

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA
HEPATITIS B EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN CRIBADO PREBIOLÓGICO**

Autor: Doménech Serrano, Jose María.

Tutora: Sivera Mascaró, Francisca.

Cotutora: Pérez Quintana, Corina.

Departamento y Área: Medicina Clínica. Reumatología. Medicina Preventiva.

Curso Académico: 2021-2022.

Convocatoria: Junio 2022.

Contenido

1.ABREVIATURAS	3
2.RESUMEN	4
2.1. ABSTRACT	6
3.INTRODUCCIÓN	7
4.HIPÓTESIS	10
5. OBJETIVOS	11
5.1. OBJETIVO GENÉRICO	11
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
5.2.1. OBJETIVO PRIMARIO.....	11
5.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	11
6. MATERIAL Y MÉTODOS	12
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	12
6.1.1. TIPO DE ESTUDIO.....	12
6.1.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	12
6.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	13
6.1.4. MUESTREO Y ESTIMACIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL	13
6.1.5. RECOGIDA DE VARIABLES.....	14
6.1.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	14
6.1.7. PLAN DE ANÁLISIS.....	15
6.1.8. PLAN DE TRABAJO	16
7.RESULTADOS.....	17
7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	17
7.2. PAUTA DE VACUNACIÓN Y RESPUESTA VACUNAL.....	19
7.3. FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA VACUNAL.....	21
8. DISCUSIÓN	24
9. LIMITACIONES.....	25
10.ASPECTOS ÉTICOS	26
11.CONCLUSIONES.....	27
12. BIBLIOGRAFÍA.....	28
13. ANEXO	30
13.1. CEIM	30
13.2. COIR.....	32
13.3. PÓSTER SER	34

1.ABREVIATURAS

- AR: artritis reumatoide.
- DE: desviación estándar.
- DTPa: vacuna acelular frente a la difteria, tétanos y tosferina.
- ERC: enfermedad renal crónica.
- EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology.
- FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.
- FAMEb: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.
- FAMEsc: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.
- FAMEsd: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos.
- FG: filtrado glomerular.
- HA: hepatitis A.
- HB: hepatitis B.
- HBsAc: anticuerpo frente antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
- Hib: vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b.
- HSH: hombres que tienen sexo con hombres.
- IMC: índice de masa corporal.
- MTX: metotrexato.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- OR: odds ratio.
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- UMH: Universidad Miguel Hernández.
- VHB: virus de la hepatitis B.
- VIH: virus de inmunodeficiencia humana.
- VPI: vacuna antipoliomielítica inactivada.

2.RESUMEN

Introducción: Las recomendaciones EULAR de estudio prebiológico incluyen la vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) en aquellos pacientes en riesgo. Sin embargo, este grupo de pacientes puede presentar una respuesta serológica menor tras la vacunación, requiriendo dosis de refuerzo.

Objetivos: Evaluar la respuesta a la vacunación frente al VHB en pacientes con artritis reumatoide candidatos a tratamiento biológico que en cribado previo no presentan inmunidad frente al VHB, así como la asociación de características relacionadas con el paciente, el fármaco, la patología de base, el tipo de vacuna, el número de dosis de la vacuna, con dicha respuesta vacunal.

Métodos: Se incluyeron los pacientes con artritis reumatoide en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda, con valoración prebiológica por el servicio de Medicina Preventiva sin inmunidad previa frente al VHB, a los que se les ha administrado al menos una vacuna para el VHB en esta valoración y disponen de al menos una medición de respuesta serológica.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían recibido tratamiento biológico para la artritis reumatoide desde el año 2010, seleccionando aquellos que cumplían los criterios de inclusión. La estrategia vacunal estándar en el Hospital de Elda corresponde a una vacunación en pauta inicial 0-1-6, seguida de hasta cuatro dosis de refuerzo si no existe respuesta. Se recabaron datos demográficos, sobre la enfermedad, comorbilidades, tratamiento, tipo y pauta vacunal (Engerix® o Fendrix®), y se evaluó la respuesta serológica, considerando respuesta a la vacuna un título de HBsAc ≥ 10 mUI/mL. Se compararon las características del grupo de pacientes con y sin respuesta vacunal.

Resultados: Se incluyeron 102 pacientes con artritis reumatoide que habían recibido vacunación frente al VHB en el proceso de cribado prebiológico y presentaban al menos una valoración de respuesta vacunal mediante títulos de HBsAc. Los pacientes incluidos tenían una edad media de 56,5 años (DE 10,5) y 72 (71%) eran mujeres.

101 pacientes (99%) recibieron la pauta inicial 0-1-6 (92 con Engerix B® y 9 con Fendrix®). 47 (46%) pacientes en total recibieron al menos una dosis de refuerzo (10 con Engerix B® y 37 con Fendrix®).

De manera global, 72 (71%) presentaron respuesta vacunal tras una media de 4,1 (DE 1,5) dosis. Con la pauta inicial 0-1-6 se obtuvo respuesta serológica en 37 (37%). En cambio, 35 de los 47 (75%) pacientes con dosis de refuerzo mostraron respuesta serológica tras 1-5 dosis de refuerzo. Respecto al tipo de vacuna, 36 (35%) de los pacientes vacunados con Engerix® tuvieron respuesta vacunal y 36 (78%) de los pacientes vacunados con Fendrix® tuvieron respuesta vacunal.

En el análisis de asociación, los pacientes vacunados con Fendrix® presentaron una tendencia a mayor respuesta. Las mujeres mostraron una asociación con una mayor respuesta, y los fumadores mostraron una tendencia a una menor respuesta vacunal.

En el análisis multivariante, ninguna de las variables mostró una asociación significativa con la ausencia de respuesta vacunal.

Conclusiones: La pauta vacunal estándar (0-1-6) para el VHB en pacientes con artritis reumatoide resulta en una respuesta vacunal menor (37%) frente a la esperable en la población general (70-95%). Estrategias con dosis posteriores de refuerzo aumentan la eficacia de la vacuna. El uso de Fendrix® en algún momento del proceso, muestra una tendencia a menor riesgo de no adquirir inmunidad, mientras que ser hombre se asocia a un mayor riesgo.

