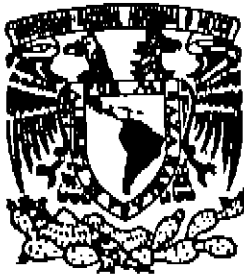


11219



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**COMPARACIÓN DE DOS DOSIS DE VACUNA
RECOMBINANTE CONTRA VIRUS DE HEPATITIS B, EN
PACIENTES INFECTADOS CON VIH,
ESTRATIFICADOS POR CUENTA DE LINFOCITOS CD₄**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA
P R E S E N T A:
DRA. DORA PATRICIA CORNEJO JUÁREZ**

2005

m.340337



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

01211

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Carmelo Juárez

Dora Abitia

FECHA: 21-enero-2005

FIRMA: [Signature]

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**COMPARACIÓN DE DOS DOSIS DE VACUNA RECOMBINANTE CONTRA
VIRUS DE HEPATITIS B, EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH,
ESTRATIFICADOS POR CUENTA DE LINFOCITOS CD₄.**

**SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

SERVICIO: INFECTOLOGÍA

PONENTE: DRA. DORA PATRICIA CORNEJO JUÁREZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. LUIS ENRIQUE SOTO RAMÍREZ.

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. GUILLERMO RUÍZ-PALACIOS Y
SANTOS**

ÍNDICE GENERAL

I.	Resumen	3
II.	Introducción	4
III.	Justificación y planteamiento del problema	8
IV.	Objetivos	9
V.	Hipótesis	10
VI.	Material y métodos	
	1. Diseño del estudio	11
	2. Universo de trabajo	11
	3. Descripción operativa	11
	4. Selección de la muestra	12
	5. Criterios de selección	12
	6. Procedimientos	13
	7. Análisis estadístico	13
	8. Consideraciones éticas	14
VIII.	Resultados	15
IX.	Discusión	17
X.	Conclusiones y recomendaciones	20
XI.	Bibliografía	21
XII.	Anexos, cuadros y gráficas	23

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El virus de la hepatitis B (VHB) es una causa frecuente de hepatitis aguda y crónica. Los pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor riesgo de convertirse en portadores crónicos (20%), comparados con la población general (6%). La vacuna contra VHB alcanza una respuesta de 80 a 90% en adultos sanos, mientras que en los pacientes con VIH es de 50 a 70%. En otros pacientes inmunosuprimidos a los que se les ha administrado una dosis mayor de vacuna (40 µg) hay mejor respuesta. **OBJETIVO:** Comparar la respuesta serológica en pacientes con VIH, estratificados por cuenta de linfocitos CD₄ e inmunizados con dosis de 10 vs 40 µg de vacuna contra VHB. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estratificaron pacientes con VIH según cuenta de CD₄ (grupo 1 < 200 y grupo 2 ≥ 200 cel/mm³) que acudieron a la consulta externa de infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNCMSZ) y del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), entre el 1º mayo de 1999 y el 30 de mayo del 2000, con anticuerpos negativos para VHB y que no hubieran recibido previamente vacuna. Se aleatorizaron en dos subgrupos para recibir 10 o 40 µg de vacuna, (3 dosis, a los 0, 1 y 6 meses). Se tomó muestra de sangre 40 ± 10 días después de la última dosis, para medición cuantitativa de anticuerpos contra antígeno de superficie de VHB (anti-HBs). Se consideró respuesta serológica a los títulos ≥ 10 UI/L. **RESULTADOS:** Se incluyeron 84 pacientes, 5 (6%) se perdieron durante el seguimiento. El análisis se hizo en 79 pacientes: 56 hombres (71%) y 23 mujeres (29%), con un promedio de edad de 35.5 años. El grupo 1 (41 pacientes) tenía un promedio de CD₄ de 83.6 cel/mm³ (rango 3-191); 17 pacientes (41.5%) presentaron anti-Hbs, los títulos fueron de 39.6 ± 35.4 UI/L. El grupo 2 (38 pacientes), con promedio de CD₄ de 402 cel/mm³ (rango 204-868). Hubo respuesta serológica en 34 pacientes (89%), los títulos promedio de anti-Hbs fueron de 107.2 ± 56.6 UI/L. No se encontró diferencia entre las dosis de vacuna en ninguno de los grupos, pero si hubo relación estadísticamente significativa con el número de CD₄ (p<0.001). **CONCLUSIONES:** Los pacientes con ≥ 200 CD₄ alcanzarán seroconversión similar a la población general, independiente de la dosis de vacuna que reciban.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) es una de las principales causas de hepatitis aguda y crónica. El riesgo de adquirir la enfermedad en la población general es de 5%, pero se ha reportado hasta de 100% en grupos de alto riesgo (1). La incidencia de la infección por VHB ha aumentado en las últimas tres décadas: en estudios realizados en Estados Unidos en población homosexual, se reportó una incidencia de 4.5% en 1978, de 67% en 1984 y de 90% en 1990 (1).

La coinfección del VHB y del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es frecuente, ya que ambos comparten las mismas vías de transmisión: parenteral, sexual y vertical (2). El riesgo de desarrollar hepatitis crónica en pacientes sin VIH es de 6%, mientras que en los pacientes con VIH el riesgo aumenta hasta 10 a 20% (3,4,5,6). Aquellos que se infectan en forma simultánea con ambos virus, tienen mayor riesgo de presentar hepatitis crónica debido a la deficiencia inmunológica transitoria condicionada por la infección primaria del VIH (7).

Se han propuesto dos mecanismos de interacción entre el VHB y el VIH:

1) ambos presentan un paso metabólico a nivel de la transcriptasa reversa durante su replicación, lo cual es importante en células que están doblemente infectadas, aunque no se reconoce realmente el efecto clínico (8).

