúa la búsqueda de bibliografía al respecto de la pauta de vacunación recomendada en pacientes VIH en Dynamed. Se inserta el término **“HBV vaccine”** en el buscador y se entra en el resultado *“Vaccination of patients with HIV”*. Dentro de este, en el subapartado sobre la vacuna del virus de la hepatitis B, se citan las pautas vacunales recomendadas por la *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* y por la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*

Se sigue en búsqueda de bibliografía por TripDatabase buscando **“HBV vaccine in HIV patients”** y aparece un *“primary research”* denominada *“Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH”* que no se toma en consideración por ser un estudio observacional.

Para completar la búsqueda, se buscan recomendaciones de sociedades y organismos nacionales e internacionales de interés para conocer las recomendaciones. Entre ellas se encuentran organismos como, *Ministerio de Sanidad, Osakidetza, British HIV Association, GeSIDA (Grupo de estudio del SIDA-SEIMC), European AIDS clinical society (EACS), National institutes of health (NIH)*; entre otros.

Como último paso en el método, se acude a *Pubmed* para la búsqueda de evidencia de la eficacia de la vacuna del VHB en pacientes con VIH. En ellos, la estrategia de búsqueda ha sido **“(“hepatitis b virus”[MeSH Terms]) AND (“hiv”[MeSH Terms] AND “hepatitis b vaccines”[MeSH Terms])”**. Con ello, aparecen 44 resultados. De estos resultados se seleccionan aquellos que:

- 1) Son metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o estudios prospectivos,
- 2) Comparaban la eficacia de diferentes regímenes de vacunaciones en adultos con VIH,
- 3) No estaban en los metaanálisis o revisiones sistemáticas ya incluidos en nuestro trabajo.

Una vez filtrados los resultados por los criterios de inclusión, son de interés el primer resultado: *“Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine Among People Living With HIV: A Meta-Analysis”* y un ensayo clínico aleatorizado chino que evalúa la eficacia de la vacuna a largo plazo: *“Immunogenicity and persistence of high-dose recombinant hepatitis B vaccine in adults infected with human immunodeficiency virus in China: A randomized, double-blind, parallel controlled trial”*.

3.2. Pacientes y métodos estadísticos

Se incluyen los pacientes atendidos en la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Donostia (HUD) entre febrero de 2019 y enero de 2023. En ellos se analizan las siguientes variables:

- Variables cualitativas dicotómicas.
 - Traslado.
Indica si la persona estaba diagnosticada previamente de VIH al incorporarse a nuestra cohorte o es un nuevo diagnóstico.
 - Diagnóstico hace menos de 6 meses.
Hace referencia a si han pasado más de 6 meses o menos desde la entrada a la cohorte y la vacunación del VHB.
 - SIDA.
Indica si está diagnosticado de SIDA.
 - Vacuna.
Indica si el sujeto fue vacunado o no con la vacuna de la hepatitis B.
 - Anticuerpos postvacunación.
Indica si el sujeto ha respondido serológicamente a la vacuna.
- Variables cualitativas categóricas.
 - Sexo. (Hombre, Mujer, Transexual).
 - Vía de transmisión.
(Hombre sexo con hombres, Heterosexual, Uso de drogas vía parenteral, Vertical, Otros)
 - Origen. (Europa, África, América Latina).
 - Carga Viral al diagnóstico y Carga Viral prevacuna.
(<50 copias/ml, 50-999 copias/ml, >1000 copias/ml).
Esta variable se categoriza debido a que la carga viral tiende a ser exponencial y no sigue la característica de una variable cuantitativa discreta al uso.
- Variables cuantitativas discretas.
 - Edad.
 - Carga viral al diagnóstico.
 - Linfocitos T CD4+ al diagnóstico.
 - Carga viral prevacuna.
 - Linfocitos T CD4+ al diagnóstico.

Se realiza un análisis descriptivo de la cohorte expresando los datos en forma de medias, desviación estándar, medianas y rangos intercuantiles (IQR) para las variables cuantitativas, y valores absolutos y porcentajes para las variables cualitativas. Las prevalencias se presentan en forma de porcentaje.

El estudio de los datos de los pacientes de la cohorte del Hospital Universitario de Donostia se divide en dos partes. Una primera en la que se evalúa si hay diferencias significativas entre las características de los pacientes que recibieron la vacuna y los que no dentro de los pacientes no seroprotegidos frente al VHB. Y una segunda parte en la que se estudia si hay diferencias significativas en las características de los pacientes entre los que respondieron a la vacuna y los que no, dentro del grupo de los vacunados.

Para comparar las características de los pacientes vacunados frente a los no vacunados dentro de la población de pacientes no protegidos frente a VHB en la primera visita se realiza un análisis univariante empleando el test de chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas (o el test de Fisher en el caso de que haya menos de 5 casos en alguna de las categorías), mientras que para las variables cuantitativas se utiliza la prueba t de student para muestras independientes. De la misma forma se realiza un análisis univariante utilizando la misma metodología para comparar las características de los pacientes respondedores frente a los no respondedores dentro de la población de pacientes que fueron vacunados frente al VHB en nuestras consultas. En ningún caso se realizó análisis multivariante debido al pequeño tamaño muestral.

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS en su versión 29.0 con la ayuda de Macros (Domenech JM. Macro for SPSS Statistics), considerando estadísticamente significativas las asociaciones con un valor de p inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Información de UpToDate

En UpToDate se recomienda que en la mayoría de pacientes VIH se utilice la pauta usual caracterizada por tres dosis (0-1-6 meses) con 20 microgramos/ml de AgHBs en cada dosis. En “*preferred approach*” comenta la posibilidad de aumentar la pauta a cuatro dosis, pero que no hay evidencia suficiente para creer que sea mejor que la pauta usual [10].

4.2. Recomendaciones agencias de salud y sociedades científicas

British HIV Association (BHIVA) (2015) [11]

La asociación británica recomienda que los adultos seropositivos al VIH se sometan a un cribado para detectar evidencias de infección o inmunidad al VHB, y que se ofrezca la vacunación contra el VHB a los individuos no inmunes, definido serológicamente como HBsAg negativo, Anti-HBc negativo, Anti-HBs negativo.

o Se recomienda que, cuando se utilicen vacunas no adyuvadas, se ofrezca la vacunación en dosis dobles (40 µg). En el Reino Unido, Engerix B debe administrarse en dosis doble (40 µg en total); con HBvaxPRO debe utilizarse la formulación de 40 µg.

o Recomienda que cuando se utilice la vacuna adyuvada Fendrix se administre la formulación estándar de 20 µg.

o Recomienda que, independientemente del tipo de vacuna, se administren cuatro dosis de vacuna a los 0, 1, 2 y 6 meses.

Tras la finalización del curso de la vacuna primaria, se recomienda medir los niveles de anticuerpos anti-HBs entre 4 y 8 semanas después de la última dosis de la vacuna.

BHIVA está revisando este protocolo en estos momentos, por lo que puede que sufra cambios en un futuro cercano. Mientras tanto sugiere consultar las recomendaciones de la European AIDS clinical society (EACS) (ver más adelante) [12].

Ministerio de Sanidad del Gobierno de España (julio 2018) [13]

*Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones
Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones*

I- Vacunación en grupos de riesgo

1. Inmunodeficiencias

1.3. Deficiencias inmunitarias secundarias

1.3.5. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Se recomienda realizar inicialmente una serología antes de la vacunación (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs). En aquellos casos con serología negativa y sin inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a la hepatitis B con pauta 0, 1, 6 meses.

En casos con serología negativa e inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a hepatitis B con vacuna de doble carga (40 µg) o adyuvada con AS04 con pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses).