2.1. ABSTRACT

Introduction: EULAR recommendations for pre-biological study include vaccination against hepatitis B virus (HBV) in those patients at risk. However, this group of patients may have a lower serological response after vaccination, requiring booster doses.

Objectives: To evaluate the response to HBV vaccination in patients with rheumatoid arthritis who are candidates for biologic treatment and who did not have HBV immunity in previous screening, as well as the association of characteristics related to the patient, the drug, the underlying pathology, the type of vaccine, the number of vaccine doses, with this vaccination response.

Methods: Patients with rheumatoid arthritis under follow-up by the Rheumatology service of the General University Hospital of Elda, with prebiological assessment by the Preventive Medicine service without previous immunity against HBV, who have been administered at least one HBV vaccine in this assessment and have at least one measurement of serological response were included.

The medical records of patients who had received biologic treatment for rheumatoid arthritis since 2010 were reviewed, selecting those who met the inclusion criteria. The standard vaccination strategy at Elda Hospital corresponds to an initial vaccination schedule of 0-1-6, followed by up to four booster doses if there is no response. Demographic data, disease, comorbidities, treatment, type and schedule of vaccination (Engerix® or Fendrix®) were collected, and the serological response was assessed, with a HBsAc titre ≥ 10 mIU/mL being considered a response to the vaccine. The characteristics of the group of patients with and without vaccine response were compared.

Results: 102 patients with rheumatoid arthritis who had received HBV vaccination in the pre-biological screening process and had at least one assessment of vaccine response by HBsAc

titres were included. The included patients had a mean age of 56.5 years (SD 10.5) and 72 (71%) were female.

101 patients (99%) received the initial 0-1-6 regimen (92 with Engerix B® and 9 with Fendrix®). 47 (46%) patients in total received at least one booster dose (10 with Engerix B® and 37 with Fendrix®).

Overall, 72 (71%) had a vaccine response after a mean of 4.1 (SD 1.5) doses. With the initial 0-1-6 regimen, serological response was obtained in 37 (37%). In contrast, 35 of the 47 (75%) patients with booster doses showed serological response after 1-5 booster doses. Regarding the type of vaccine, 36 (35%) of patients vaccinated with Engerix® had a vaccine response and 36 (78%) of patients vaccinated with Fendrix® had a vaccine response.

In the association analysis, patients vaccinated with Fendrix® showed a trend towards a higher response. Females showed an association with a higher response, and smokers showed a trend towards a lower vaccine response.

In multivariate analysis, none of the variables showed a significant association with no vaccine response.

Conclusions: The standard vaccination schedule (0-1-6) for HBV in patients with rheumatoid arthritis results in a lower vaccine response (37%) compared to that expected in the general population (70-95%). Subsequent booster strategies increase vaccine efficacy. The use of Fendrix® at some point in the process shows a trend towards a lower risk of not acquiring immunity, while being male is associated with a higher risk.

3.INTRODUCCIÓN

La vacunación universal frente al virus de la hepatitis B (VHB) forma parte de las inmunizaciones básicas recomendadas por la OMS. En España, la vacuna fue introducida como

parte de la inmunización sistemática de adolescentes entre 1991 y 1996 según la comunidad autónoma. Actualmente se administra en el primer año de vida, y desde el año 2018, la primera dosis se administra a los 2 meses de edad. El esquema de vacunación sigue dos pautas. Una pauta A de 4 dosis (al nacimiento, 2 meses, 4 meses y 11 meses) para hijos de madres portadoras del VHB; y una pauta B de 3 dosis (a los 2 meses, 4 meses y 11 meses) en el resto de población infantil. La vacuna en la infancia así como la vacunación específica de los grupos de alto riesgo, ha reducido la tasa de infecciones agudas y crónicas por este virus y sus secuelas (como cirrosis y carcinoma hepatocelular). Entre el 70-95% de la población general adulta desarrolla un nivel protector de anticuerpos (HBsAc ≥ 10 mUI/mL) tras la vacunación con la pauta estándar ¹. Sin embargo, dado que la vacuna se introdujo hace aproximadamente 30 años, todavía existe un importante porcentaje de población española sin vacunar.

Existen dos tipos de vacunas comercializadas en España, las monocompetentes (Engerix B[®] de adultos, Engerix B[®] junior, Fendrix[®], HBVAXPRO[®] de adultos, HBVAXPRO[®] junior y HBVAXPRO[®] para adultos en prediálisis y diálisis) y las combinadas hexavalentes (DTPa+Hib+VPI+HB) o bivalentes (HA+HB) ¹. Entre las diferentes vacunas disponibles, en España destacan dos de uso habitual: Engerix B[®] (utilizada en la pauta de vacunación infantil y en adultos) y Fendrix[®] (reservada para pacientes con ERC, incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados a partir de los 15 años). Además de la indicación aprobada para la vacuna Fendrix[®], en los últimos años, su uso se ha extendido por analogía a otros grupos de pacientes inmunosuprimidos.

En pacientes con enfermedades reumáticas, las recomendaciones EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) ^{2,3,4} incluyen la vacunación frente al VHB en los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias o autoinmunes en riesgo (pacientes con serología negativa que viajan o residen en países endémicos, aquellos con riesgo de exposición como profesionales sanitarios, contactos en el hogar, parejas sexuales de personas con infección

crónica, usuarios de drogas vía parenteral u hombres que tienen sexo con hombres. En España, se recomienda realizar una serología antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor y considerar vacunación en todos los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias o autoinmunes. Idealmente, dicha vacunación se realiza en momentos de inactividad de la enfermedad, primando el instante anterior a comenzar terapia inmunosupresora. Siguiendo estas recomendaciones, en el Departamento de Elda, se vacuna a todos los pacientes candidatos a tratamiento biológico inmunosupresor que no presentan inmunidad previa frente al VHB.

La evidencia de la eficacia de la vacunación frente al VHB en pacientes con enfermedades reumáticas, y por tanto también en artritis reumatoide, es escasa. Es probable que la respuesta vacunal sea menor que en la población general, dada la inmunosupresión provocada por la propia enfermedad y por los tratamientos utilizados ^{5,6}.

