

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS B EN PACIENTES VIH:TASA DE RESPUESTA Y FACTORES ASOCIADOS

TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

ALEJANDRO GARCÍA RODRÍGUEZ

TUTORA: CRISTINA HERNÁN GARCÍA

Valladolid, Junio 2016

Índice

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
3. Objetivos	5
4. Material y Métodos	5
4.1 Diseño del estudio y población.	5
4.2 Variables recogidas	6
4.3 Estudio de variables y resultados	7
4.4 Determinaciones de laboratorio	7
4.5 Análisis estadístico	7
4.6 Aspectos Éticos	8
5. Resultados	8
5.1 Análisis descriptivo de la muestra.....	8
5.2 Análisis analítico de la muestra	11
6. Discusión	13
7. Conclusiones.....	16
8. Bibliografía.....	17

1. Resumen.

Antecedentes: La hepatitis B (HB) y el VIH son dos grandes problemas de salud mundial. La co-infección es algo común y que empeora el pronóstico de los pacientes. La prevención a través de la vacunación de la hepatitis B es fundamental pero la respuesta protectora de la hepatitis B en enfermos de VIH es menor que en la población general.

Objetivos: Estudiar la tasa de respuesta de la vacuna de la hepatitis B con dosis doble (40 µgramos) en pacientes VIH así como el estudio de los factores que influyen en la vacunación.

Métodos: Se trata de un estudio observacional y analítico de pacientes VIH atendidos en la consulta específica de vacunación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid entre los años 2009 y 2016. La vacunación frente a HB se realizó con vacuna recombinante (rDNA) dosis doble (40microgramos), intramuscular y pauta normal (0-1-6 meses). Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio para analizar su influencia en la seroconversión. La respuesta protectora a la HB se determinó por una cantidad de anticuerpos anti-HBs >10 UI/ml y la respuesta adecuada cuando alcanzan un nivel >100 UI/ml entre 1-3 meses después de la vacunación.

Resultados: El estudio se hizo sobre 85 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Obteniéndose una respuesta positiva protectora de 82,40% con un solo ciclo de vacunación mejorando esta respuesta con un segundo ciclo en un 4,7% obteniendo una respuesta global de 87,10%. La respuesta adecuada global fue de 67,10%. Tras el análisis bivariado el no consumo de alcohol se determinó como factor asociado a una mejor respuesta protectora a la vacunación frente a HB. En el análisis multivariante no se encontró ninguna variable predictora de la respuesta vacunal.

Conclusiones: La respuesta vacunal protectora que se obtuvo fue mucho mayor que la de la literatura revisada, siendo además muy superior a la que se obtiene con una dosis simple (20 µgr) y similar a los datos de la población

general. Se puede concluir que es recomendable extender la vacunación a todos los enfermos de VIH con dosis doble (40µgr) para obtener una mayor tasa de respuesta y mayor nivel de anticuerpo anti-HBs.

2. Introducción

La hepatitis B (HBV) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son dos de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 240 millones de personas en todo el mundo están infectados de forma crónica de hepatitis B y aproximadamente 780000 mueren cada año por complicaciones relacionadas con el virus (1, 2). Del mismo modo al final de 2013 más de 33 millones de personas de todas las edades tenían VIH. (3)

La co-infección por VHB y VIH es algo común, aproximadamente un 10% de los 33 millones de pacientes con VIH tienen hepatitis B crónica (2, 6,7). Ambos virus comparten formas de transmisión y riesgo. El virus de la hepatitis B es muy contagioso y se transmite por contacto con sangre u otros fluidos orgánicos. Así los modos de transmisión más comunes son de madre a hijo y mediante prácticas peligrosas como las relaciones sexuales. (10). Aunque en España se ha vivido una situación excepcional donde la vía parenteral ha sido la vía de transmisión dominante debido el elevado número de adictos a drogas por vía parenteral. (19,20).

Su asociación altera la historia natural de las enfermedades con un curso más agresivo. Presentan una mayor velocidad de desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma, una menor recuperación de CD4 y en conclusión un aumento de la morbilidad y la mortalidad (2, 6, 7,8). Por todo esto se recomienda la vacunación de todos los pacientes VIH con marcadores de hepatitis B negativos. (4, 5,9).