2) la destrucción de los hepatocitos infectados con VHB parece estar mediada por linfocitos T citotóxicos (CD_8) (8). Algunos estudios han informado que pacientes coinfectados con VHB-VIH tienen menor daño histológico a mayor grado de inmunosupresión (8). Esto se explica por que los linfocitos CD_8 infiltran el hígado y estimulan la proliferación de linfocitos CD_4 , lo que condiciona necrosis hepatocelular. Por lo que a menor número de linfocitos CD_4 , hay menos daño inmunológico y menos inflamación hepática (5,8).

El VHB se ha relacionado con una rápida progresión a SIDA, ya que aumenta *in vitro* la expresión de células infectadas con VIH y por lo tanto, disminuye el número de CD_4 (9). El VHB estimula la producción de citocinas como el factor de necrosis tumoral (FNT- α), este a su vez, incrementa la

producción de NF- κ B, un factor nuclear producido por linfocitos B, el cual activa varios genes, entre ellos el que estimula la expresión genética del VIH (5, 9). Se ha reportado que el riesgo relativo para progresión a SIDA en pacientes coinfectados con VHB aumenta en 3.6 veces (9, 10).

En pacientes con VIH la enfermedad clínica hepática por VHB por lo general es de poca gravedad, pero se asocia con alta replicación del VHB, lo cual aumenta el riesgo de contagio (2). Una tercera parte de pacientes coinfectados pueden presentar reactivación después de un cuadro agudo de hepatitis, lo cual se relaciona con la disminución en la inmunidad humoral y celular, pudiendo ser fulminante y llevar a la muerte al paciente (5, 9).

La primera vacuna comercial contra VHB aprobada para su uso en EUA apareció en 1982. Fue preparada a partir de una partícula purificada o inactivada de antígeno de superficie (HbsAg) del plasma de portadores crónicos (11). En 1986, se iniciaron los primeros ensayos con vacuna recombinante derivada del genoma viral del VHB, que no contiene partículas infecciosas y sin efectos adversos graves a corto o largo plazo (11). No se ha visto que el tipo de vacuna utilizada (derivada de plasma o recombinante), se relacione con el título de anticuerpos posterior a la vacunación (3,18-23).

Aproximadamente 90 a 97% de los adultos sanos alcanzan niveles protectores de anticuerpos después de la vacunación. Disminuyen progresivamente en 8 a 20% durante los 5 primeros años, y han desaparecido por completo en un período de 9 a 11 años (13,14).

La vacuna contra VHB derivada de plasma, probó ser efectiva en estudios realizados entre 1980 y 1983 en homosexuales, y posteriormente se ha confirmado su eficacia en otros grupos de pacientes inmunosuprimidos, como ancianos y pacientes en hemodiálisis crónica (11). Se ha reportado menor respuesta serológica en estos pacientes cuando se comparan con la población general (11). En varios estudios realizados en pacientes en hemodiálisis se ha informado seroconversión entre 50 y 86%, comparados con los controles que es entre 80 y 96% (17).

En un estudio realizado con vacuna recombinante en varones homosexuales sin VIH, se encontró que el riesgo de infección por VHB, es inversamente proporcional a la respuesta alcanzada con la vacunación.

En aquellos que alcanzaron una buena respuesta (títulos de anti-HBs ≥ 10 UI/L) la incidencia de infección es de 0.94/100 personas-año, mientras que en los que no responden es de 16.7/100 personas-año (13). Posterior a un seguimiento durante 36 meses, se encontró que aunque haya infección y manifestaciones clínicas de la enfermedad, al haber recibido 3 dosis de la vacuna disminuye el número de portadores crónicos y el daño hepatocelular (13). En los pacientes que recibieron 3 dosis de la vacuna, se midieron anti-HBs postvacunación, 82% presentaron anti-HBs ≥ 10 UI/L, 9% < 10 UI/L y 9% no respondieron. A los 5 años de seguimiento, solo en 14% de los pacientes, los anticuerpos se mantuvieron por arriba de 100 UI/L. Se encontró una relación directamente proporcional con los valores basales postvacunales, ya que cuando el valor inicial había sido mayor de 100 UI/L, solo 7% de los pacientes habían perdido anticuerpos a los 5 años; mientras que cuando el título había sido menor de 50 UI/L, hasta 50% habían perdido anticuerpos en el transcurso de 3 años y el 70% en 5 años ($p < 0.01$) (13).

Otro estudio mostró que pacientes que habían recibido por lo menos 2 dosis de vacuna y que habían alcanzado respuesta serológica, presentaban niveles significativamente menores de ALT, menos síntomas y menor riesgo de convertirse en portadores crónicos (6). En contraste, los que infectaron entre la primera y la segunda dosis o que no respondieron después de la tercera dosis tuvieron una presentación clínica similar a la de los pacientes no vacunados (6).

Los pacientes con VIH tienen una mala respuesta a la vacunación (tanto con vacuna recombinante como con la derivada de plasma), ya que sólo 50 a 70% de los pacientes presentan seroconversión, y de éstos, el porcentaje en los que hay persistencia de títulos protectores a los 5 años es menor que en la población general (6,12). Existe una relación inversamente proporcional con la cuenta de linfocitos CD₄ (15). *Bruguera y cols*, estudiaron la protección alcanzada en 21 de 40 pacientes con VIH que recibieron 3 dosis de vacuna recombinante, de los cuales, seroconvirtieron 5 de 10 pacientes (50%) que tenían más de 700 CD₄, mientras que ninguno de los 11 pacientes con menos de esta cuenta alcanzaron títulos protectores (14).

Se ha sugerido que la respuesta alcanzada puede considerarse un factor pronóstico, ya que los pacientes que no responden, progresan más rápido a SIDA (16).