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal - un grupo con características similares a los pacientes con enfermedades reumáticas - la vacunación frente al VHB presenta una menor eficacia. Además, en alguno de los estudios ⁷ en personas con EII se mostró una respuesta más débil en pacientes con una duración más prolongada de la enfermedad y aquellos en tratamiento con corticoides. Aunque se ha postulado que la revacunación tras el primer fracaso puede ser útil, no existe suficiente evidencia para establecer dicha recomendación. En algunos estudios, los pacientes que recibieron 3 dosis adicionales mostraron una mayor probabilidad de conseguir niveles protectores de anticuerpos que aquellos pacientes en los que fueron administradas 1 o 2 dosis ⁸.

Los escasos estudios realizados en pacientes con enfermedades reumáticas muestran también una respuesta vacunal reducida en este grupo. En pacientes con enfermedad reumática se ha estudiado la eficacia y seguridad de la vacuna frente al VHB en relación a diferentes fármacos. No se ha demostrado que los glucocorticoides a bajas dosis ni los fármacos antirreumáticos

modificadores de la enfermedad convencionales (FAMEsc) disminuyan la eficacia vacunal. Sin embargo, un estudio sugiere que dentro del grupo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb), los agentes dirigidos frente a TNF, tienen un impacto negativo en la producción de anticuerpos^{9 y 10}.

Cuando existen pacientes no respondedores es habitual plantearse la necesidad de revacunación. La revacunación con vacunas con mayor potencial antigénico han demostrado ser más eficaces. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y controlado¹¹ se evaluaron dos estrategias de revacunación en pacientes que no habían alcanzado títulos de HBsAc ≥ 10 mUI/mL tras una primera serie de tres dosis contra el VHB (ya sea HBVaxPro[®] 10 ug o Engerix B[®] con pauta 0-1-6). Los pacientes fueron asignados al azar al grupo control con vacunación inicial repetida, o al grupo de vacunación con dosis de Fendrix[®] 20 ug, Twinrix[®] 20 ug o HBVaxPro[®] 40 ug. El porcentaje de respondedores (HBsAc ≥ 10 mUI/mL) al tercer mes evidenció que revacunar con Fendrix[®] o HBVaxPro[®] 40 a pacientes sanos no respondedores, resulta significativamente en una mayor proporción de respondedores que revacunar con Twinrix[®] (la cual presenta características similares a Engerix B[®])¹².

De las incertidumbres planteadas, surge la necesidad del estudio actual, para, a través de la recogida de una serie de variables, evaluar la respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico.

4.HIPÓTESIS

La hipótesis detrás del presente estudio es que los pacientes con artritis reumatoide susceptibles de recibir tratamiento biológico presentan una tasa de respuesta de anticuerpos a la vacunación frente al virus de la hepatitis B menor que la tasa de respuesta de la población general (70-95% a la pauta estándar). Además, la vacunación mediante dosis de refuerzo hasta conseguir respuesta vacunal o hasta un máximo de cuatro dosis, aumenta la tasa de respuesta.

La utilización de vacuna tipo Fendrix®, con alto poder antigénico, es más eficaz para provocar respuesta serológica que la utilización de Engerix®.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENÉRICO

Evaluar la respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide candidatos a tratamiento biológico que en cribado previo no presentan inmunidad frente al virus de la hepatitis B.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

5.2.1. OBJETIVO PRIMARIO

Establecer la tasa de respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B (medida mediante el título de HBsAc) en pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico según pautas establecidas en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Elda.

5.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la tasa de respuesta a la pauta 'estándar' de vacunación (0-1-6) con Engerix B® en pacientes con artritis reumatoide.
- Evaluar la tasa de respuesta a la 4ª, 5ª, 6ª o 7ª dosis de refuerzo en pacientes con artritis reumatoide.
- Evaluar el número necesario de dosis de refuerzo para adquirir inmunidad frente al virus de la hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide.

- Evaluar la asociación entre factores clínicos, sociodemográficos, tipo de vacunación y la respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo y analítico, retrospectivo, unicéntrico (Hospital General Universitario de Elda).

6.1.2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el Hospital General Universitario de Elda, aquellos pacientes con enfermedades reumáticas (incluidos los pacientes con artritis reumatoide) que van a comenzar terapia biológica y presentan serología negativa, son ofrecidos a vacunación frente al VHB por el servicio de Medicina Preventiva. Los pacientes que no hayan recibido la pauta correcta en la infancia, se les administran tres dosis (Engerix B®) en pauta 0-1-6. Si tras esta pauta no obtiene respuesta serológica, se ofrece vacunación, habitualmente con un única administración de vacuna de alto poder antigénico (Fendrix®); un mes tras esta nueva dosis se comprueba la respuesta serológica. De manera paralela, a los pacientes que han recibido la pauta completa en la infancia frente al VHB con tres dosis (Engerix B®) pero que no tienen inmunidad serológica, se les ofrece una nueva dosis, habitualmente con una única administración de vacuna de alto poder antigénico (Fendrix®) comprobando la respuesta serológica. Tras cada vacunación se realiza una serología para monitorizar la respuesta vacunal al menos un mes después, no siendo necesaria una nueva dosis si los títulos de HBsAc ≥ 10 mUI/mL. Sin embargo, cuando estos títulos son inferiores, se administra una nueva dosis de vacuna, hasta un máximo de 4 en total, repitiendo en cada uno de los ciclos su valoración serológica respectiva.

Para el estudio se seleccionaron los pacientes con artritis reumatoide que habían recibido al menos una dosis de vacunación frente al VHB en este circuito asistencial.

6.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Se incluyeron aquellos pacientes:
 - Diagnosticados de artritis reumatoide según su médico habitual y en seguimiento por el servicio de Reumatología.
 - Realización de cribado prebiológico en el servicio de Medicina Preventiva del Hospital de Elda en los últimos 10 años (2011-2020).
 - Administración de al menos una dosis de vacuna frente al VHB durante el cribado prebiológico.
 - Tener disponible al menos una valoración de respuesta vacunal mediante título de HBsAc.
- Se excluyeron aquellos paciente que:
 - En la valoración inicial en cribado prebiológico presentan inmunidad frente al VHB (HBsAc ≥ 10 mUI/mL).
 - En cribado prebiológico presenten infección activa por el VHB (definida como presencia de HBsAg).