La vacuna de la hepatitis B surge en 1982. En la actualidad se dispone de dos tipos de vacunas, recombinantes o derivadas del plasma. No hay diferencias en torno a eficacia y seguridad entre las dos. Ambas se basan en la inyección de

antígeno HBs purificado. Existen dos tipos de vacuna, una vacuna 20 microgramos de antígeno y una vacuna con dosis doble de 40 microgramos. La inmunogenicidad de la vacunación se mide con el nivel de Anticuerpo anti-HBs que se produce. Según la OMS, se considera que una cantidad de 10 UI por ml de anticuerpo a los tres meses de la vacunación indica una respuesta positiva con protección inmediata y a largo plazo (10,18). En la actualidad las sociedades científicas definen que una respuesta de anticuerpo superior a 100 UI/ml se considera una respuesta adecuada (21,22). Este control no es necesario que se realice en todo el mundo, solo en determinados grupos como los inmunodeprimidos, ya que en muchas ocasiones requiere una nueva pauta de vacuna o alguna dosis extra. Una vez alcanzada la inmunidad se considera que dura al menos 15 años aunque algunos estudios hablan de protección de por vida. La vacuna en la actualidad está incluida en el calendario de vacunación y se administra a todos los recién nacidos. La pauta de vacunaciones es muy variable. Como norma general en recién nacidos se aplica una pauta con dosis a los 0, 2 y 6 meses. En adultos la pauta normal es 0,1 y 6 meses pero también existe, para determinados casos, una pauta acelerada (0, 1,2 y 12 meses). (10,18)

Según los estudios (9,24-28), el problema surge en que los pacientes VIH tienen una respuesta mucho menor a la vacunación, entre 17-52% respecto a la respuesta en la población general que se aproxima a un 90% (9,29). Varios estudios han demostrado que la modificación de la pauta de vacunación usando una dosis doble o ampliando la pauta podría mejorar la tasa de respuesta (8,9). Además otros factores como el nivel de CD4, carga viral, tratamiento antirretroviral u otras comorbilidades como alcoholismo, tabaco o diabetes, entre otras, pueden influir en la efectividad. (2,4) Sin embargo, los factores que influyen en la respuesta a la vacunación no están del todo claros. También está siendo estudiado las diferencias que existe entre una pauta de vacunación con dosis simple o con dosis doble que no están del todo claras. Por tanto, en la actualidad se desconoce que causa la variabilidad en la tasa de respuesta y en el nivel de anticuerpos protectores obtenidos, así como los diferentes factores que pueden influir en la seroconversión.

3. Objetivos

El objetivo principal es conocer la tasa de respuesta a la vacunación de la hepatitis B con dosis doble (40 µgr) y con una pauta normal (0-1-6 meses) en pacientes VIH vacunados en el servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico de Valladolid.

El objetivo secundario es el análisis de los diferentes factores asociados que puedan influir en la respuesta a la vacunación.

4. Material y Métodos

4.1 Diseño del estudio y población.

Se trata de un estudio observacional y analítico de los pacientes VIH atendidos en la consulta específica de vacunación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyeron pacientes VIH mayores de 18 años remitidos desde el Servicio de Infecciosas para completar su calendario vacunal en el periodo comprendido desde octubre del 2009 y febrero del 2016, mediante un muestreo sistemático. Los datos se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria, tanto del Servicio de preventiva como del Servicio de Infecciosas.

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

- Diagnosticados de VIH.
- Que hayan sido sometidos a algún tipo de ciclo de vacunación, ya sea un ciclo completo o dos ciclos.
- Que presenten un control de anticuerpos anti-HBs anterior a la vacunación con resultado negativo.
- Que presenten un control de anticuerpos anti-HBs posterior a la vacunación (entre 1 y 3 meses).

Criterios de exclusión: Pacientes con VHB pasada o ya vacunados que se le haya administrado solo un booster de vacuna.