Algunos autores han recomendado aumentar la dosis de vacuna a 40 μ g en pacientes sometidos a hemodilálisis, y en los pacientes con diálisis peritoneal sugieren una cuarta dosis de vacuna o 3 aplicaciones con el doble de la dosis. (3) No existen estudios en población con VIH en la que se haya utilizado 40 μ g de vacuna.

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con VIH tienen una respuesta serológica entre 50 a 70%, menor que lo reportado en la población general que es de 70 a 90%, posterior a 3 dosis de vacuna recombinante contra VHB .

La coinfección con VHB-VIH acelera o agrava el curso de la infección de ambas enfermedades, por lo que se debe de intentar mejorar el porcentaje de protección (seroconversión) contra la infección por VHB en pacientes con VIH, intentando alcanzar la misma respuesta serológica que la población sana que recibe la vacuna.

Si la respuesta se relaciona con el grado de inmunosupresión, el aplicar el esquema de vacunación en etapas tempranas de la enfermedad, o bien, en pacientes con un tratamiento antiviral altamente efectivo (TARAA) y con valores más altos de linfocitos CD₄, mejorará el porcentaje de seroconversión.

En base a estudios previos realizados en otros grupos de pacientes inmunosuprimidos, en quienes la seroconversión postvacunal está reportada entre 60 y 80% (pacientes en hemodiálisis crónica), se les ha aplicado una dosis mayor de vacuna (40 µg), intentando mejorar la respuesta serológica, con resultados favorables en algunos de los estudios (3). Por lo cual, se consideró que se puede aplicar a pacientes con VIH con el mismo objetivo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1. ¿Existe relación entre la respuesta serológica alcanzada y el estado inmunológico (medido por la cuenta de linfocitos CD₄ (≥ 200 o < 200 cel/mm³)?
2. ¿Existe una mejor respuesta serológica en pacientes con VIH que reciben 3 dosis de 40 µg de vacuna recombinante contra VHB ,que en los pacientes que reciben la dosis estándar de 10 µg?

OBJETIVOS

GENERALES:

Comparar la relación entre la respuesta serológica a la vacuna contra VHB en pacientes con VIH, estratificados por cuenta de CD₄ (< 200 o ≥ 200 cel/mm³), con dos dosis diferentes de vacuna recombinante (10 y 40 μ gs).

ESPECÍFICOS:

1. Comparar la respuesta serológica a la vacuna recombinante contra VHB en pacientes con infección por VIH estratificados por el número de linfocitos CD₄ (< 200 o ≥ 200 cel/mm³).
2. Comparar la respuesta serológica en todo el grupo de pacientes con infección por VIH que reciben dos dosis diferentes de vacuna contra VHB (10 y 40 μ gs).
3. Identificar si existe algún otro factor (edad, sexo, modo de transmisión del VIH, tratamiento antiviral, estadio de la enfermedad) que influya en la respuesta a la vacuna.

HIPÓTESIS

1. Los pacientes con VIH y linfocitos $CD_4 \geq 200 \text{ cel/mm}^3$ a los cuales se les administra vacuna recombinante contra VHB, tendrán una mayor respuesta serológica que los pacientes con VIH con cuenta de linfocitos $CD_4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ al momento de la vacunación.
2. Los pacientes con VIH que reciben dosis de vacuna de 40 μgs presentarán una mejor respuesta serológica que los que reciben dosis de 10 μgs .
3. Los pacientes con $\geq 200 CD_4$, que reciben dosis de vacuna de 40 μgs tendrán un porcentaje de seroconversión similar al presentado en la población general (80-90%).

HIPÓTESIS ALTERNA

1. Los pacientes con VIH y linfocitos $CD_4 \geq 200 \text{ cel/mm}^3$ a los cuales se les administra vacuna recombinante contra VHB, presentarán una respuesta serológica menor o igual que los pacientes con VIH con cuenta de linfocitos $CD_4 < 200 \text{ cel/mm}^3$ al momento de la vacunación.
2. Los pacientes con VIH que reciben dosis de vacuna de 40 μgs presentarán una respuesta serológica igual o menor que los que reciben dosis de 10 μgs .
3. Los pacientes con $\geq 200 CD_4$, que reciben dosis de vacuna de 40 μgs tendrán un porcentaje de seroconversión menor al presentado en la población general ($< 80\%$).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio clínico, aleatorio, controlado, abierto, paralelo, ciego, en pacientes infectados con VIH estratificados por cuenta de CD₄.

Universo de trabajo: Pacientes con diagnóstico de VIH que acudieron a la consulta externa de infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INCMNSZ) y al Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), entre el 1º de mayo de 1999 y el 30 de mayo del 2000, sin haber recibido previamente vacuna contra VHB y que tuvieran serología negativa para infección por VHB.

Descripción operativa de variables:

Serología para VHB: Medición cualitativa de antígeno de superficie para VHB (HBsAg), anticuerpos para antígeno de superficie (anti-HBs) y anticuerpos anticore (anti-HBc). Método de ELISA (*Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, New Jersey, EUA*).

Vacuna para virus de hepatitis B: Vacuna recombinante (*Recombivax, HB; Merck, Sharp & Dohme, EUA*), producida por *Saccharomyces cerevisiae*, portador de un plásmido que codifica el gen para el antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg). Toma la forma de partículas esféricas de 17 a 25 nm, similares en apariencia al HBsAg derivado del plasma humano.

Títulos de anticuerpos contra VHB: Medición cuantitativa de anticuerpos para antígeno de superficie de VHB (anti-HBs), cuantificados en UI/L. Método de ELISA (*Hepanostika anti-HBs, Organon Teknika*).

Respuesta a la vacunación: Títulos de anticuerpos anti-HBs iguales o mayores a 10 UI/L, después de la tercera dosis de la vacuna. (Valor estándar que se considera protector contra la enfermedad).