6.1.4. MUESTREO Y ESTIMACIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL

Se trata de un muestreo de conveniencia. Se incluyeron todos los pacientes con artritis reumatoide remitidos al servicio de Medicina Preventiva para cribado prebiológico y que hayan recibido vacunación para el virus de la hepatitis B en los últimos 10 años (2011-2020). Se seleccionaron los pacientes con artritis reumatoide que habían recibido tratamiento biológico desde el año 2011 a partir de la base de datos disponible en el servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda.

Tras revisión del registro de tratamiento biológico del servicio de Reumatología, se identificaron 250 pacientes con artritis reumatoide. Tras un estudio piloto, se estima que un 40% cumplirá los criterios de inclusión.

6.1.5. RECOGIDA DE VARIABLES

Se seleccionaron los pacientes a partir del registro de pacientes con enfermedades reumáticas en tratamiento biológico, disponible en el servicio de Reumatología. Se revisó la historia clínica electrónica de cada uno de los pacientes a través de Abucasis y Orion Clinic (laboratorio) para comprobar que cumplieran los criterios de inclusión. La recolección de las variables clínicas y analíticas se realizó a través de esos mismos programas; además, también se accedió al Registro Nominal de Vacunas para recoger datos relacionados con el tipo y la fecha de vacunación.

6.1.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recogerán las siguientes variables del estudio:

- Variables de resultado/respuesta principales:
 - Título de HBsAc tras la última dosis de vacuna VHB administrada (variable cuantitativa continua).

- Variables secundarias:
 - Demográficas: fecha de nacimiento (cuantitativa continua), sexo (cualitativa dicotómica).
 - Relacionadas con la enfermedad reumática: fecha de diagnóstico (cuantitativa continua).
 - Relacionadas con el tratamiento administrado para la artritis reumatoide. Se recoge el tratamiento administrado en el momento de la vacunación: fármaco

modificador de la enfermedad (FAME) biológico (sí/no) (cualitativa dicotómica), FAME biológico (cuál) (cualitativa nominal no dicotómica), FAME sintético convencional (sí/no) (cualitativa dicotómica), FAME sintético convencional (cuál) (cualitativa nominal no dicotómica), corticoides (>3 meses a dosis mayor o igual a prednisona 5 mg diarios o equivalente) (sí/no) (cualitativa dicotómica).

- Relacionadas con comorbilidades del paciente: diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC; FG<60 mL/min >3 meses), tabaquismo, VIH (variables cualitativas dicotómicas), IMC (variable cuantitativa continua).
- Relacionadas con la vacunación VHB: pauta en la infancia (sí/no) (cualitativa dicotómica), número de dosis totales administradas tras cribado prebiológico (cuantitativa discreta), pauta 0-1-6 administrada tras cribado prebiológico (sí/no) (cualitativa dicotómica), fecha de cada una de las dosis administradas (cuantitativa continua), inmunidad tras cada una de las dosis administradas* (sí/no) (cualitativa dicotómica), tipo de vacuna utilizada en cada una de las dosis (cualitativa dicotómica).

Se considera efectiva la vacuna cuando el título de anticuerpos es mayor o igual a 10 mUI/mL.

- Relacionadas con el seguimiento del paciente: pérdida de seguimiento (cualitativa dicotómica), motivo de pérdida de seguimiento (cualitativa nominal).

6.1.7. PLAN DE ANÁLISIS

Para el análisis descriptivo, en las variables cualitativas se calcularon las proporciones y en las cuantitativas medidas de tendencia central (media o mediana, dependiendo de si la variable cumplía la normalidad) y dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico).

Para evaluar las características asociadas a ausencia de respuesta, se comparan las características de los grupos de pacientes que no han presentado respuesta a ninguna de las dosis de vacuna para el VHB recibidas (grupo no respondedor), frente al grupo que ha desarrollado respuesta serológica en alguna de las dosis administradas por parte del servicio de Medicina Preventiva (grupo respondedor). Mediante la prueba Chi cuadrado se comparan las variables categóricas entre el grupo respondedor y no respondedor, y mediante la prueba t de Student se comparan las variables continuas (si sigue una distribución normal). Se considera estadísticamente significativo el valor $p < 0,05$. Para minimizar el riesgo de sesgo se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística, incluyendo aquellas variables que en el análisis multivariante tenían un valor $p < 0,2$. En ella, se calcularon las Odds Ratio (OR) así como sus intervalos de confianza.

6.1.8. PLAN DE TRABAJO

El proyecto se llevó a cabo con la colaboración de los servicios de Reumatología y de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Elda, por Jose María Doménech Serrano (estudiante de 6º Medicina en la UMH) como investigador principal, junto a coinvestigadoras principales: la doctora Francisca Sivera Mascaró como tutora, y la doctora Corina Pérez Quintana como cotutora.

ACTIVIDADES/TAREAS	MESES							
	1	2	3	4	5	6	7	8
DISEÑO	X	X						
RECOGIDA DE DATOS		X	X	X				
ANÁLISIS DE RESULTADOS				X	X	X		
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS					X	X	X	
COMUNICACIÓN DE RESULTADOS								X

Los resultados del presente estudio se presentan como parte del Trabajo Fin de Grado de Jose María Doménech Serrano (estudiante de 6º de Medicina en la UMH), y se comunicará en el Congreso Nacional de Reumatología, donde ha sido seleccionado para presentación tipo póster. Además, se planea llevar a cabo una publicación del mismo.