Todos los pacientes fueron vacunados frente a la hepatitis B con vacuna recombinante (rDNA) a dosis doble (40 microgramos) intramuscular con una pauta normal 0-1-6 meses. Los pacientes que fueron no respondedores (AcHBs<10 UI/ml) en un primer ciclo de vacunación, se les administró con un segundo ciclo de vacunación.

A todos los pacientes se les realizó un control de Ac HBs entre 1 y 3 meses posteriores a la vacunación.

4.2 Variables recogidas

Las variables recogidas han sido:

A) Datos sociodemográficos: edad, sexo.

B) Hábitos Tóxicos: habito tabáquico, habito alcohólico, consumo de drogas.

C) Comorbilidades: presencia de diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hepatitis C y Hepatitis B pasada.

D) VIH: fecha diagnostico de VIH, vía de exposición, categoría clínica de VIH, tratamiento VIH, tipo de tratamiento VIH, nivel de CD4, nivel de carga viral.

E) Vacunación: Fecha vacunación, numero de ciclos y pauta de vacunación, nivel de anticuerpo anti-HBs pre vacunación y post vacunación.

4.3 Estudio de variables y resultados

Se considera como variable dependiente la respuesta protectora a la vacunación determinada por un nivel de anticuerpo mayor de 10UI/ml (10,18). Se considera respuesta adecuada al nivel de anticuerpo anti-HBs por encima de 100 (21,22).

Para este trabajo se han dividido a los pacientes en diferentes categorías

a) Categorías clínicas VIH (23).

- **Categoría A:** Infección aguda asintomática.
- **Categoría B:** Infección sintomática no A no C o enfermedades cuyo manejo se ve complicado por la presencia de infección VIH.
- **Categoría C:** Procesos incluidos en la definición de SIDA.

b) Clasificación en función nivel CD4 (23)

- **Categoría 1:** nivel CD4 mayor de 500 células/mm³, evidencia de no inmunosupresión
- **Categoría 2:** nivel de CD4 entre 200-499 células/mm³, inmunosupresión moderada
- **Categoría 3:** nivel de CD4 menor de 200 células/mm³, inmunosupresión severa

4.4 Determinaciones de laboratorio

CD4 carga viral, Anticuerpos anti-HBs, AcHBc, AgHBs, VHC.

4.5 Análisis estadístico

En el análisis descriptivo, se calcularon medias y desviaciones típicas o medianas y rangos para las variables cuantitativas. Para variables categóricas

se aportó n y porcentaje. En el análisis bivariante se utilizó la prueba de Chi-Cuadrado para la búsqueda de asociación entre variables categóricas y la prueba T-Student para variables categóricas con variables continuas. Se realizó una regresión logística binaria para buscar variables predictoras de la respuesta adecuada a la vacunación. Se consideró nivel de significación estadística $p < 0.05$.

La base de datos fue aportada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El análisis estadístico descriptivo e inferencial fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 23 (SPSS Software Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

4.6 Aspectos Éticos

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

5. Resultados

5.1 Análisis descriptivo de la muestra

Se analizaron 112 pacientes de los que 27 no se incluyeron en el análisis por presentar algún criterio de exclusión, por lo que nuestro tamaño muestral final fue de 85 pacientes. De ellos, 76,5% son hombres y 23,5% mujeres. La media de edad de la muestra es de 44,7 años (DS: 8,24)

Fueron recogidas las principales enfermedades y hábitos tóxicos asociados al VIH y hepatitis B. Un 22,4% son ex adictos a drogas por vía parenteral. Un 8,2% eran consumidores habituales de alcohol. Un 47,1%

fumadores activos, un 48,2% nunca ha fumado y un 4,7% se define como ex fumadores. La prevalencia de hepatitis C fue de 23,5%, de Diabetes Melitus un 8,2% y ningún paciente presentaba insuficiencia renal crónica (IRC) en el momento de la vacunación.