Se debe realizar serología postvacunal a las 4-8 semanas de la última dosis. En los individuos que no desarrollen una respuesta inmunológica, se recomienda repetir la vacunación con tres dosis adicionales a intervalos mensuales. La revacunación se realizará con vacuna adyuvada con AS04C o con vacuna con doble carga (40 µg). En pacientes que no hayan logrado la seroconversión tras la repetición de la vacunación se recomienda la determinación anual de AgHBs e incluso con mayor frecuencia si continúan presentando factores de riesgo, siendo conveniente realizar profilaxis postexposición tras exposición a fuente AgHBs positiva.

Osakidetza (2020) [14]

En el Manual de Vacunaciones de Euskadi se recomienda la vacunación estándar de 20 µg frente a la hepatitis B con pauta de 3 dosis: 0-1-6 meses. La respuesta de anticuerpos a la vacunación estándar frente a la hepatitis B puede ser menor en las personas infectadas con VIH, por ello recomienda evaluar el nivel de anticuerpos de 1 a 2 meses después de completar la vacunación.

En el caso de que los niveles de anticuerpos antiHBs sean inferiores a 10 mUI/ml, se recomienda la administración de otra pauta estándar de 3 dosis de la vacuna.

Infectious Diseases Society of America (IDSA) (2021) [15]

Los pacientes infectados por el VIH no inmunoprotegidos para el VHB deben recibir la serie de vacunas contra esta. También recomiendan la vacunación en aquellos pacientes seropositivos al VIH que tienen positividad para el anticuerpo anti-HBc sin ningún otro tipo de marcador serológico evidenciado.

La asociación Americana recomienda una serie de 3 dosis dobles (40 µg/dosis) los meses 0,1 y 6 con la vacuna Recombivax HB.

Uno o dos meses después de la finalización, los pacientes deben someterse a pruebas de serología para valorar el título de los anticuerpos anti-HBs. Si no se alcanza una concentración de anti-HBs postvacunación de ≥ 100 mUI/mL, debe administrarse una segunda serie de 3 dosis después de suprimir la carga viral con tratamiento antirretroviral. En caso de haber usado dosis estándar se usará dosis dobles en la revacunación.

GeSIDA (marzo 2022) [16,17]

La respuesta es mejor en pacientes con cifras altas de linfocitos T CD4+, y baja carga viral, por lo que se aconseja administrar la vacuna del VHB cuando esta sea indetectable y la cifra de linfocitos T CD4+ >200 células/mm³ [16].

La vacunación estándar frente al VHB tiene una eficacia menor en los pacientes infectados por el VIH [15]. Se recomienda administrar pautas reforzadas (dosis dobles o 4 dosis), a ser posible con instauración previa del TAR. Se recomienda realizar control serológico post-vacunación (a partir de 1-2 meses): si los títulos de anti-HBs son <10 mUI/mL, administrar 3 nuevas dosis de 40 mcg a intervalos mensuales, o una nueva vacunación con la misma pauta, intentando aplazar la revacunación hasta la recuperación del recuento de CD4+ [17].

European AIDS clinical society (EACS) (octubre 2022) [18]

La asociación europea del SIDA recomienda la vacunación sistemática del VHB en todo paciente infectado con VIH no seroprotegido frente al virus. Por falta de datos no recomienda la vacunación en aquellos pacientes con títulos de anticuerpos anti-HBc sin ningún otro marcador serológico.

Respecto a la pauta vacunal, recomienda seguir las directrices impuestas por cada país. Tiene como objetivo serológico lograr grandes respondedores con >100 mUI/mL, por tanto, para la revacunación recomienda repetir 3 dosis en los no respondedores, y 1 dosis en aquellos respondedores que tengan <100 mUI/mL.

Consideran la vacunación con doble dosis (40 µg) o usar vacunas más inmunógenas en pacientes con niveles bajos de CD4 y alta carga viral.

Centers of Disease Control and Prevention (CDC) (2022) [19]

La agencia estadounidense recomienda la misma pauta tanto en adultos de entre 19 y 59 años como en grupos de riesgo, entre los cuales se encuentran adultos infectados con VIH.

Esta pauta está compuesta por una serie de 3 dosis de 20 µg a los 0, 1 y 6 meses.

NIH (revisado enero 2023) [20]

El NIH recomienda el uso de dosis dobles (40 µg) en serie de 3 dosis para las vacunas recombinantes.

La seroprotección se debe analizar a las 4 semanas de la última dosis y en caso de no haber respondido, se recomienda otra serie de tres dosis dobles.

Tabla 1: Recomendaciones respecto a inmunización de VHB en pacientes infectados por VIH de diferentes organismos

Organismos	EACS	CDC	Osakidetza	Ministerio Sanidad	British HIV Association	GeSIDA	IDSA	NIH
Nº dosis	<i>A criterio del país</i>	3	3	4	4	3-4	3	3
Dosis	<i>A criterio del país</i>	20µg	20µg	40µg	40µg	40µg	40µg	40µg
Serología postvacunal	-	-	1-2 meses después	4-8 semanas después	4-8 semanas después	4-8 semanas después	1-2 meses después	4 semanas después
Revacunación (si no ha habido respuesta)	<10mUI/mL → 3 dosis <100mUI/mL → 1 dosis	-	3 dosis estándar	4 dosis dobles o adyuvada con AS04	3 dosis estándar	3 dosis dobles mensual	3 dosis dobles	3 dosis dobles

4.3. Estudios de efectividad de la vacuna en pacientes con VIH

4.3.1. Revisión bibliográfica

4.3.1.1. Metaanálisis

A) Metaanálisis de Lee JH, et al [21].

Este metaanálisis publicado en 2020 realiza una revisión sistemática de la comparativa de la eficacia de diferentes dosis de la vacuna de la hepatitis B en pacientes infectados con VIH. Para ello, busca en distintas bases de datos los ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis realizados sobre el tema hasta octubre del 2019. Las palabras claves usadas en las búsquedas fueron “hepatitis B vaccines” y “HIV” o “AIDS”, y los criterios de inclusión que fueran ensayos clínicos controlados aleatorizados o ensayos clínicos controlados que comparan dos dosis diferentes de la vacuna de la hepatitis B en pacientes infectados por VIH.

En la búsqueda realizada obtuvieron 3246 resultados. Leyendo el título y/o el resumen se quedaron con 11 estudios aparentemente relevantes para su trabajo, y de estos, uno fue excluido por la imposibilidad de extraer los datos sobre la eficacia vacunal. Finalmente, después de la búsqueda planteada por los investigadores y de filtrar los resultados por los criterios de inclusión y exclusión, este metaanálisis contó con 10 ensayos clínicos aleatorizados. Los datos importantes a extraer de los estudios incluidos en el metaanálisis fueron 1) diseño del estudio, 2) dosis de la vacuna, tipo de vacuna, posología e intervalo entre las dosis, 3) pacientes estudiados, demografía, número de pacientes en cada grupo de estudio y, 4) definición de respuesta, tasa de respuesta correspondiente a cada grupo.

En el conjunto del metaanálisis se evalúa la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en 970 pacientes con VIH. Siete de los diez estudios fueron en pacientes adultos, uno en población infantil y adolescente y dos no describen la edad de la población a estudio. Todos los estudios incluidos usaron vacuna recombinante. Todos los estudios tienen dos grupos definidos por la dosis de vacuna a recibir, siendo un grupo de dosis incrementada (40 µg/dosis) y el grupo estándar. En 8 de los estudios la dosis estándar era la de 20 µg/dosis, mientras que en las otras dos era de 10 µg/dosis.

La heterogeneidad se describe mediante el I^2 , siendo esta baja en el metaanálisis ($I^2=20\%$)

El Odds Ratio (OR) general de la respuesta a la vacuna entre los grupos de doble dosis y dosis estándar fue de 1.99 (IC95% 1.64-2.41).