7.RESULTADOS

7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Se revisaron 252 pacientes con AR en tratamiento biológico, de los cuales 102 cumplían los criterios de inclusión (habían recibido vacunación frente al VHB en el proceso de cribado prebiológico y presentaban una valoración de respuesta vacunal mediante título de HBsAc. Los pacientes incluidos eran mayoritariamente mujeres (72 (70,6%)). La edad media a la que se diagnosticó la artritis reumatoide en el total de incluidos fue de 53,5 años (DE 9,7), iniciando la vacunación a una edad media de 56,5 años (DE 10,5). Las características principales de los pacientes incluidos se hallan descritas en la Tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los 102 pacientes incluidos.	
Edad a la que se inició la vacunación	56,5 (DE 10,5)
Sexo mujer	72 (70,6%)
Diabetes	14 (13,7%)
ERC	7 (6,9%)
Tabaquismo	29 (28,4%)
IMC (n=93)	28,8 (DE 5,1)
Edad al diagnóstico	53,5 (DE 9,7)
<i>Los datos se presentan como n (%) o como media (desviación estándar).</i>	

En la última dosis de vacuna administrada, 70 (68,6%) pacientes se encontraban en tratamiento con algún tipo de FAME biológico; 3 (2,9%) con FAMEsd; 75 (75,3%) con FAME

convencionales como MTX (57 (55,9%)) o leflunomida (18 (17,6%)); y 30 (29,4%) pacientes con corticoides (Tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento para la artritis reumatoide recibido en la última dosis administrada de los 102 pacientes incluidos.	
FAMEb	
	70 (68,6%)
Abatacept	2 (2,9%)
Adalimumab	11 (15,7%)
Anakinra	0 (0%)
Belimumab	0 (0%)
Canakinumab	0 (0%)
Certolizumab	1 (1,4%)
Etanercept	26 (37,2%)
Golimumab	8 (11,4%)
Infliximab	1 (1,4%)
Ixekizumab	0 (0%)
Rituximab	3 (4,3%)
Sarilumab	0 (0%)
Secukinumab	0 (0%)
Tocilizumab	18 (25,7%)
Ustekinumab	0 (0%)
FAMEsd	
	3 (2,9%)
Baricitinib	2 (66,7%)
Tofacitinib	1 (33,3%)
Upadacitinib	0 (0%)
FAMEsc	
	75 (73,5%)
MTX	57 (55,9%)
Leflunomida	18 (17,6%)
2 FAMEsc	
	14 (13,7%)
Corticoides	
	30 (29,4%)
<i>Los datos se presentan como n (%).</i>	

7.2. PAUTA DE VACUNACIÓN Y RESPUESTA VACUNAL

Un único paciente (1%) recibió vacunación en la infancia, por lo que se inició la estrategia de vacunación directamente con dosis de refuerzo. El resto (n=101; 99%) recibió la pauta inicial 0-1-6 (92 con Engerix B® y 9 con Fendrix®). De los 102 pacientes, 47 (46,1%) recibieron al menos una dosis de refuerzo (10 con Engerix B® y 37 con Fendrix®). Los pacientes que iniciaron las dosis de refuerzo con Engerix B®, recibieron todas las dosis de la misma; de la misma manera que aquellos que iniciaron las dosis de refuerzo con Fendrix®, recibieron la totalidad de dosis con Fendrix®. En cuanto a las diferentes dosis de refuerzo, 47 pacientes (46,1%) recibieron la primera dosis de refuerzo, 36 (35,3%) recibieron la segunda, 25 (24,5%) recibieron la tercera, 11 (10,8%) recibieron la cuarta y un paciente (0,98%) recibió de manera excepcional una quinta dosis de refuerzo. Veinticinco (24,5%) pacientes no completaron la pauta de vacunación (pérdida de seguimiento) antes de la cuarta dosis de refuerzo debido a exitus (2; 2%), rechazo expreso de vacunación (2; 2%), no acudir a citas de seguimiento (4; 4%), o por otras pérdidas de seguimiento no explicadas (17; 16,8%).

De manera global, 72 (70,6%) pacientes, presentaron respuesta vacunal tras una media de 4,1 (DE 1,5) dosis. Con la pauta inicial 0-1-6 se obtuvo respuesta serológica en 37 (36,6%) pacientes, mientras que 64 (63,4%) no alcanzaron respuesta. En cambio, de los 47 pacientes que recibieron dosis de refuerzo, 35 (75%) mostraron respuesta serológica en algún momento de la estrategia. La eficacia de las dosis de refuerzo osciló entre el 21% de la primera al 45% de la cuarta, con una tendencia a mayor eficacia cuantas más dosis de refuerzo se habían recibido (Tabla 3).

Respecto al tipo de vacuna, 36 (35,3%) de los pacientes vacunados con Engerix® tuvieron respuesta vacunal y 36 (78,3%) de los pacientes vacunados con Fendrix® tuvieron respuesta vacunal. En la Tabla 3 se pueden observar las diferencias en los porcentajes de respuesta y no

respuesta a las distintas estrategias de vacunación (pauta 0-1-6, primera, segunda, tercera, cuarta y quinta dosis de refuerzo) y según el tipo de vacuna administrada en cada una de ellas.

Tabla 3. Eficacia de las diferentes dosis de vacunación según tipo de vacuna administrada.					
		Número de pacientes	Respondedores* por tipo de vacuna	Respondedores* totales	
Pauta 0-1-6	Engerix B®	92	30 (32,6%)	37 (36,6%)	
	Fendrix®	9	7 (77,8%)		
Primera dosis de refuerzo	Engerix B®	10	2 (20%)	10 (21,3%)	35 (74,5%)
	Fendrix®	37	8 (21,6%)		
Segunda dosis de refuerzo	Engerix B®	7	1 (14,3%)	11 (30,6%)	
	Fendrix®	29	10 (34,5%)		
Tercera dosis de refuerzo	Engerix B®	5	3 (60%)	8 (32%)	
	Fendrix®	20	5 (25%)		
Cuarta dosis de refuerzo	Engerix B®	0	0	5 (45,4%)	
	Fendrix®	11	5 (45,4%)		
Quinta dosis de refuerzo	Engerix B®	0	0	1 (100%)	
	Fendrix®	1	1 (100%)		

Los datos se presentan como n (%).

*Respondedores: HBsAc \geq a 10 mUI/mL.

7.3. FACTORES ASOCIADOS A RESPUESTA VACUNAL

Se analizó la asociación de diferentes variables demográficas, clínicas y vacunales con la probabilidad de obtener una respuesta vacunal. En el análisis univariante (Tabla 4 y Gráfico 1), los pacientes vacunados con Fendrix® presentaron una tendencia a mayor respuesta vacunal. Las mujeres mostraron una asociación con una mayor respuesta vacunal y los fumadores mostraron una tendencia a una menor respuesta vacunal. El resto de variables no mostró asociación con la probabilidad de respuesta vacunal. Cabe destacar que ninguno de los pacientes que estaba en tratamiento con rituximab alcanzó respuesta vacunal.

Tabla 4. Asociación de variables demográficas, clínicas y vacunales con la probabilidad de presentar respuesta vacunal.