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Población de estudio:

Se incluyeron 80 pacientes divididos en:

Grupo 1 (41 pacientes) con linfocitos $CD_4 < 200 \text{ cel/mm}^3$. 20 recibieron 10 μgs de vacuna y 21 recibieron 40 μgs .

Grupo 2 (38 pacientes) con linfocitos $\geq 200 \text{ cel/mm}^3$. 19 recibieron 10 μgs y 19 recibieron 40 μgs .

Criterios de selección:

- a) Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de VIH, mayores de 16 años, que acudieron a la consulta externa de infectología del INCMNSZ y del INCAN, que no hubieran recibido previamente vacuna contra VHB, con serología negativa para infección por VHB, y que aceptaron por escrito participar en el estudio.
- b) Criterios de exclusión: Pacientes con HBsAg, anti-HBc o anti-HBs positivo, que hubieran recibido previamente vacuna contra VHB o que se negaran a participar.
- c) Criterios de eliminación: Pacientes que no recibieron las 3 dosis del esquema de vacunación establecido.

Respuesta a la vacunación: Títulos de anticuerpos anti-HBs iguales o mayores a 10 UI/L, después de la tercera dosis de la vacuna. (Valor estándar que se considera protector contra la enfermedad).

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Población de estudio:

Se incluyeron 80 pacientes divididos en:

Grupo 1 (41 pacientes) con linfocitos $CD_4 < 200 \text{ cel/mm}^3$. 20 recibieron 10 μgs de vacuna y 21 recibieron 40 μgs .

Grupo 2 (38 pacientes) con linfocitos $\geq 200 \text{ cel/mm}^3$. 19 recibieron 10 μgs y 19 recibieron 40 μgs .

Criterios de selección:

- a) Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de VIH, mayores de 16 años, que acudieron a la consulta externa de Infectología del INCMNSZ y del INCAN, que no hubieran recibido previamente vacuna contra VHB, con serología negativa para infección por VHB, y que aceptaron por escrito participar en el estudio.
- b) Criterios de exclusión: Pacientes con HBsAg, anti-HBc o anti-HBs positivo, que hubieran recibido previamente vacuna contra VHB o que se negaran a participar.
- c) Criterios de eliminación: Pacientes que no recibieron las 3 dosis del esquema de vacunación establecido.

PROCEDIMIENTOS:

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les entregó una carta de información acerca del protocolo y hoja de consentimiento por escrito para participar en el mismo. Los pacientes que aceptaron participar, fueron estratificados en dos grupos de acuerdo a la cuenta de linfocitos CD₄ (< 200 o ≥ 200 cel/mm³). En cada uno de los grupos, los pacientes se aleatorizaron (por medio de tabla numérica), para recibir 10 o 40 μ g de vacuna contra VHB.

Se llenó una hoja de recolección de datos que incluyó: nombre, número de registro, edad, sexo, teléfono, tabaquismo, factor de riesgo para VIH, fecha en la que se hizo el diagnóstico, estadio de la enfermedad (clasificación de CDC-1993), última cuenta de linfocitos CD₄ y carga viral (valor y fecha), enfermedades oportunistas, tratamiento antiretroviral que estuvieran recibiendo y fecha en la que este se inició. Anexo 1 Se aplicó vacuna recombinante contra VHB, 1 ml de liofilizado, intramuscular en deltoides, a los 0, 1 y 6 meses. La vacuna fue aplicada por un técnico de laboratorio que desconocía a que grupo pertenecía cada paciente.

En un período de 40 ± 10 días posterior a la tercera dosis de la vacuna, se tomó muestra de suero para medir en forma cuantitativa anticuerpos contra antígeno de superficie del VHB (anti-HBs). El personal que realizó las mediciones desconocía a que grupo pertenecía cada paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calculó la incidencia de seroconversión en ambos grupos. Para las variables continuas se utilizaron t de Student o prueba de Mann-Whitney según el caso. Para las variables discretas se emplearon chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se reportaron los riesgos relativos y sus intervalos de confianza al 95%, considerando estadísticamente significativa una $p < 0.05$ de dos colas. Se realizó análisis de regresión lineal para correlación entre la cuenta de linfocitos CD₄ y los títulos de anti-HBs.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La vacuna tiene eficacia comprobada en grupos de alto riesgo. Tiene efectos adversos mínimos que no ponen en peligro la vida del paciente.

RESULTADOS

Se incluyeron 84 pacientes. Cinco (5.9%) se perdieron durante el seguimiento (2 hombres del grupo 1 y 3 del grupo 2 - dos hombres y una mujer). Gráfica 1. El análisis se realizó en 79 pacientes: 56 hombres (70.9%) y 23 mujeres (29.1%), con edad promedio de 35.5 años (rango 19-57). Los factores de riesgo reportados para la adquisición del VIH fueron: Heterosexual en 34 pacientes (43%), homosexual en 30 (38%) y bisexual en 15 (19%).

En el grupo 1 (< 200 CD₄), se incluyeron 41 pacientes: 30 hombres (73%) y 11 mujeres (27%), con edad promedio de 32.9 años (rango 19 a 50). El promedio de linfocitos CD₄ fue de 83.5 cel/mm³ (rango 3-191), con un tiempo previo de la toma de la muestra de 3.9 meses (rango 0-10). La carga viral promedio (medida en 33 pacientes) fue de 120,281 copias/mL (rango < 40 a 607,516), con un tiempo promedio de la toma de la muestra de 4.2 meses (rango 0-11). Tomando en cuenta el tratamiento antiretroviral, 26 pacientes (63.4%) recibían TARAA, 4 (9.8%) doble esquema y 11 (26.8%) no tenían ningún tratamiento.