Estratificando los estudios respecto a la valoración de la respuesta inmunológica en función del tiempo respecto a la última dosis, este metaanálisis diferencia aquellos en los que ha pasado 4-6 semanas o más de 12 meses. En estos grupos, el OR fue de 1.76 (IC95% 1.39-2.29) y de 2.28 (IC95% 1.73-3.01) respectivamente [Fig. 3].

Tabla 2: Características de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis de Lee JH, et al.

ESTUDIO	Año	Nº pacientes ¹	Dosis (µg/dosis) ¹	Vacuna	Dosis (meses) ¹	Niveles de linfocitos T CD4+ ¹ (células/mm ³)	Serología (semanas) ²	Tasa de respuesta (%) ¹
Chaiklang et al	2013	44 vs 44	40 vs 20	Hepavax-Gene	0,1,2,6 vs 0,1,6	544 (410-642) vs 400 (314-558)	48	88 vs 70.4
Chalwarith et al.	2012	41 vs 44	40 vs 20	Hepavax-Gene	0,1,2,6 vs 0,1,6	>200	198.4 (162.4 - 214.8)	80.5 vs 57.1
Cornejo-Juarez et al	2006	40 vs 39	40 vs 10	Vacuna recombinante	0,1,6	225.5 +- 189.7 vs 245 +- 217.9	4-7	60 vs 61.5
Flynn et al	2011	112 vs 106	40 vs 20	Engerix B	0,1,6,7 vs 0,1,6	491 (296-645) vs 452 (280-688)	4, 48	4: 73.2 vs 60 48: 52.4 vs 41.4
Fonesca et al	2005	98 vs 94	40 vs 20	Engerix b	0,1,6	>350: 50%	4-8	46.9 vs 34
Launay et al	2008	148 vs 145	40 vs 20	GenHevac	0,1,2,6 vs 0,1,6	509 (219-1679) vs 516 (180-1632)	4	82 vs 65
Launay et al	2016	148 vs 145	40 vs 20	GenHevac	0,1,2,6 vs 0,1,6	509 (219-1679) vs 516 (180-1632)	128	71 vs 41
Rey et al	2011	88 vs 90	40 vs 20	Vacuna recombinante	0,1,6	528 (257-1378) vs 507 (249-1210)	4,48	4: 74 vs 67 48: 54 vs 31
Siddiqui et al	2017	27 vs 28	20 vs 10	Vacuna recombinante	0,1,6	730 +- 396.5 vs 719.8 +- 288.9	12	74 vs 60.7
Vargas et al	2016	23 vs 27	40 vs 20	Engerix B	0,1,2	-	4-8	78 vs 55.5

1 Tratamiento vs control

2 Semanas desde última dosis

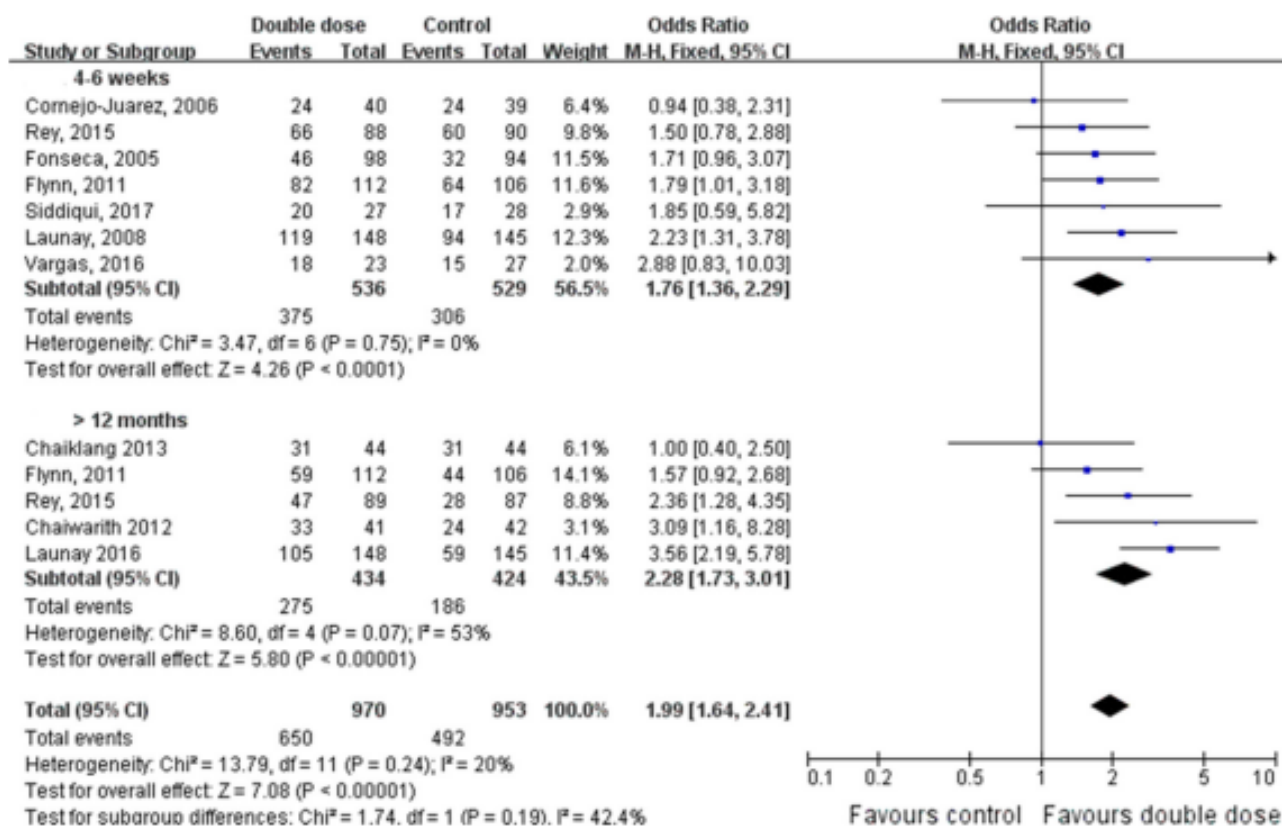


Fig.3: OR e IC del 95% de los estudios individuales y OR agrupados del modelo de efectos fijos para las tasas de respuesta de la vacunación de doble dosis contra el VHB en comparación con la vacunación de dosis estándar en pacientes infectados por el VIH.

B) Metaanálisis de Tian Y, et al [22].

El metaanálisis publicado en la revista “Frontiers in immunology” el 22 de diciembre del 2021 realiza la búsqueda de artículos sobre la eficacia de diferentes pautas de vacunación de la vacuna de la hepatitis B en pacientes con VIH publicados entre enero del 2000 y abril del 2021. Las palabras claves utilizadas fueron “HIV” o “AIDS” y “HBV vaccine” o “vaccination”.

El trabajo de búsqueda recabó 1123 estudios y 27 más fueron encontrados mediante la búsqueda de referencias y conferencias. Dos investigadores independientes evaluaron los textos completos y utilizaron como criterios de inclusión que los estudios 1) incluyeran pacientes adultos seropositivos, 2) evaluaran la eficacia de la vacuna contra el VHB 3) proporcionasen la vacunación en dosis de 20 o 40 µg, y 4) proporcionasen datos suficientes para calcular el tamaño del efecto. Los estudios eran excluidos si 1) los pacientes eran positivos para uno de los marcadores serológicos del VHB, 2) eran estudios retrospectivos o informes de casos, y 3) no estaban escritos en inglés. Después de aplicar estos criterios de inclusión y exclusión, 32 estudios fueron escogidos para evaluación completa.