Variables	Respondedores (n=72)	No respondedores (n=30)	Significación estadística (p <0.05)
Vacunado con Fendrix® en algún momento	36 (50%)	9 (30%)	0,064
Edad a la que se inició la vacunación	56,1 (DE 9,0)	57,3 (DE 13,5)	0,603 IC95% (-3,333; 5,711)
Sexo mujer	55 (76,4%)	17 (56,7%)	0,046
Diabetes	9 (12,5%)	5 (16,7%)	0,546*
ERC	4 (5,6%)	3 (10%)	0,417*
Tabaquismo	17 (23,6%)	12 (40%)	0,095
IMC	28,8 (DE 5,2)	28,6 (DE 5,0)	0,851 IC95% (-2,653; 2,195)
Edad al diagnóstico	53,1 (DE 8,3)	54,4 (DE 12,6)	0,551 IC95% (-2,939; 5,477)
Años transcurridos entre diagnóstico e inicio de vacunación	3,0 (DE 2,9)	2,9 (DE 3,3)	0,912 IC95% (-1,385; 1,239)
Años transcurridos entre fin pauta 0-1-6 y primer refuerzo	0,8 (DE 1,9)	0,3 (DE 0,2)	0,362 IC95% (-1,595; 0,594)
Pauta 0-1-6 administrada	71 (98,6%)	30 (100%)	1,000*

Tabla 4. Asociación de variables demográficas, clínicas y vacunales con la probabilidad de presentar respuesta vacunal.

Variables		Respondedores (n=72)	No respondedores (n=30)	Significación estadística (p <0.05)
Tipo 0-1-6	Engerix B®	63 (88,7%)	29 (96,7%)	0,274*
	Fendrix®	8 (11,3%)	1 (3,3%)	
Tipo primer refuerzo	Engerix B®	6 (17,1%)	4 (33,3%)	0,251*
	Fendrix®	29 (82,9%)	8 (66,7%)	
Tipo segundo refuerzo	Engerix B®	4 (16%)	3 (27,3%)	0,650*
	Fendrix®	21 (84%)	8 (73,7%)	
Tipo tercer refuerzo	Engerix B®	3 (21,4%)	2 (18,2%)	1,000*
	Fendrix®	11 (78,6%)	9 (81,8%)	
	Fendrix®	6 (100%)	5 (100%)	
FAMEb		53 (73,6%)	20 (66,7%)	0,479
FAMEb cuál	Infliximab	1 (1,9%)	0 (0%)	0,074
	Etanercept	16 (30,2%)	10 (50%)	
	Adalimumab	9 (17%)	2 (10%)	
	Certolizumab	1 (1,9%)	0 (0%)	
	Golimumab	8 (15,1%)	0 (0%)	
	Rituximab	0 (0%)	3 (15%)	
	Tocilizumab	14 (26,4%)	4 (20%)	
	Abatacept	1 (1,9%)	1 (5%)	
	Baricitinib	2 (3,7%)	0 (0%)	
	Tofacitinib	1 (1,9%)	0 (0%)	
FAMEsc		51 (70,8%)	24 (80%)	0,339
FAMEsc cuál	Metotrexato	39 (76,5%)	18 (75%)	0,889
	Leflunomida	12 (23,5%)	6 (25%)	
Corticoides		20 (27,8%)	10 (33,3%)	0,575

Los resultados de las variables cuantitativas han sido obtenidos mediante el estadístico t de Student.

Los resultados de las variables cualitativas han sido obtenidos mediante el estadístico de Chi-Cuadrado, excepto los marcados con asterisco (*), que han sido analizados mediante el estadístico exacto de Fisher.

No se calcula ningún estadístico al respecto por ser constantes: VIH, tipo de cuarto refuerzo, tipo de quinto refuerzo.

Gráfico 1. Análisis univariante.



Para minimizar el riesgo de sesgo se realiza un análisis multivariante (Tabla 5). En el análisis ajustado, ninguna de las variables alcanza una asociación significativa con la ausencia de respuesta vacunal, aunque la vacunación con Fendrix® numéricamente disminuye a más de la mitad la posibilidad de no tener respuesta.

Tabla 5. Análisis multivariante. Regresión logística con la ausencia de respuesta vacunal.

Variables	OR univariante	OR ajustada
Vacunado con Fendrix® en algún momento	0,43 / IC95% (0,17; 1,06)	0,39 / IC95% (0,15; 1,01)
Edad a la que se inició la vacunación	1,01 / IC95% (0,97; 1,05)	1,02 / IC95% (0,98; 1,07)
Sexo hombre	2,47 / IC95% (1,00; 6,11)	2,17 / IC95% (0,81; 5,81)
Diabetes	1,40 / IC95% (0,43; 4,59)	—
ERC	1,89 / IC95% (0,40; 9,01)	—
Tabaquismo	2,16 / IC95% (0,87; 5,36)	1,86 / IC95% (0,67; 5,15)
Edad al diagnóstico (Para cada año)	1,01 / IC95% (0,97; 1,06)	—
FAMEb	0,72 / IC95% (0,29; 1,80)	—
FAMEsc	1,65 / IC95% (0,59; 4,61)	—
Corticoides	1,30 / IC95% (0,52; 3,26)	—

8. DISCUSIÓN

Las recomendaciones EULAR acerca del estudio prebiológico en este grupo de pacientes incluyen administrar la vacuna del VHB en pacientes en riesgo. Sin embargo, los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar una respuesta serológica menor. Nuestro estudio apoya la utilidad de la estrategia de vacunación para el VHB basada en una pauta inicial 0-1-6, proseguida de dosis de refuerzo en pacientes con artritis reumatoide. De manera general, esta estrategia logró una eficacia del 71%. Sin embargo, la eficacia se muestra francamente disminuida frente a lo esperable en la población general. La pauta inicial 0-1-6 consigue una protección vacunal 37%, frente al 70-95% de protección en la población general ¹. En cambio, la estrategia de dosis de refuerzo posterior aumenta la eficacia de la vacuna hasta responder un 75%.