En el grupo 2 (≥ 200 CD₄), se incluyeron 38 pacientes: 26 hombres (68.4%) y 12 mujeres (31.6%), con edad promedio de 36.9 años (rango 23-57). El promedio de CD₄ fue de 398.6 cel/mm³ (rango 204-868), el tiempo previo de haberse tomado la muestra era de 5 meses (rango 0-12). La carga viral (medida en 34 pacientes) fue de 3,133.5 copias/mL (rango < 40 a 40,738), con un tiempo previo de la toma de la muestra de 5.6 meses (rango 0-14). Respecto al tratamiento antiviral, 24 pacientes (63.2%) recibían TARAA, 6 (15.8%) terapia doble y 8 (21%) no tenían tratamiento.

No se encontraron diferencias significativas entre las características demográficas entre el grupo 1 y el grupo 2, excepto en los valores de CD₄, de carga viral y el estadio de la enfermedad. Cuadro 1

En el grupo 1, 17 pacientes (41.5%) respondieron a la vacuna, mientras que en el grupo 2 fueron 34 pacientes (89%), ($p < 0.001$). Tomando en cuenta a los dos grupos la respuesta serológica se presentó en 51 pacientes (64.5%). Cuadro 2. Gráfica 2.

En el grupo 1, 20 pacientes recibieron dosis de 10 µg, de los cuales 10 presentaron respuesta (50%). Y a 21 se les aplicó dosis de 40 µg, de los cuales 7 (33%) tuvieron respuesta. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos esquemas de vacunación.

En el grupo 2, 19 pacientes recibieron dosis de 10 µg, respondieron 16 (84%), y 19 pacientes recibieron dosis de 40 µg, de los cuales respondieron 18 (89%). No hubo diferencias significativas entre las dos dosis.

La diferencia en la tasa de respuesta entre los dos grupos de acuerdo a los niveles de CD₄ fue mayor en el grupo con ≥ 200 cel/mm³, sin relación con la dosis de la vacuna (RM=12, IC 95%= 3.21 - 49, p< 0.001).

Cuadro 2. Gráfica 2.

Analizando los títulos de anti-HBs, se encontró que en el grupo 1 el promedio fue de 39.65 ± 35.42 UI/L. Divididos por dosis fue de 33.38 y 39.63 UI/L para las dosis de 10 y 40 µg respectivamente, sin diferencias significativas. En el grupo 2, el promedio de anti-HBs fue de 107.18 ± 56.65 UI/L. Para la dosis de 10 µg fue de 103.95 UI/L, y para la dosis de 40 µg fue de 104.46 UI/L, sin diferencias significativas. Al comparar el grupo 1 con el grupo 2, se encontraron diferencias significativas entre los títulos de anticuerpos de ambos grupos (p<0.01). **Cuadro 3. Gráfica 3.**

Se hizo un subanálisis estratificando los títulos de anti-HBs (< 10, 10-50, 51-100 y >100 UI/L). Se encontró que en el grupo 1, 63.4% de los pacientes presentaron niveles menores de 10 UI/L, solo 9.8% alcanzaron cifras por arriba de 50 UI/L. En el grupo 2, 13.2% presentaron niveles de anticuerpos menores de 10 UI/L; y 71% se encontraron arriba de 100 UI/L. **Cuadro 4. Gráfica 4.**

Finalmente se correlacionó el número de CD₄ con el título de anti-HBs para cada uno de los pacientes. Se encontró una relación directamente proporcional: a mayor número de CD₄ mayores títulos de anticuerpos, y viceversa. **Gráfica 5.**

Todos los pacientes toleraron la vacuna, y ninguno presentó efectos adversos graves.

DISCUSIÓN

Similar a lo reportado en trabajos previos (6,12), este estudio confirma que el porcentaje de pacientes con VIH que alcanzan niveles de anti-HBs considerados como protectores (>10 UI/L), después de un esquema completo de vacunación, es más bajo que en la población general (64.5% vs 90%).

El número de linfocitos CD₄ fue el único factor directamente relacionado a la seroconversión. Con valores por arriba de 200 cel/mm³, aumentó el número de pacientes que presentaron respuesta post-vacunación (89%) y además alcanzaron títulos más altos de anticuerpos (107.2 UI/L). A la inversa de lo que ocurrió en pacientes con CD₄ menores de 200 cel/mm³, en quienes solo 41.5% presentaron seroconversión con títulos promedio de anti-HBs de 39.6 UI/L ($p < 0.01$).

No se encontraron diferencias significativas entre las variables demográficas de los dos grupos como son: el sexo, la edad, el antecedente de tabaquismo, la preferencia sexual, el factor de riesgo para la adquisición del VIH o el tipo de esquema antirretroviral que pudieran haber influido en la respuesta a la vacuna. Las diferencias que existían entre ambos grupos estaban relacionadas al grado de inmunosupresión (número de CD₄, carga viral y estadio de la enfermedad).

Algunos otros factores pueden influir en la respuesta inmune post-vacunación: Obesidad, insuficiencia renal, alteraciones en el almacenamiento de la vacuna, la dosis, el sitio de inoculación y el esquema recibido (17). Ninguna de estas variables alteraron la seroconversión en nuestros pacientes.

Existen diferencias en las alteraciones inmunológicas entre los pacientes con VIH y los pacientes con insuficiencia renal, que explican que los primeros no hayan presentado mejoría en los títulos de anticuerpos al aumentar la dosis de la vacuna:

Los pacientes con VIH presentan disfunción inmunológica a varios niveles:

- a) Existe alteración en la activación policlonal de linfocitos B y pobre respuesta a neoantígenos, lo que trae como resultado menor producción de inmunoglobulinas (particularmente IgM), lo cual disminuye la seroconversión.

b) Hay anomalías cualitativas y cuantitativas de los linfocitos T, que se asocian en forma inversamente proporcional con la cuenta de linfocitos CD₄, (existe menor respuesta en pacientes con cuentas bajas de CD₄ y en estadios avanzados de la enfermedad) (15).