Finalmente, después de descartar aquellos estudios con niños o adolescentes (n=5), los estudios retrospectivos (n=8) y los que contenían muestras repetidas o ya incluidas (n=2); el metaanálisis engloba 17 trabajos. Los estudios incluidos son 7 ensayos clínicos aleatorizados y 10 estudios de cohortes prospectivos.

Más del 80% (y en algunos estudios el 100%) de los participantes estaban en tratamiento antirretroviral en los estudios incluidos. De los 4 estudios de cuatro dosis, todos los participantes recibieron la vacuna contra el VHB en los meses 0, 1, 2 y 6; a diferencia de los estudios de tres dosis, los cuales difieren en el intervalo de tiempo de las tres inyecciones. En once estudios los participantes recibieron el régimen M0-1-6, en tres estudios recibían el régimen M0-1-2, y uno incluyó pacientes que recibían el régimen M0-1-3.

La respuesta general a la vacuna de hepatitis B en el metaanálisis fue del 71.5% (IC95% 64-77.9), pero cabe destacar la gran heterogeneidad que hay entre los distintos estudios frente a esta variable ($I^2 = 86.7\%$).

Estratificando la respuesta respecto a la dosis, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la respuesta inmunológica entre los grupos de dosis estándar (65,5% IC95% 53.1-76.1, $I^2=86.65\%$) y los grupos de doble dosis (75.2% IC95% 66.2-82.5, $I^2=86.92\%$) ($p<0.001$) [Fig. 4].

Respecto al número de dosis, se observa que la respuesta en los grupos con una pauta vacunal de 4 dosis (89.7% IC95% 83.1-93.9, $I^2=56.32\%$) tiene una diferencia estadísticamente significativa frente al grupo con una pauta de 3 (63.3% IC95% 56.6-69.4, $I^2=78.32\%$) ($p<0.001$) [Fig. 5].

Por último, hacen una estratificación de la respuesta a la vacuna respecto al número de linfocitos T CD4+ en el momento de la vacunación. Los pacientes con un contejo de linfocitos T CD4+ >500 células/mm³ tuvieron una respuesta estadísticamente significativa mayor a la vacuna (77.6% IC95% 68.4-84.7, I²=80.33%) que aquellos con un contejo <500 células/mm³ (67.1% IC95% 56.4-76.3, I²=89.06%) (p<0.001).

Tabla 3: Características de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis de Tian Y, et al.

ESTUDIO	Año	Diseño	Nº pacientes	Dosis y pauta	Tasa de respuesta (%)	Pacientes en TAR (%)	Niveles de linfocitos T CD4+ (células/mm ³)
Fonseca et al.	2005	Ensayo clínico aleatorizado (ECA)	192	a. 20 µg M0-1-6 b. 40 µg M0-1-6	a. 34.0% b. 46.9%	a+b. 86%	429
Launay et al.	2011	ECA	286	a. 20 µg M0-1-6 b. 40 µg M0-1-2-6	a. 64.5% b. 82.1%	a. 86% b. 80%	a. 516 b. 509
Chaiklang et al.	2013	ECA	132	a. 20 µg M0-1-6 b. 20 µg M0-1-2-6 c. 40 µg M0-1-2-6	a. 86.6% b. 93.2% c. 95.5%	a. 100% b. 100% c. 100%	a. 400 b. 544 c. 544
David Rey et al.	2015	ECA	178	a. 20 µg M0-1-6 b. 40 µg M0-1-6	a. 67% b. 74%	a. 87% b. 86%	a. 254 b. 207
Rey et al.	2000	Prospectivo	20	20 µg M0-1-2	55%	85%	470
Paitoonpong et al.	2008	Prospectivo	28	20 µg M0-1-6	71.4%	100%	324
Ungulkraiwit et al.	2007	Prospectivo	65	20 µg M0-1-6	46.2%	88%	345
Fuster et al.	2016	Prospectivo	245	20 µg M0-1-6	62%	94.7%	406
Sasaki Md	2003	ECA	40	40 µg M0-1-6	60%	99%	462
Cooper et al.	2005	ECA	19	40 µg M0-1-2	89%	100%	-
Pasricha et al.	2006	Prospectivo	40	-	82.5%	0	-
Viega et al.	2006	Prospectivo	47	-	63.8%	91%	-
Cornejo-Juarez et a.	2006	Prospectivo	40	40 µg M0-1-6	60%	65%	225
Cruciani et al.	2009	Prospectivo	65	40 µg M0-1-2	60%	80%	533
Overton et al.	2010	ECA	23	40 µg M0-1-3	65.2%	77%	446
Potsch et al.	2010	Prospectivo	47	40 µg M0-1-2-6	89%	79%	402
Potsch et al.	2012	Prospectivo	163	40 µg M0-1-2-6	91%	80%	-

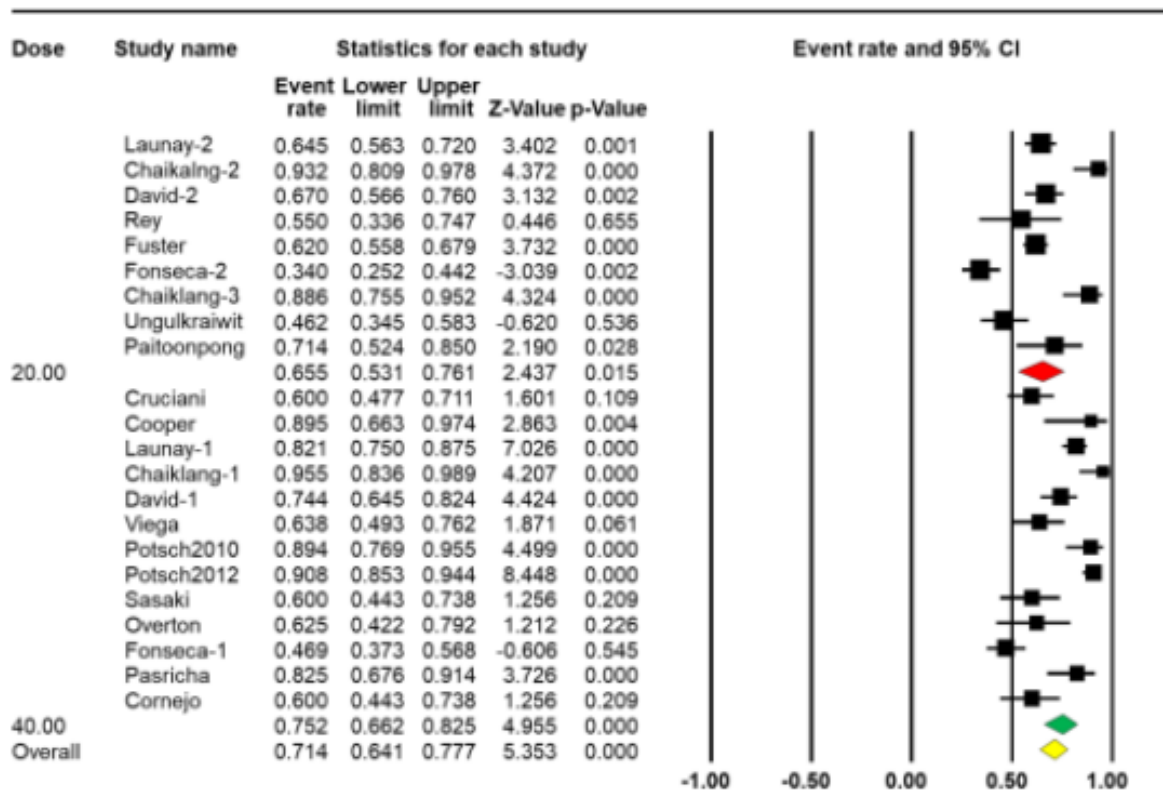


Fig. 4: Eficacia de la vacunación contra el VHB en diferentes dosis (dosis estándar frente a dosis doble) sobre la tasa de respuesta.