En relación a la vía de transmisión del VIH, un 21,2% está relacionado con el consumo de drogas por vía parenteral, un 23,5% por relaciones de riesgo heterosexuales y un 12,9% por relaciones homosexuales. Destaca en este apartado que en el 42,4% de los pacientes se desconoce la vía de transmisión.

La mayoría de los pacientes (94,1%) tenían tratamiento para el VIH. El 63,5% estaban tratados con varios fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa, un 15,3% además llevaba asociado un inhibidores de la proteasa y el resto 15,3% combinaciones de múltiples fármacos.

La clasificación de los pacientes en función de la categoría clínica del VIH fue: Categoría A: 54 pacientes (63,5%), Categoría B: 11 pacientes (12,9%), Categoría C: 20 pacientes (23,5%).

Los niveles analíticos recogidos sobre el VIH son principalmente el nivel de CD4 y la carga viral en el momento de la vacunación. El nivel CD4 se clasificó en tres categorías: Categoría 1: 63 pacientes (74,1%), Categoría 2: 20 pacientes (23,5%), Categoría 3: 2 (2,4%). La mediana de CD4 de la muestra es de 660 cel./mm (460 cel./mm-1003,5 cel./mm).

Respecto a los niveles de carga viral, 2 pacientes (2,4%) presentaban más de 10.000 copias/ml, en 8 pacientes (9,4%) los valores se encontraron entre 51-9999 copias/ml y 75 pacientes (88,2%) tienen carga viral no detectable.

Sobre la vacunación de la hepatitis B, la media de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis de la vacuna es de 11,41 años (DS: 7,6). El 91,8% (78 pacientes) recibieron un solo ciclo de vacunación y 7 pacientes (8,2%) recibieron dos ciclos completos. Todos fueron vacunados con pauta normal 0-1-6 meses.

La respuesta vacunal global (incluyendo pacientes que recibieron 1 o ciclos), fue positiva (anticuerpo anti-HBs mayor o igual 10 IU/ml) en 74

pacientes (87,1%). Un 67,1% obtuvieron una respuesta adecuada (anticuerpo mayor de 100 UI/ml).

Se alcanzó una respuesta protectora con un solo ciclo de vacunación a dosis doble en el 82,4%. Con un segundo ciclo de vacuna se mejoró la respuesta protectora en un 4,7%. En la respuesta adecuada la tasa con un ciclo fue de 64,8% mejorando con un segundo ciclo un 2,3%. (Figura 1)

La mediana de Anticuerpo anti-HBs alcanzada por todos los pacientes de la muestra fue de 379,1 UI/ml (55,4 UI/ml-1000 UI/ml)