Los pacientes con insuficiencia renal no presentan alteraciones en los mecanismos de defensa humoral, pero sí tienen anomalías en los mecanismos celulares (disminución en el número de granulocitos y retardo en la quimiotaxis). Estas alteraciones explican que exista mala respuesta post-inmunización que mejora al aumentar la cantidad de antígeno (dosis de vacuna).

Por lo tanto, la dosis convencional de vacuna recombinante contra VHB utilizada hasta el momento (10 µgs) es igualmente efectiva que dosis mayores (40 µgs).

Para considerar la revacunación se sugiere medir los títulos de anti-HBs uno a 3 meses después de la última dosis, para verificar la protección (6,12-14). De acuerdo a la respuesta alcanzada, se dividen en 4 grupos: a) Sin anticuerpos detectables, b) Respuesta inadecuada, (anti-HBs <10 UI/L), c) baja respuesta (10-100 UI/L), y d) respuesta normal, (>100 UI/L).

Si al terminar el esquema de vacunación, no hay anticuerpos detectables, se deberá de valorar la revacunación inmediata y enfatizar los factores de riesgo de adquisición de la infección, ya que estos pacientes tendrán el mismo riesgo que los pacientes no vacunados de adquirir la infección por VHB.

Si hubo una baja respuesta a la vacuna, estos pacientes deberán de recibir un refuerzo uno a 2 años después de la última dosis (17).

Si el paciente tiene una cuenta baja de CD₄ y no alcanzó protección, hay que valorar la revacunación después de que inicie un esquema antiviral efectivo y alcance niveles de CD₄ por arriba de 200 cel/mm³.

No se ha estudiado la respuesta serológica en este grupo de pacientes. Consideramos importante en un estudio posterior comparar la respuesta de anticuerpos en pacientes que han mantenido más de 200 CD₄ durante la historia de su enfermedad, con aquellos que alcanzaron esta cifra después de un esquema efectivo con tratamiento antiviral.

Estratificando por nivel de seroconversión, 90.2% de los pacientes con < 200 CD₄ reportaron títulos de anti-HBs < 50 UI/L, mientras que sólo 28.9% de los pacientes con > 200 CD₄ presentaron estos títulos. Al contrario, 7.3% de los de < 200 CD₄ vs 60.5% ≥ 200 , tuvieron anticuerpos arriba de 100 UI/L ($p < 0.01$). Esto es importante ya que aquellos con < 50 UI/L perderán anticuerpos protectores en un lapso menor de tiempo y requerirán monitorización para valorar revacunación temprana (1 a 2 años).

CONCLUSIONES

1. Posterior a la vacunación contra VHB, el título de anticuerpos será directamente proporcional al número de linfocitos mayor en pacientes con más de 200 CD₄. Lo contrario ocurre en pacientes con menos de esta cifra.
2. No hay diferencia en la respuesta serológica en pacientes que reciben 10 µg comparados con pacientes que reciben 40 µg.
3. Los pacientes con más de 200 CD₄ tienen el mismo porcentaje de seroconversión que la población general (89%) después de un esquema completo de vacunación contra VHB.

RECOMENDACIONES

1. Idealmente, se deben de vacunar a los pacientes con VIH que tengan más de 200 linfocitos CD₄, para poder alcanzar títulos de anticuerpos que les confieran una adecuada protección.
2. Los pacientes con VIH podrán recibir la dosis convencional de vacuna contra VHB (10 µg), en el esquema establecido de 3 dosis.
3. Se recomienda cuantificar anticuerpos anti-HBs después de la última dosis de la vacuna para corroborar la eficacia y por lo tanto la protección.
4. Se deberá de valorar la revacunación si no hubo formación de anticuerpos (< 10 UI/L) después de la tercera dosis de vacuna. Aquellos que no alcanzaron títulos mayores de 50 UI/L, deberán de ser revacunados a los 2 años.
5. En los pacientes que tuvieron una respuesta adecuada (> 50 UI/L), se deben de monitorizar los niveles de anticuerpos a los dos años, y anualmente hasta los 5 años, para identificar aquellos pacientes que requieran revacunación, (en especial los que tienen menos de 200 CD₄).

BIBLIOGRAFÍA

1. Biggar R, Goedert J, Hoofnagle J. Accelerated loss of antibody to hepatitis B surface antigen among immunodeficient homosexual men infected with HIV. *N Eng J Med* 1987; 316: 630-1.
2. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 27-30.
3. Hadler S, Judson F, O'Malley P, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454-9.
4. Hadler S. Hepatitis B prevention and human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1988; 109: 92-4.
5. Poles M, Low E, Dieterich D. Diagnosis and treatment of hepatic disease in patients with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26: 291-321.
6. Pomerantz R, Friedman I. Hepatitis B and human immunodeficiency virus: double trouble. *Gastroenterology* 1991; 101: 862-3.
7. Bodsworth N, Cooper D, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991; 163: 1138-40.
8. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale B. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B. A study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989; 160: 577-82.
9. Horvath J, Raffanti S. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-47.
10. Eskild A, Magnus P, Petersen O, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992; 6: 571-4.
11. Guide for adult immunization. ACP Task Force on adult immunization and infectious diseases society of America. American College of Physicians. Philadelphia, Pennsylvania. 1994. 3rd Ed. 74-83.
12. Carne C, Weller I, Waite J, et al. Impaired responsiveness of homosexual men with HIV antibodies to plasma derived hepatitis B vaccine. *Br Med J* 1987; 294: 866-8.