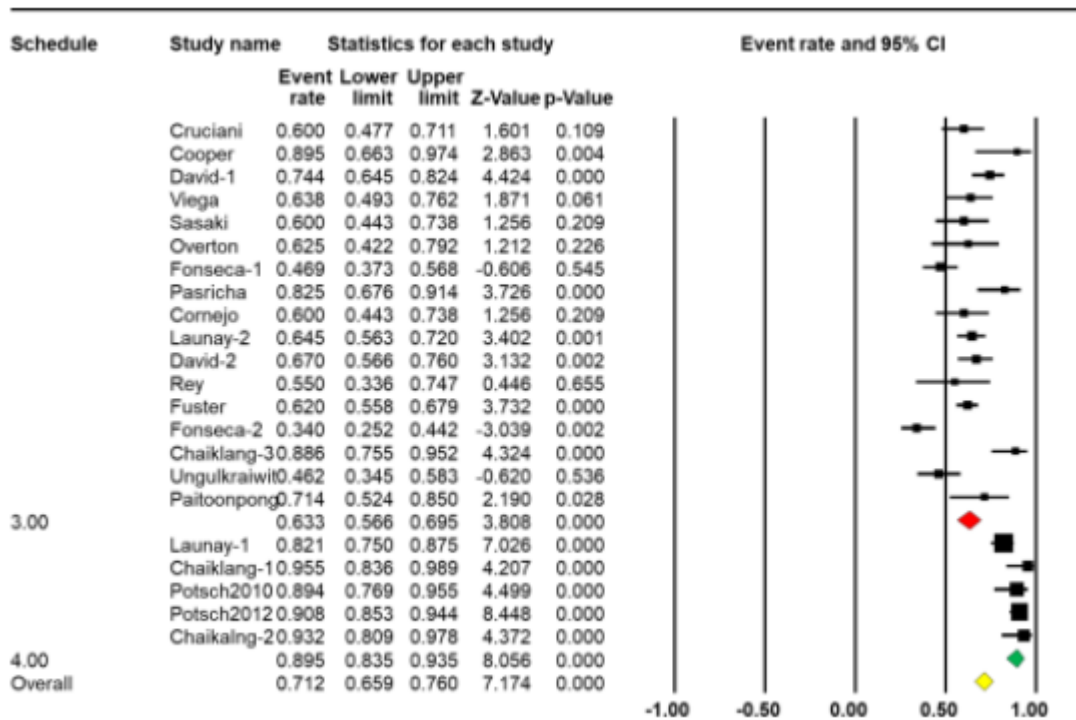


Fig. 5: Eficacia de la vacunación contra el VHB en diferentes pautas (3 dosis frente a 4 dosis) sobre la tasa de respuesta.

4.3.1.2. Ensayos clínicos no incluidos en los metanálisis previos

A) Ensayo clínico aleatorizado de Feng T, et al [23].

En 2021, y, tras la publicación de los metanálisis comentados, ha visto la luz un ensayo clínico que evalúa la eficacia de las dosis aumentadas de la vacuna del VHB en pacientes infectados con VIH.

Este estudio es un ensayo aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado realizado en dos centros para el control y la prevención de enfermedades de la Región Autónoma de Guangxi Zhuang, China; desde octubre del 2014 a julio de 2018.

Este ensayo clínico estudia la inmunogenicidad y la persistencia de 3 dosis aumentadas de la vacuna de la hepatitis B en pacientes infectados con VIH frente a la dosis estándar.

Los criterios de inclusión para el estudio eran 1) adultos de entre 18 y 70 años VIH positivos, 2) seronegativos para AgHBs y anti-HBs al inicio del estudio, 3) estar dispuestos a cumplir el protocolo del estudio y, 4) tener un conteo de CD4+ >200 células/mm³. Entre los criterios de exclusión encontramos 1) estar embarazada, 2) haber padecido una gran citolisis en los 3 meses previos al inicio del ensayo, 3) haber recibido alguna vacuna en el más anterior, 4) padecer alguna enfermedad oportunista; entre otros.

Se diseñó la aleatorización mediante una lista generada por SAS 9.3 en la que los participantes fueron repartidos en un ratio 1:1 para recibir la dosis estándar (20 µg), definido como IM20; o la dosis triple (60 µg), IM60, de la vacuna de la hepatitis B. Cada grupo recibió 3 dosis de su vacuna, distribuidos en los meses 0,1 y 6.

Las muestras sanguíneas se recogieron y se procesaron a los meses 6, 7, 12, 18 y 42 desde la primera dosis. Las concentraciones <10 mUI/ml de anti-HBs fueron considerados no respondedores; y los niveles >10 mUI/ml y 100 mUI/ml fueron considerados respondedores y grandes respondedores, respectivamente.

El resultado principal de la inmunogenicidad se definió como la proporción de participantes que mostraron seroconversión en el séptimo mes tras la vacunación.

Con una muestra de 91 sujetos por grupo se obtuvo una potencia del 80% para detectar una diferencia del 15% (95% frente al 80%) en términos de seroconversión entre los grupos IM60 e IM20, a un nivel de significación de 0,05.

En el 6 mes, antes de la tercera dosis, la tasa de respuesta fue del 76,25% en el grupo IM20 y del 78,31% en el grupo IM60.

En el mes 7, el grupo IM60 mostró una mayor proporción de respuesta (90,36%) y de respuesta de alto nivel (74,70%), que los del grupo IM20 (84,15%; 65,85%). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos ($p>0,05$).

Tras ajustar por sexo, residencia, carrera universitaria, IMC, estado civil, nivel de educación y dosis de vacunación contra la hepatitis B, se observó que los pacientes con recuentos de CD4+ >350 células/mm³ mostraron una tasa de respuesta mayor que aquellos con recuentos de CD4+ <350 células/mm³ (OR: 3,26; IC95% 1,69 - 6,28).

La respuesta analítica a la vacuna encuentra su pico en el mes 7 desde la primera dosis, y se observa una rápida caída en los niveles de anticuerpos en ambos grupos de estudio. Entre el mes 7 y el 42, la tasa de respuesta disminuyó del 84,15% al 44,62% en el grupo IM20 y del 90,36% al 51,67% en el grupo IM60. La tasa de grandes respondedores disminuyó del 65,85% al 10,77% en el grupo IM20 y del 74,70% al 16,67% en el grupo IM60.

Respecto a la seguridad, el 8% de los participantes notificaron reacciones adversas dentro de los 7 días siguientes a la vacunación, y un 2,8% en los 28 días siguientes. Dolor en la zona de la punción, induración, edema y fiebre fueron los signos y síntomas más prevalentes. No se encontraron diferencias significativas en la aparición de reacciones adversas entre los dos grupos a estudio.

4.3.2. Cohorte del Hospital Universitario Donostia

4.3.2.1. Datos descriptivos

Desde febrero del 2019 hasta enero de 2023 se han incorporado a la cohorte de pacientes con infección por VIH del Hospital Universitario Donostia 273 personas (ver flujograma, fig. 6).

De todos ellos, 112 pacientes no estaban protegidos frente al VHB y eran susceptibles de ser vacunados. En la tabla 5 se describen las características de los pacientes susceptibles a ser vacunados.

Al final, 66 pacientes fueron vacunados frente al virus de la hepatitis B. Para ello, se utilizó la pauta indicada por Osakidetza consistente en 3 dosis de 20 µg los meses 0, 1 y 6.

En 53 de los 66 pacientes vacunados se ha evaluado la seroconversión, observando que 45 respondieron a la vacuna y 8 no (ver flujograma, fig.6).