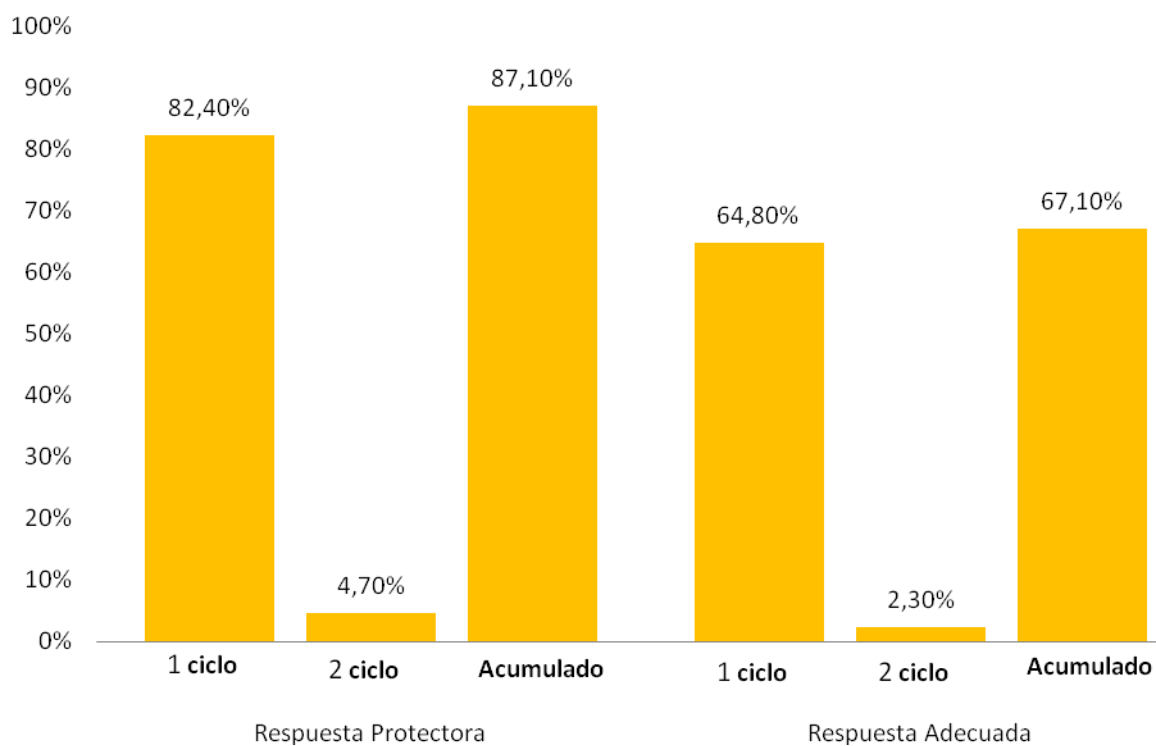


Figura1: Desglose respuesta en función de número de ciclos

5.2 Análisis analítico de la muestra

En este trabajo se ha realizado un análisis de los diferentes factores que que pueden influir en la respuesta protectora a la vacunación de HB en VIH (ver tabla 1). Se compararon individuos con una respuesta serológica protectora con individuos con respuesta no protectora respecto a una serie de variables clínicas, demográficas y de laboratorio.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en relación al consumo de alcohol y vía de transmisión del VIH. Se obtuvo una mejor respuesta protectora en aquellos que se definían como no bebedores.

En relación a la categoría clínica del VIH, se observa una mejor respuesta a menor categoría clínica (categoría A: 60,8% vs categoría C: 24,3%), diferencias estadísticamente no significativas. Todos los pacientes sin tratamiento para el VIH obtuvieron respuesta positiva. Los pacientes con menores niveles de CD4 tuvieron menor tasa de respuesta frente a los pacientes con mayores cifras, al contrario que los pacientes con menor carga viral que obtuvieron mejor respuesta, siendo ambas no estadísticamente significativas.

		RESPUESTA VACUNAL		p VALOR
		NEGATIVO AcHBs<10 mIU/ml n=11	POSITIVO AcHBs>10 mIU/ml n=74	
Sexo	HOMBRE	11 (100%)	54 (73%)	0,06 NS
	MUJER	0 (0%)	20 (27%)	
Diabetes	NO	9 (81,8%)	69 (93,2%)	0,223 NS
	SI	2 (18,2%)	5 (6,8%)	
Fumador	NO	6 (54,5%)	35 (47,3%)	0,703 NS
	SI	5 (45,5%)	35 (47,3%)	
	Ex-fumador	0 (0%)	4 (5,4%)	
Consumo alcohol	NO	8 (72,7%)	70 (94,6%)	0,043
	SI	3 (27,3%)	4 (5,4%)	
Ex-ADVP	NO	8 (72,7%)	58 (78,4%)	0,675 NS
	SI	3 (27,3%)	16 (21,6%)	
Hepatitis C	NO	7 (63,3%)	58 (78,4%)	0,282 NS
	SI	4 (36,4%)	16 (21,6%)	
Via Exposición	HOMOSEXUAL	1 (9,1%)	10 (13,5%)	0,032
	HETEROSEXUAL	6 (54,5%)	14 (18,9%)	
	DVP	3 (27,3%)	15 (20,3%)	
	NO CONOCIDO	1 (9,1%)	35 (47,3%)	
Categoria Clínica	A	9 (81,8%)	45 (60,8%)	0,293 NS
	B	0 (0%)	11 (14,9%)	
	C	2 (18,2%)	18 (24,3%)	
Tratamiento VIH	NO	0 (0%)	5 (6,8%)	0,374 NS
	SI	11 (100%)	69 (93,2%)	
Nivel de CD4	< 199 cel./mm	0 (0%)	2 (2,7%)	0,171 NS
	200-499 cel./mm	5 (45,5%)	15 (20,3%)	
	> 500 cel./mm	6 (54,5%)	57 (77%)	
Carga Viral	0-50 copias/ml	10 (90,9%)	65 (87,8%)	0,857 NS
	51-9999 copias/ml	1 (9,1%)	7 (9,5%)	
	> 10000 copias/ml	0 (0%)	2 (2,7%)	
Edad	Media	45	44,66	0,9 NS
Años hasta vacunación	Media	11,91	11,34	0,818 NS