13. Hadler S, Francis D, Maynard J. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Eng J Med* 1986; 315: 209-14.
14. Beckmann S, Doebbeling B. Frontiers of occupational health. New vaccines, new prophylactic regimens, and management of the HIV-infected worker. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 313-29.
15. Collier A, Corey L, Murphy V, Handsfield H. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 109: 101-5.
16. Hepatitis B vaccine. *N Eng J Med* 1987; 316: 47-9.
17. Hollinger B. Hepatitis B virus. In: Hollinger B, Robinson W, Purcell R, Gerin J, Ticehurst J. *Viral hepatitis*. 2nd ed. New York, N.Y. Raven Press, 1991: 73-138.
18. Lazizi Y, Grangeot-Karos L, Delfratay J, et al. Reappearance of hepatitis B virus in immune patients infected with the human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1988; 158: 666-7.
19. Wong E, Bodsworth N, Slade M, Mulhall B, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int S STD AIDS* 1996; 7: 490-4.
20. Szmuness W, Stevens C, Harley E, et al. Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Eng J Med* 1980; 303: 833-41.
21. Update on hepatitis B prevention. *MMWR* 1987; 36: 353-66.
22. Loke R, Murrin I, Coleman J, Evans B, Zuckerman A. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual men with HIV antibody: an indicator of poor prognosis. *J Med Virol* 1990; 31: 109-11.
23. Koblin B, Taylor P, Rubinstein P, Stevens C. Effect of duration of hepatitis B virus infection on the association between human immunodeficiency virus type-1 and hepatitis B viral replication. *Hepatology* 1992; 15: 590-2.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha:

Nombre

Apellido paterno

Apellido materno

Registro:

Teléfono:

Edad:

Sexo: Masculino Femenino

Tabaquismo: SI No

No. Paquetes/año:

Factor de riesgo para adquisición del VIH:

Homosexual/Bisexual

Heterosexual

Productos sanguíneos

Drogadicción

Perinatal

No determinada

Fecha del diagnóstico del VIH (d/m/a):

No. (%) de CD4:

Fecha muestra (d/m/a):

Carga viral:

Fecha muestra (d/m/a):

Tratamiento actual y fecha de inicio:

Infecciones oportunistas previas y actuales:

VACUNACIÓN

No. aplicación	1 ^a	2 ^a	3 ^a
Fecha			
Dosis recibida			
Eventos adversos			

Serología basal:

Fecha muestra:

Serología post-vacunación:

Fecha muestra:

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

	GRUPO 1 200 CD ₄ <			GRUPO 2 200 CD ₄ >			TODO EL GRUPO	p*
	Vacuna (ppg)			Vacuna (ppg)				
	10	40	Total	10	40	Total		
Pacientes vacunados	20 (25.3%)	21 (26.5%)	41 (51.9%)	19 (24%)	19 (24%)	38 (48.1%)	79 (100%)	ns
Edad (años) (rango)	31.8 (19-50)	34.2 (21-43)	32.9 (19-50)	37.2 (26-57)	36.6 (23-49)	36.9 (23-57)	35.5 (19-57)	ns
Sexo								
Masculino	14 (17.8%)	16 (20.2%)	30 (73%)	13 (16.4%)	13 (16.4%)	26 (68.4%)	56 (70.9%)	ns
Femenino	6 (7.6%)	5 (6.3%)	11 (27%)	6 (7.6%)	6 (7.6%)	12 (31.6%)	23 (29.1%)	ns
Factor de riesgo								
Bisexual	3	5	8 (10.1%)	4	3	7 (8.7%)	15 (19%)	ns
Homosexual	8	8	16 (20.2%)	8	6	14 (17.7%)	30 (38%)	ns
Heterosexual	9	8	17 (21.5%)	7	10	17 (21.5%)	34 (43%)	ns
CD ₄ promedio cel/mm ³ (rango)	79.15 ± 14.39 (3-187)	87.8 ± 12.85 (6-191)	83.58 ± 61 (3-191)	397.55 ± 37.51 (204-823)	400.15 ± 44.58 (224-868)	398.59 ± 175.63 (204-868)	-	p < 0.01
Tiempo de la muestra (meses)	-	-	3.9 (0-10)	-	-	5 (0-12)	4.5 (0-12)	p < 0.01
Carga viral copias/mL (rango)	135,342.9 ± 55,132.4 (328-607,516)	109,182.9 ± 30,249.3 (<40-396,378)	120,281 ± 165,043 (607,516)	1342.53 ± 596.13 (<40-65,000)	4,027.11 ± 2,372.69 (<40-260,000)	3,133.58 ± 7,852.67 (<40-260,000)	-	p < 0.01
Tiempo de la muestra (meses)	-	-	4.2 (0-11)	-	-	5.6 (0-14)	4.9 (0-14)	p < 0.01
Sin carga viral	1	7	8 (19.5%)	3	1	4 (10.5%)	12 (15.1%)	
Tratamiento:								
Triple	13	13	26 (63.4%)	9	15	24 (63.2%)	50 (63.3%)	ns
Mono o doble	1	3	4 (9.8%)	3	3	6 (15.8%)	10 (12.7%)	ns
Sin tratamiento	6	5	11 (26.8%)	7	1	8 (21%)	19 (24%)	ns
Clasificación (CDC, 1993):								
A1	-	-	-	4	4	8 (21%)	-	nd
A2	-	-	-	8	10	18 (47.4%)	-	nd
A3	3	6	9 (22%)	-	-	-	-	nd
B2	-	-	-	8	4	12 (31.6%)	-	nd
B3	3	5	8 (19.5%)	-	-	-	-	nd
C3	14	10	24 (58.5%)	-	-	-	-	nd

* ns= no significativo, nd= no se realizó

CUADRO 2
Pacientes que presentaron seroconversión de acuerdo
a la cuenta de linfocitos CD₄