Por tanto, en nuestro pool de pacientes del Hospital Universitario Donostia la tasa de respuesta a la vacuna fue del 85% (IC95% 73-92).

Tabla 5: Características de los pacientes del HUD susceptibles de ser vacunados.

EDAD	39+/-11.62 años				
SEXO	Hombres	Mujeres	Transexuales		
	74	36	2		
ORIGEN	Europa	África	América latina		
	56	8	48		
VÍA DE TRANSMISION	HSH	Hetero	UDVP	Vertical	Otros
	53	48	4	1	6
TRASLADO	Si		No		
	59		53		
SIDA	Si	No	N/S		
	17	84	11		
CD4 AL DIAGNOSTICO <i>Media</i>	413 +/- 273 células/mm ³				
CV AL DIAGNOSTICO <i>Mediana</i>	18.000 copias/ml				

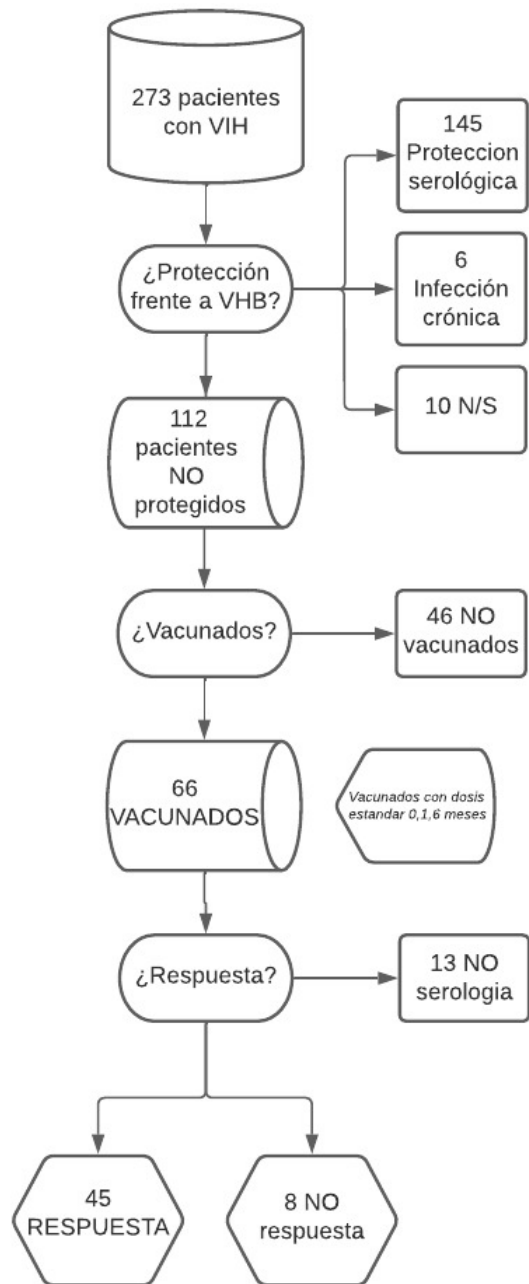


Fig. 6: Flujograma de los pacientes del Hospital Universitario Donostia.

4.3.2.2. Análisis de datos; estudio inferencial

A) Vacunados vs No vacunados

La tabla 5 resume las características y diferencias entre pacientes vacunados y no vacunados.

Tabla 5: Características de los pacientes vacunados y no vacunados y su significación estadística.

VARIABLE	VACUNADOS (n=66)	NO VACUNADOS (n=46)	p
SEXO			0.225
Hombres	45 (68,2%)	29 (63%)	
Mujeres	21 (31,8%)	15 (32,6%)	
Transexuales	0	2 (4.3%)	
EDAD	36,8 +/-11.1 años	42.2+/-11.7 años	0.016
ORIGEN EUROPEO	31 (47%)	25 (54,3%)	0.442
MECANISMO TRANSMISIÓN			0.101
Hombre sexo con hombres	37 (56,1%)	16 (34,8%)	
Heterosexual	25 (37,9%)	23 (50%)	
UDVP	1 (1,5%)	3 (6,5%)	
Transmisión vertical	1 (1.5%)	0	
Desconocido	2 (3%)	4 (8.7%)	
TRASLADOS DE OTRO CENTRO	36 (54,5%)	23 (50%)	0.636
CV AL DIAGNÓSTICO			0.654
<50 copias/ml	24 (36.4%)	15 (32.6%)	
50-999 copias/ml	2 (3%)	3 (6.5%)	
>1000 copias/ml	40 (60.6%)	28 (60.9%)	
CD4+ AL DIAGNÓSTICO (media+/-SD)	465 +/-261 células/mm ³	340+/-275 células/mm ³	0.017
SIDA	5 (7.6%)	16 (34.8%)	<0.001

B) Respondedores vs No respondedores

La tabla 6 resume las características y diferencias entre pacientes respondedores y no respondedores.

Tabla 6: Características de los pacientes respondedores y no respondedores y su significación estadística.

VARIABLE	RESPUESTA SEROLÓGICA (N=45)	SIN RESPUESTA SEROLÓGICA (N=8)	p
SEXO Hombres Mujeres Transexuales	31 (68,9%) 14 (31,1%) 0	5 (62,5%) 3 (37,5%)	0,721
EDAD	34,9 +/- 10,8 años	43,4 +/-13,1 años	0,053
ORIGEN EUROPEO	24 (53,3%)	4 (50%)	0,862
MECANISMO TRANSMISIÓN Hombre sexo con hombres Heterosexual UDVP Transmisión vertical	27 (60%) 17 (37,8%) 0 1 (2,2%)	4 (50%) 4 (50%)	0,760
CV AL DIAGNÓSTICO <50 copias/ml 50-999 copias/ml >1000 copias/ml	15 (33,3%) 0 30 (66,7%)	2 (25%) 0 6 (75%)	0,642
CV PREVACUNA <50 copias/ml 50-999 copias/ml >1000 copias/ml	29 (64,4%) 3 (6,7%) 13 (28,9%)	6 (75%) 1 (12,5%) 1 (12,5%)	0,574
CD4+ AL DIAGNÓSTICO (media+/-SD)	467 +/-248 células/mm ³	359 +/-253 células/mm ³	0,260
CD4+ PREVACUNA (media+/-SD)	594+/-262 células/mm ³	448 +/-211 células/mm ³	0,142
SIDA	4 (8,9%)	0	0,380
VACUNACIÓN PRIMEROS 6 MESES	17 (37,8%)	3 (37,5%)	0,988

5. DISCUSIÓN

En los diferentes estudios se han observado diferencias en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B en los pacientes infectados por VIH respecto a población general [4,6,7]. En la mayoría de casos se ha demostrado que ello está en relación a la heterogeneidad en la población de pacientes infectados por VIH. En el grupo de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana encontramos tanto pacientes prácticamente inmunocompetentes (LT CD4+ >500 células/mm³) de las que es esperable que respondan a la vacuna del VHB de similar manera. Pero también encontramos pacientes levemente inmunodeprimidos (LT CD4+ entre 350-500 células/mm³), otros más inmunodeprimidos (LT CD4+ entre 200-350 células/mm³) y otros gravemente inmunodeprimidos (LT CD4+ <200 células/mm³). Esto conlleva una diferencia en la respuesta dentro de este tipo de población y diferencias en la eficacia frente a población sana. Debido a esto, diversos estudios reflejan que la dosis y la posología indicada para la población general podría no ser suficiente en casos especiales, como lo son las personas infectadas por VIH. Probablemente por ello, en la revisión realizada, hemos constatado una llamativa heterogeneidad en las recomendaciones internacionales y de las sociedades científicas frente la posología de la vacuna del VHB y la dosis a recomendar para optimizar su eficacia.