El uso de Fendrix® en la pauta de dosis de refuerzo, se demostró más eficaz en pacientes sanos que el uso de vacunas menos inmno génicas. En nuestros pacientes, el uso de Fendrix® en algún momento del proceso, muestra una tendencia a asociarse con una mayor respuesta vacunal. Aunque actualmente solo está indicada en pacientes con enfermedad renal crónica, nuestro estudio parece apoyar su uso en otros grupos de pacientes inmunosuprimidos. Adicionalmente, las mujeres mostraron una asociación con mayor respuesta vacunal y los pacientes fumadores mostraron una tendencia a menor respuesta en el análisis univariante. Sin embargo, y a diferencia de algunos estudios previos, no se demostró que ninguno de los fármacos para la artritis reumatoide mostrarán una disminución de la eficacia vacunal. Fármacos como el metotrexato han demostrado una disminución de la eficacia de la vacunación con la gripe, es posible que estudios con mayores muestra de pacientes, puedan analizar esto con mayor profundidad.

El manejo de la vacunación frente al VHB en pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico es un tema con escasa evidencia en la literatura, haciendo así que las

recomendaciones generales se basen principalmente en opiniones de expertos. Es probable que otras enfermedades mediadas por el sistema inmune presenten de la misma manera una disminución de la respuesta vacunal frente al VHB.

La dificultad en obtener respuesta vacunal de pacientes con artritis reumatoide ejemplifica la necesidad de crear colaboraciones y alianzas estratégicas entre los servicios de Reumatología y de Medicina Preventiva que permitan optimizar la estrategia de vacunación. Es probable que vacunar a los pacientes antes de iniciar tratamiento biológico aumente la tasa de respuesta vacunal. Cabe destacar que ningún paciente en tratamiento con rituximab alcanzó respuesta vacunal. Esto es acorde a los datos disponibles sobre la respuesta humoral a la vacuna frente al SARS-CoV-2. En cambio, los pacientes con rituximab pueden presentar respuesta celular a la vacunación frente al SARS-CoV-2, sin que esté establecido el grado de protección que dicha respuesta les ofrece. Es posible que, aunque los pacientes con rituximab no desarrollen respuesta serológica en las vacunaciones frente a la VHB, exista una respuesta celular que les confiera cierta inmunidad.

Es recomendable ampliar la investigación acerca del tema abordado, mediante estudios observacionales con mayores muestras y estudios randomizados de estrategias vacunales en grupos de pacientes inmunosuprimidos. Esto permitirá obtener evidencia más sólida que nos permita desarrollar recomendaciones basadas en evidencia.

9. LIMITACIONES

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral limitado. Sin embargo, se incluyeron todos los pacientes disponibles que cumplían los criterios de inclusión. No se pudieron incluir los pacientes con cribados anteriores al 2011, ya que no se disponía de registros fiables electrónicos. Adicionalmente, no se incluyeron los pacientes que realizaron el cribado prebiológico pero nunca recibieron tratamiento biológico, ya que la selección de los pacientes

se realizó a partir de una base de datos de tratamientos biológicos de la que dispone el servicio de Reumatología. Sin embargo, en la práctica clínica estos pacientes representan un pequeño número ya que la remisión a Medicina Preventiva se realiza cuando la decisión de iniciar un tratamiento biológico ya se ha tomado. Por tanto, no parece que la pérdida de pacientes disponibles haya sido sustancial.

Además, se ha recogido un número limitado de variables demográficas y clínicas. Por ejemplo, no se ha recogido la actividad de la enfermedad ni su gravedad (presencia de erosiones), lo que limita los análisis de asociación. La medición de la actividad, así como la recogida de los tratamientos recibidos presenta especiales retos, ya que se trata de variables que se modifican con el tiempo. Así, en el estudio se ha recogido solamente los tratamientos recibidos durante la administración de la última dosis, siendo esta la que resultó eficaz o la última en la que no se registró respuesta. Un análisis más pormenorizado de las variables con modificaciones temporales, podría ofrecernos nueva información.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue evaluado por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIm) del Hospital General Universitario de Elda y el Comité Oficial de Investigación Responsable (COIR).

Cumpliendo los postulados de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea toda la información resultante se trata con total confidencialidad según la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales).

El estudio se realiza según las normas de buena práctica clínica y cumpliendo con la legislación vigente.

Se obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital General Universitario de Elda y del OIR. Al tratarse de un estudio en el que sólo se analizan los datos de forma retrospectiva sin suponer ningún riesgo para el paciente, se concedió la exención del consentimiento informado por parte del CEIm.

En todo momento se preserva la privacidad y el anonimato de los pacientes incluidos, asignando a cada uno de ellos un número, sin reflejar en ningún momento datos identificativos como el nombre o los apellidos, historia clínica o SIP. Para ello, utilizamos una codificación encriptada que solo conoce el investigador principal y los miembros del equipo colaborador.

11.CONCLUSIONES

La estrategia de vacunación frente al virus de la hepatitis B (VHB) basada en una pauta inicial 0-1-6 y pautas de refuerzo hasta conseguir una respuesta vacunal, consigue respuesta serológica en el 74,5% de los pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico.

La pauta vacunal estándar (0-1-6) para el VHB en pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico resulta en una protección vacunal del 37%, frente al 70-95% en la población general.

Cada una de las dosis de refuerzo para el VHB en pacientes con artritis reumatoide consigue una respuesta serológica entre el 21 y el 45%.

Ser hombre se asocia a un mayor riesgo de no adquisición de inmunidad tras la estrategia de vacunación en cribado prebiológico y pacientes fumadores muestran una tendencia a mayor respuesta vacunal.

El uso de Fendrix® en algún momento del proceso, muestra tendencia a asociarse a un menor riesgo de no adquirir inmunidad.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hepatitis B | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. Vacunasaep.org. 2021 [cited 5 December 2021]. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29#2>.
2. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;79(1):39-52.
3. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2):e001041.
4. Rondaan C, Furer V, Heijstek M, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld F et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open*. 2019;5(2):e001035.
5. Sebastiani M, Atzeni F, Milazzo L, Quartuccio L, Scirè C, Gaeta G et al. Italian consensus Guidelines for the management of hepatitis B virus infections in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(5):525-530.
6. Thomas K, Vassilopoulos D. Immunization in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(5):946-963.
7. Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J, Gutiérrez A, Villanueva C, de-Madaria E et al. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2013;31(30):3065-3071.