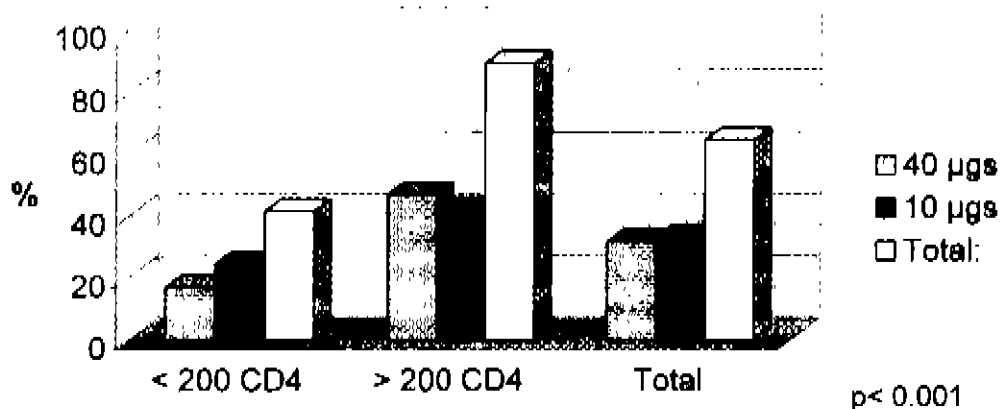
	GRUPO 1 < 200 CD ₄		GRUPO 2 > 200 CD ₄		Respuesta total	Grupo 1 vs grupo 2
	R*	p‡	R	p‡	R	p&
40 µgs	7 (33%)	ns	18 (84%)	ns	25 (31.6%)	< 0.001
10 µgs	10 (50%)	ns	18 (84%)	ns	26 (33%)	< 0.001
Total:	17 (41.8%)	-	34 (80%)	-	51 (64.8%)	< 0.001

* R: reactivo (>10 UI/L)

‡ ns= No significativa. Este análisis es entre cada una de las dosis del mismo grupo.

& = Este análisis fue la comparación entre el grupo con CD₄ < 200 y el grupo con >200.

GRÁFICA 2
RESPUESTA POR GRUPO Y DOSIS RECIBIDA

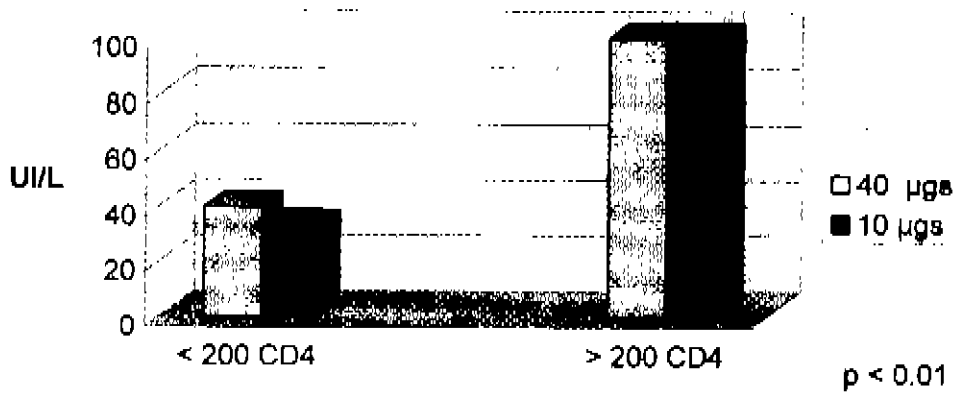


CUADRO 3
TITULOS DE ANTICUERPOS ANTI-HBs
POSTERIOR A LA VACUNACION

Dosis de vacuna	Grupo 1 < 200 CD ₄	Grupo 2 > 200 CD ₄	p
40 µg	39.63	104.48	-
10 µg	33.38	103.95	-
Promedio	39.65 ± 35.42	107.18 ± 58.66	< 0.01
Valor de p	ns	ns	-

ns=no significativo

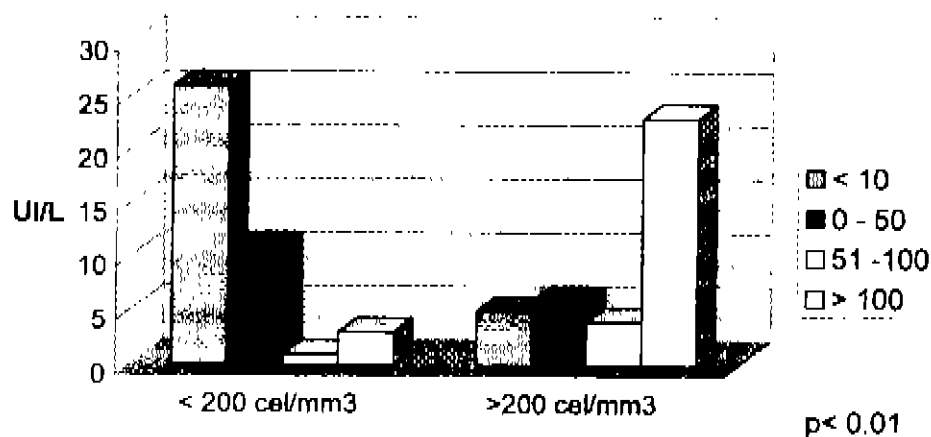
GRÁFICA 3
TITULOS DE ANTICUERPOS ANTI-HBs



CUADRO 4
GRADO DE REACTIVIDAD DE LOS SUEROS

mUI/L	Grupo 1 < 200 cel/mm ³	Grupo 2 >200 cel/mm ³
< 10	28 (83%)	5 (13.1%)
10 - 50	11 (26.8%)	8 (15.8%)
51 -100	1 (2.4%)	4 (10.5%)
> 100	3 (7.3%)	23 (60.6%)

GRAFICA 4
GRADO DE REACTIVIDAD DE LOS SUEROS



GRÁFICA 5
Correlación entre linfocitos CD₄ y títulos de anticuerpos