Algunos organismos internacionales y nacionales, como la *British HIV Association* o el propio *Ministerio de Sanidad* del Gobierno de España, hoy por hoy abogan por el uso de 4 dosis de doble carga. Otras grandes sociedades científicas centradas en el estudio de enfermedades infecciosas o del propio VIH, como la *IDSA* y el *GeSIDA*, recomiendan aumentar la dosis a inocular al doble del estándar, pero, mantienen la cantidad de dosis a 3. Finalmente, una de gran relevancia internacional, como el *CDC*; u *Osakidetza*, el que corresponde a nuestro territorio y compete a los pacientes de nuestra zona, aunque pongan en duda la eficacia de la pauta usual de 3 dosis estándar siguen sin proponer un cambio de pauta frente a este tipo de pacientes, manteniendo su recomendación en 3 dosis de 20 µg.

En nuestra búsqueda bibliográfica, además de las recomendaciones de los diferentes organismos y sociedades científicas, hemos encontrado dos metaanálisis y un ensayo clínico que comparan la eficacia de diferentes pautas de la vacuna del VHB en pacientes adultos infectados por VIH.

El primero [21], el cual incluye solamente ensayos clínicos aleatorizados, demuestra que hay una diferencia significativa entre las dosis dobles frente a la estándar en términos de seroconversión (OR 1.99; IC95% 1.64-2.41). Respecto a los estudios que evaluaron la respuesta de los pacientes entre 4 y 8 semanas después de finalizar la pauta vacunal, concluyen que la nueva pauta conlleva un aumento en la cantidad de pacientes que responden serológicamente. En los estudios que evaluaron la respuesta más allá del año desde la última dosis los resultados todavía son más optimistas frente a la eficacia de la dosis doble, aunque la heterogeneidad entre los estudios aumente. En estos grupos, el OR fue de 1.76 (IC95% 1.39-2.29) y de 2.28 (IC95% 1.73-3.01) respectivamente.

En el segundo [22], el cual incluye ensayos clínicos aleatorizados y estudios prospectivos, además de estudiar la eficacia de la doble dosis frente la estándar, estratifica los datos de la respuesta serológica en función de otros factores. Entre estos factores se encuentran la posología y el número de dosis, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta en los grupos con una pauta de 4 dosis frente a la estándar, compuesta por 3. De hecho, la tasa de respuesta fue de 75,2% vs 65,5% para doble dosis y dosis estándar respectivamente; y de 89,7% para los pacientes que recibieron cuatro dosis vs 63,3% para los que recibieron tres, respectivamente. Es de destacar en este metaanálisis que la mayoría de los pacientes estaban en tratamiento antirretroviral

Ambos metaanálisis, que aunque no sean excesivamente grandes (compuestos por 27 estudios en total) abarcan todos los estudios sobre el tema hasta abril de 2021, coinciden en concluir que la eficacia de la vacuna en VHB en pacientes infectados con VIH es superior en pauta vacunal de 4 dosis dobles.

Posteriormente a la publicación de estos dos metaanálisis, ha visto la luz un ensayo clínico [23] realizado en dos centros de control de enfermedades en China que aunque numéricamente hubo diferencias entre la dosis alta y la estándar (90 vs 84% para titulación >10 UI/ml y 75 vs 66% para titulación >100 UI/ml), no fueron estadísticamente significativas. Entre las conclusiones que proponen, hay dos de interés. Una es que nos encontramos con una gran caída en la tasa de respuesta a partir del 7 mes desde la primera dosis, bajando la cantidad de respondedores a la mitad. La otra es que la característica más determinante a la hora de predecir la tasa de respuesta en los pacientes infectados con VIH, por lo menos en este estudio, fueron los niveles de linfocitos T CD4+ antes de iniciar la pauta de vacunación.

Tanto con los resultados del segundo metaanálisis como durante nuestra búsqueda de información, hemos encontrado una clara correlación entre el nivel de linfocitos T CD4+ de los pacientes y su respuesta al tratamiento profiláctico. Respecto a la bibliografía, el límite más relevante a nivel de respuesta inmunológica parecen ser las 500 células/mm³, aunque algunos organismos sitúan este dintel en las 350 células/mm³. Esto nos lleva a pensar que para optimizar la eficacia de la profilaxis esta debería de indicarse una vez iniciado el tratamiento antirretroviral (TAR) y viendo un conteo de linfocitos CD4+ superiores a ese nivel de corte estipulado; siendo mejor cuanto mayor sea el conteo, pero sin demorar de forma innecesaria la inmunización, especialmente en pacientes con prácticas con riesgo elevado de adquisición de VHB (UDVP, HSH, relaciones sexuales de riesgo...).

La indicación para iniciar el TAR es tan pronto como se haga el diagnóstico en todos los pacientes con infección por el VIH-1, con o sin sintomatología, y con independencia del número de linfocitos T CD4+ [24]. Por tanto, la cantidad de pacientes con VIH y cantidades de CD4+ buenas para la optimización de la vacuna del VHB son mayores que hace años, demorando lo menos posible el intervalo entre diagnóstico de la infección por VIH y la vacunación frente al VHB. Del estudio realizado con nuestros pacientes en el HUD, el primer aspecto a destacar es la tasa de respuesta conseguida. A pesar de que se han seguido las recomendaciones de inmunización de la guía de vacunación de Osakidetza, más restrictivas en número de dosis y dosis que las más aceptadas, la tasa de respuesta a la vacuna ha sido del 85% (IC95% 73-92)

Esta tasa de respuesta es parecida a la descrita en el apartado 1.2 del trabajo, en el que describimos la seroprotección de la población general española, observando que la tasa de respuesta, con la misma pauta de vacunación de 3 dosis de 20 µg los meses 0, 1 y 6 entre las personas inmunocompetentes y los pacientes infectados con VIH de nuestro hospital, no difiere.

Respecto al análisis estadístico de nuestra cohorte de pacientes del HUD, en el estudio inferencial realizado no ha habido diferencias estadísticamente significativas (sólo la edad ha estado a punto de alcanzar la significación, al igual que ocurre en población general) entre respondedores y no respondedores. Ello puede obedecer a dos factores: el número pequeño de pacientes y/o cierto sesgo (aunque haya algunas diferencias en situación inmunológica) al no incluir en la vacunación a pacientes gravemente inmunodeprimidos y/o con sida.

Al comparar las características de los pacientes vacunados frente a los no vacunados, hay diferencias significativas en la edad, CD4+ en el momento del diagnóstico y diagnóstico de SIDA. En nuestro estudio estadístico hemos evidenciado que los pacientes más jóvenes y con mayores niveles de linfocitos T CD4 + al diagnóstico han sido más vacunados frente a aquellos más mayores y con peor estado inmunológico. Esto puede deberse a que se les ha prestado más atención a los pacientes con mejor estado inmune para decidir darles la inmunoprofilaxis de la hepatitis B, optimizando así la vacunación. Esto probablemente es debido al conocimiento por parte de los clínicos de una peor respuesta en pacientes inmunodeprimidos por lo que, en aquellos casos que entienden pueden diferirse (en el sentido de un riesgo más limitado de adquisición de VHB) prefieren esperar a una progresiva mejora inmunológica tras la instauración del tratamiento antirretroviral. Asimismo, en algunos pacientes que llegan gravemente inmunodeprimidos o con sida, se priorizan otro tipo de actividades (tratamiento de infecciones oportunistas, profilaxis de las mismas,..) que en ese momento añaden más valor en el cuidado del paciente.