Tabla 1: Análisis bivariado de factores predictores de respuesta inmunología Ac>10 UI/ml

La OR no ajustada del alcohol fue de 0,152 (0.921-0.075). En el análisis multivariante no se encontró ninguna variable predictora de la respuesta vacunal (ver tabla 2).

VARIABLES	OR No Ajustada (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Edad	0,095 (0,921-0,075)	0,998 (0,922-1,080)
CD4	1,001 (0,999-1,003)	1,001 (0,999-1,003)
Carga Viral	1 (1-1)	1,002 (0,992-1,013)
Consumo alcohol	0,152 (0,029-0,806)	0,182(0,03-1,073)

Tabla 2: Análisis multivariante de factores predictores de respuesta inmunológica Ac>10 UI/mL

6. Discusión

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis de la respuesta a la vacunación de hepatitis B con dosis doble (40 microgramos) en personas infectadas de VIH. El resultado positivo, (criterio de la OMS título de anticuerpo mayor de 10 UI/ml), fue de un 87,1% (74 pacientes) muy cercano al resultado que se obtiene en la población general (90%) (9,29).

En la literatura revisada encontramos un ensayo clínico, realizado en varios hospitales de Francia, publicado en el 2015, (8) en el que se compara la vacunación con dosis simple (20 microgramos) y dosis doble (40 microgramos) con una respuesta protectora de un 67% y un 74% respectivamente. Otro ensayo clínico (9) dirigido por Odile Launay también realizado en Francia y publicado en el 2011 obtuvo una respuesta para dosis simple del 65% y para dosis doble del 82%. La Universidad Federal de Brasil (11) en 2012 obtuvo una tasa de respuesta positiva de un 83%. Nuestra tasa de respuesta vacunal frente a HB en pacientes VIH es superior a los estudios revisados y sugieren que una dosis doble de vacuna en pacientes VIH estaría altamente recomendada para obtener una mejor respuesta protectora .

Por otro lado, la respuesta adecuada definida con anticuerpo anti-HBs>100 UI/ml, fue de 67,1%. Si comparamos estos resultados con el estudio

de (9) Odile Launay observamos cifras muy inferiores en este último, un 41%. En el otro ensayo clínico (8) la respuesta fue un 26% en el grupo de dosis simple y de un 51% en el grupo de dosis doble. La Universidad federal de Brasil (11) obtiene una respuesta adecuada de un 62%. La superioridad en el nivel de anticuerpos que obtenemos en nuestra muestra sumada a los resultados de la literatura apoya la idea que una dosis doble produce una seroconversión con un mayor nivel de anticuerpos y una respuesta de mayor calidad.

En nuestro estudio el consumo del alcohol se asoció a la respuesta vacunal, siendo aquellos no bebedores los que presentan mejores tasas de respuesta. En la literatura revisada este aspecto es muy variable, muchos estudios no obtienen relación (8,12) y otros ni siquiera lo recogen (9). La otra variable significativa de nuestro estudio ha sido la vía de transmisión del VIH, aunque los resultados deben ser interpretados con precaución debido a que casi el 50% de la muestra desconoce dicha vía.