Aunque, como hemos comentado, nuestra tasa de respondedores ha sido alta con la pauta de dosis estándar y tres dosis, no hemos de olvidar que no hemos inmunizado al 40% de los pacientes, que son en general los que están más inmunodeprimidos y son más mayores. El motivo ha sido la poca confianza en la respuesta precisamente por su inmunosupresión. Por tanto no podemos descartar que los buenos resultados de la utilización de la pauta estándar estén relacionadas con un cierto sesgo de selección y no podemos obviar que los metaanálisis realizados, especialmente el segundo que incluye pacientes en tratamiento antirretroviral, muy parecidos a los que atendemos ahora, observan una mayor eficacia en pautas con doble dosis y cuatro dosis, por lo que es probable que, en un futuro próximo, debieran implementarse en práctica clínica.

6. CONCLUSIONES

1. La tasa de respuesta vacunal es menor en pacientes infectados por el VIH que en la población general.
2. Las sociedades y organismos internacionales son dispares frente a sus recomendaciones vacunales frente al virus de la hepatitis B en pacientes con VIH, se desconoce la mejor estrategia.
3. En pacientes no gravemente inmunodeprimidos estrategias parecidas a la población general pueden ser suficientes para asegurar su protección.
4. En pacientes más inmunodeprimidos, que por su alto riesgo de adquisición de infección y desarrollo posterior de complicaciones, estrategias más agresivas y/o esperar a que mejore su situación inmunológica pueden ser estrategias a valorar.
5. Nuestros pacientes han tenido una tasa de respuesta equiparable a la de la población general, sin que se pueda descartar un cierto sesgo de selección. De hecho, los pacientes más jóvenes y con mayores números de linfocitos T CD4+ al diagnóstico (que son precisamente factores relacionados con una mejor respuesta en la mayoría de estudios) han sido más susceptibles de ser vacunados, quizás por su mayor capacidad de respuesta y mejor situación inmunológica se les ha realizado un trabajo de inmunoprofilaxis más intenso y precoz.
6. En nuestro hospital, los pacientes no han demostrado diferencias significativas a la hora de evaluar las diferencias entre los respondedores y no respondedores a la vacuna del virus de la hepatitis B, probablemente por el escaso tamaño muestral.
7. La revisión bibliográfica realizada, y especialmente los dos metaanálisis, sugieren la pertinencia de revisar las actuales recomendaciones de Osakidetza, valorando adoptar la pauta doble y 4 dosis, al menos para los pacientes más inmunodeprimidos.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Hepatitis B. Who.int. [Internet] Consultado el 11 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. La infección por el VIH y la hepatitis B. Nih.gov. [Internet] Consultado el 13 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/la-infeccion-por-el-vih-y-la-hepatitis-b>
3. Leon-Bratti MP. Coinfección de hepatitis B e infección por VIH. Scielo. División de Inmunología, Servicio de Medicina Interna, Hospital México. AMC, vol 50, (Supl. 3) 2008. Consultado el 13 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v50s3/art24v50s3.pdf>
4. 2º ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA EN ESPAÑA SEPTIEMBRE 2020. Gob.es. Consultado el 11 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/EstudioSeroprevalencia_EnfermedadesInmunoprevenibles.pdf
5. Euskadi.eus - Eusko Jaurlaritzaren informazioa, tramiteak eta zerbitzuak [Internet]. Calendario vacunal infantil de Euskadi 2022. Consultado el 5 de diciembre de 2022. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/salud_infancia_vacunacion/es_def/adjuntos/cal-bolsillo-inf-2022.pdf
6. FitzSimmons D, Hendrickx G, Vorsters A. Hepatitis B vaccination: a completed schedule enough to control HBV lifelong? Vaccine 2013; 31: 584-590.
7. Ramírez CA, Fernández DG, Valderrama SL, Gómez CH, Támara JR, Álvarez CA. Hepatitis B vaccine in patients with human immunodeficiency virus infection. Rev Chilena Infectol. 2009;26(1):26-33. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000100004>
8. Rock C, de Barra E, Sadlier C, Kelly S, Dowling C, McNally C, et al. Impact of a new vaccine clinic on hepatitis B vaccine completion and immunological response rates in an HIV-positive cohort. J Infect Public Health. 2013;6(3):173-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.11.001
9. Kalinowska-Nowak A, Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Mach T. Efficacy of vaccination against hepatitis B in adult with HIV infection. Przegl Epidemiol 61: 339-347. PubMed: 17956052.
10. Prevention of hepatitis B virus infection in adults with HIV. Uptodate.com. [Internet] Consultado el 9 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-hepatitis-b-virus-infection-in-adults-with-hiv?search=hbv%20vaccine%20in%20HIV%20patients&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

11. Wilkins E, Nelson M, Agarwal K, Awoyemi D, Barnes E, Bhagani S, et al. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013: BHIVA guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. HIV Med [Internet]. 2013;14 Suppl 4:1–71. Consultado el 20 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.bhiva.org/file/tFpLQJTaUGfck/hiv_v14_is4_New.pdf
12. BHIVA. Current guidelines. [Internet]. Consultado el 5 de diciembre de 2022. Disponible en: <https://www.bhiva.org/guidelines>
13. Limia A, Navarro JA, Jesús J, Urbiztondo LC, Borrás E, Armona JM , et al. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ministerio de Sanidad. Gob.es. [Internet] Consultado el 20 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
14. Manual de vacunaciones. Euskadi.eus. [Internet] Consultado el 20 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/00-MANUAL-VACUNACIONES-2020.pdf
15. Thompson MA, Horberg MA, Agwu AL, Colasanti JA, Jain MK, Short WR, et al. (2021). Primary care guidance for persons with human immunodeficiency virus: 2020 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 73(11), e3572–e3605. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1391>
16. Crespo M, Von Wichmann MA, Berenguer J, Carmena J, Castro MA, González J, et al. MANEJO DE LAS HEPATITIS VIRALES EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH. Gesida-seimc.org. [Internet] Consultado el 20 de noviembre de 2022. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2015-Manejo_Hepatitis_Virales.pdf
17. MANEJO COMPARTIDO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH ENTRE ATENCIÓN PRIMARIA Y HOSPITALARIA. Gesida-seimc.org. [Internet] Consultado el 20 de noviembre de 2022. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/02/manejo-compartido-del-paciente-con-infeccion-por-vih.pdf>
18. Eacsociety.org. Consultado el 24 de noviembre de 2022. Disponible en: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf
19. Adult immunization schedule.. Cdc.gov. [Internet] .Consultado el 17 de noviembre 2022. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fadult.html

20. Hepatitis B virus infection. (s/f). Hiv.gov. Recuperado el 14 de abril de 2023, de <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/hepatitis-b-0?view=full>
21. Lee JH, Hong S, Im JH, Lee J-S, Beak JH, Kwon HJ. Systematic review and meta-analysis of immune response of double dose of hepatitis B vaccination in HIV-infected patients, Vaccine, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.022>
22. Tian Y, Hua W, Wu Y, Zhang T, Wang W, Wu H, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccine among people living with HIV: A meta-analysis. Front Immunol [Internet]. 2021;12:745541. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.745541>
23. Feng Y, Yao T, Chang Y, Gao L, Shao Z, Dong S, et al. Immunogenicity and persistence of high-dose recombinant hepatitis B vaccine in adults infected with human immunodeficiency virus in China: A randomized, double-blind, parallel controlled trial. Vaccine [Internet]. 2021;39(27):3582-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.044>
24. Enero A. DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA [Internet]. Gesida-seimc.org. Consultado el 1 de febrero de 2023. Disponible en: <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/01/GuiaGeSIDAPlanNacionalSobreElSidaRespectoAlTratamientoAntirretroviralEnAdultosInfectadosPorElVirusDeLaInmunodeficienciaHumanaActualizacionEnero2022.pdf>