La edad media de nuestros pacientes, 44,7 años, es ligeramente superior a la de otros estudios con medias de 37 años y 42 años (11,12). No se ha encontrado asociación entre la media de edad de vacunación y la tasa de respuesta en nuestro estudio. La literatura en este aspecto es variada, ensayos clínicos encuentran asociación entre respuesta vacunal y edad cuando la dosis de vacuna es simple (20 microgramos), sin embargo estos mismo ensayos con dosis doble (40 microgramos) no presentan asociación respuesta-edad (9). Por otro lado muchos otros estudios no encuentran ninguna asociación, independientemente de la dosis. (8, 13,15).

La presencia de Diabetes melitus e Insuficiencia renal crónica, se asocia a una menor tasa de seroconversión (14), hecho no observado en nuestra muestra, debido probablemente al bajo tamaño muestral.

En nuestro trabajo tampoco se encuentra asociación entre hábitos tóxicos como el tabaco y el uso de drogas por vía parenteral y la tasa de respuesta vacunal. En estos casos ocurre algo similar al alcohol, no todos los estudios recogen estas variables y muchos de ellos no encuentran tampoco relación con la respuesta protectora a la vacunación (8,9). Respecto al tabaco un estudio de

la Unidad de hepatología de un hospital de Chile (12) sí que encuentra asociación, siendo los fumadores los que responden peor a la vacunación.

El control del VIH tanto en nivel de CD4 como en carga viral ha sido analizado en numerosos estudios. Algunos determinan que un mayor número de CD4 está relacionado con una mejor respuesta a la vacunación(11, 12,16), otros que solo la carga viral indetectable supone una asociación para una respuesta favorable (17) y otros que ambos datos que suponen un buen control inmunológico aumentan las tasa de respuesta (9). En nuestro estudio, ni el nivel de CD4 ni la carga viral influyen en la tasa de respuesta vacunal. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes presentaban cifras altas de CD4 y cifras de carga viral indetectable.

El hecho de que la mayoría de nuestros pacientes VIH presenten un buen estado inmunológico, clínico y buen control terapéutico, podrían influir con tasas de respuesta vacunal más altas.

Sería importante analizar más detenidamente los datos de edad y tiempo de vacunación desde el diagnóstico de VIH y su posible influencia en la respuesta con el objetivo de establecer la vacunación de forma más universal y de manera más precoz en nuestro país, por la alteración importante que supone en su historia natural. En nuestro estudio la media de tiempo que se tarda en vacunar desde el diagnóstico de VIH es superior a los 10 años sin embargo en otro países la media de tiempo es inferior (2,9).

Por último, en nuestro estudio, al igual que en la mayor parte de estudios publicados no encontramos variables predictoras de la respuesta a la vacunación frente a la Hepatitis B en pacientes VIH en el análisis multivariante.

7. Conclusiones

- La respuesta protectora a la vacunación frente a HB con dosis doble (40 µgr) y pauta normal (0-1-6 meses) en nuestra muestra de pacientes VIH es alta (87,10%), superior a los estudios publicados y similar a la población general (90%).
- Tras la vacunación con dosis doble se obtiene un nivel de anticuerpos superior a los estudios revisados, que favorece una respuesta más eficaz y duradera frente a la Hepatitis B, por lo que sería recomendable utilizar dosis doble en la vacunación de los pacientes VIH.
- Tras el análisis bivariado el no consumo de alcohol se determinó como factor asociado a una mejor respuesta protectora a la vacunación frente a HB.
- Tras el análisis multivariante no se encontraron variables predictoras en la tasa de respuesta vacunal frente a HB.

8. Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. Hoja de datos N°204. 2015. Disponible en:
http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204_Jul2014/en/
(Consultado 9/03/2016)
2. Saulo Martins, Andréa do Livramento, Michelle Andrigueti, et al. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(2):181-186
3. Organización Mundial de la Salud. Observatorio Global de la salud. HIV/AIDS. 2016. Disponible en :
<http://www.who.int/gho/hiv/en/>. (Consultado 9/03/2016)
4. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS* 2008; 19:600–4.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatol.* 2006;44:S6-9.
6. Bap-Chau Phung, Philippe Sogni, Odile Launay. Hepatitis b and human immunodeficiency virus co-infection. *Worl j. Gastroenterol.* 2014 December 14, 20(46): 17360-17367.
7. Hsin-Yun, Wabg-Huei Sheng, Mao-SOng Tsai, et al. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patitiens: A review. *Worl j. Gastroenterol.* 2014 October 28, 20(40): 14598-14614
8. David Rey, Lionel Piroth, Marie-Josée Wendling, Patrick Mialhes, Marie-Louise Michel, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre,open-label, randomised controlled trial. *Lancet infect Dis* 2015.
9. Odile Launay, Diane van der Vliet, Arielle R. Rosenberg, et al. Safety and Inmunigenicity of 4 intramuscular double doses and 4 intradermal low doses vs estándar hepatitis B vaccine régimen in adults with HIV-1. *JAMA*, April 13, 2011-Vol 305, No 14.

10. Organización Mundial de la Salud. Vacuna de la Hepatitis B, Documento de posición de la OMS. Julio 2004
http://www.who.int/immunization/wer7928HepB_July04_position_paper_SP.pdf (consultado el 17/03/2016)
11. Potsch DV, Camacho LAB, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuino C, et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine*
12. Fuster F, Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, Acuña P, Peirano F, et al. CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. *Vaccine*
13. Chonwattana W, Raengsakulrach B, Holtz TH, Wasinrapee P, Tongtoyai J, Chaikummao S, et al. Hepatitis B vaccination uptake and correlates of serologic response among HIV-infected and uninfected men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. *Vaccine*
14. Janssen RS, Mangoo-Karim R, Pergola PE, Girndt M, Namini H, Rahman S, et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared with a licensed hepatitis B vaccine in patients with chronic kidney disease. *Vaccine*
15. Potsch DV, Oliveira MLA, Ginuino C, Miguel JC, Oliveira SAN, Silva EF, et al. Short communication: High rates of serological response to a modified hepatitis B vaccination schedule in HIV-infected adults subjects. *Vaccine*
16. Allen K, Mesner O, Ganesan A, O'Bryan TA, Deiss RG, Agan BK, et al. Association between hepatitis B vaccine antibody response and CD4 reconstitution after initiation of combination antiretroviral therapy in HIV-infected persons. *BMC Infectious Diseases*. (2015) 15:203
17. Chaiklang K, Wipasa J, Chaiwarith R, Praparattanapan J, Supparatpinyo K. Comparison of Immunogenicity and Safety of Four Doses and Four Double Doses vs. Standard Doses of Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Adults: A Randomized, Controlled Trial. *PLoS ONE*
18. Hepatitis B vaccines:WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:405–20, <http://www.who.int/wer/2009/wer8440/en/index.html>.

19. Cifuentes C, Mira JA, Vargas J, Neukam K, Escassi C, García-Rey S, et al. Prevalencia de los marcadores de infección de los virus de las hepatitis en pacientes portadores del VIH en el sur de España. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012;30(8):452-7.
20. Pérez-Cachafeiro S, Del Amo J, Iribarren JA, Salavert M, Gutiérrez F, Moreno A, et al. Decrease in serial prevalence of coinfection with hepatitis C virus among HIV-infected patients in Spain, 1997-2006. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1467-70.
21. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000;355:561–5.
22. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of Hepatitis B Vaccination and Revaccination and Factors Impacting on Response in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. octubre de 2012;107(10):1460-6.
23. Juan Berenguer, Rosa Polo, et al. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; Recuperado a partir de:
<http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/2014/gesida-guiasclinicas-2014-tar.pdf>
24. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23(22):2902-2908.
25. Kim HN, Harrington RD, Rompaey SEV, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *International Journal of STD & AIDS*. 1 de septiembre de 2008;19(9):600-4.
26. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfrieds W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. *Clinical Infectious Diseases*. 1 de octubre de 2005;41(7):1045-8.

27. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt M-P, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*. 21 de enero de 2000;18(13):1161-5.
28. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B Vaccination Practices for Ambulatory Patients Infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de mayo de 2004;38(10):1478-84.
29. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to Prevent Viral Hepatitis. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(3):196-204.