8. Pratt P, Nunes D, Long M, Farraye F. Improved Antibody Response to Three Additional Hepatitis B Vaccine Doses Following Primary Vaccination Failure in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019;64(7):2031-2038.
9. Baddley J, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino J, Mylonakis E, San-Juan R et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S10-S20.
10. Winthrop K, Mariette X, Silva J, Benamu E, Calabrese L, Dumusc A et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:S21-S40.
11. Raven S, Hoebe C, Vossen A, Visser L, Hautvast J, Roukens A et al. Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(1):92-101.
12. Gałaj A, Grzešek G, Borys D, Durmowicz A, Grzešek E, Szadujkis-Szadurski L et al. Comparison of immunogenicity and safety of Engerix B and Twinrix vaccine. *Wiadomosci lekarskie*. 2004;57(5-6):217-20.

13. ANEXO

13.1. CEIM



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA
Clra. Elda-Sax, s/n. 03600-Elda. <http://www.elda.san.gva.es>
Tfno: 96 698 9019 Fax: 96 697 5148. email: ceic_helda@gva.es

DICTAMEN DE EVALUACIÓN DEL CEIm PARA EOm

Dr. D. Julián Izquierdo Luzón.
Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elda.

CERTIFICA:

Que en relación al protocolo de investigación:

Código de protocolo: *2022/01 EOm* versión: 1.0 fecha: 31/10/2021

Titulado:

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN CRIBADO PREBIOLÓGICO.

Este CEIm, en su reunión de fecha 08/02/2022, tras la evaluación realizada de la propuesta del promotor relativa al estudio especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la adecuación a los postulados éticos.
2. Cuestiones relacionadas con el procedimiento de información y obtención del consentimiento informado y el plan de reclutamiento.
3. Consideraciones generales del ensayo.
4. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y de sus colaboradores
5. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
6. Cuestiones relacionadas con las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en el contrato previsto en el artículo 30 del R. D. 223/2004 y en la Resolución de 16.07.2009 de la Conselleria de Sanidad.

Clasificación: Estudio observacional con medicamentos (EOm) retrospectivo, sin ánimo de lucro. Trabajo de fin de grado.

Este CEIm emite un DICTAMEN FAVORABLE para su realización en el Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda, por la Dra. Francisca Sivera Mascaró como investigadora principal.

Lo que firmo en Elda a 8 de febrero de 2022.

Firmat per Julián Izquierdo Luzón el
16/02/2022 10:54:45

Fdo., El Secretario Técnico.
Dr. D. Julián Izquierdo Luzón.

**(ST-4) CONFORMIDAD DE LA GERENCIA DEL DEPARTAMENTO DE ELDA
PARA LA REALIZACIÓN DE UN ESTUDIO OBSERVACIONAL con medicamentos**

Dña. **Vicenta Tortosa Urrea**, Gerente del Departamento de Salud de Elda y Director del Hospital General Universitario de Elda,

CERTIFICA:

1. Que conoce la propuesta para la realización en este Centro del Estudio observacional con medicamentos, titulado:

EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN CRIBADO PREBIOLÓGICO

cuyo investigador principal en este Centro es la Dra. Francisca Sivera Mascaró,
del Servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda.

2. Que se me ha remitido el DICTAMEN FAVORABLE del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elda, siendo aprobado en su reunión del día 03/02/2022, con Acta nº 2022/02.

3. Que acepta la realización de dicho Estudio observacional con medicamentos en este Centro.

Lo que firmo en Elda, a 8 de febrero de 2022.

Firmado por **Vicenta Tortosa Urrea** el
10/02/2022 18:04:55
Cargo: **GERENTE D.S. ELDA**

13.2. COIR



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 27 de febrero del 2022

Nombre del tutor/a	Francisca Sivera Mascaró, Cotutora: Corina Pérez Quintana.
Nombre del alumno/a	Jose María Doménech Serrano
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN CRIBADO PREBIOLÓGICO.
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220227215005
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.FSMCCPQ.JMDS.220227
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN CRIBADO PREBIOLÓGICO**, ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de

Página 1 de 2



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN CRIBADO PREBIOLÓGICO.

Jose María Doménech¹, Corina Pérez², Francisca Sivera^{3,4}

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche.
² Servicio de Medicina Preventiva, Hospital General Universitario de Elda.
³ Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Elda.
⁴ Facultad de Medicina, Universidad Miguel Hernández de Elche.

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones EULAR de estudio prebiológico incluyen la vacunación frente al VHB en aquellos pacientes en riesgo. Sin embargo, los pacientes con inmunosupresión pueden presentar una menor respuesta serológica a la vacunación. Existen dos vacunas disponibles en España: Engerix B® (utilizada en la pauta infantil) y Fendrix® (indicada a partir de los 15 años y en pacientes con ENC, pero cuyo uso se amplía ocasionalmente a pacientes inmunosuprimidos).

OBJETIVO

Evaluar la respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes con artritis reumatoide candidatos a tratamiento biológico que en cribado previo no presentan inmunidad frente al virus de la hepatitis B.

MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron pacientes con artritis reumatoide en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda, con valoración prebiológica por el servicio de Medicina Preventiva y a los que se les ha administrado al menos una vacuna para el virus de la hepatitis B en esta valoración.

La práctica habitual incluye una pauta de 0-1-6 meses con Engerix B® (si no la han recibido en la infancia), seguida de dosis de refuerzo con Engerix B® o Fendrix® hasta conseguir respuesta serológica, con un máximo de 4 dosis de refuerzo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían recibido tratamiento biológico para la AR desde el año 2010. Se recabaron datos demográficos, sobre la enfermedad, comorbilidades, tratamiento, tipo y pauta vacunal, y se evaluó la respuesta serológica, considerando respuesta a la vacuna un título de HBsAg ≥ 10 mU/mL.

RESULTADOS

Se incluyeron 102 pacientes (Tablas 1 y 2).

Edad a la que se inició la vacunación.	56.5 (DE 10.5)
Sexo mujer.	72 (70.6%)
Diabetes.	14 (13.7%)
ERC.	7 (6.9%)
Tabaquismo.	29 (28.4%)
IMC.	28.8 (DE 5.1)*
Edad al diagnóstico.	53.5 (DE 9.7)

FAMEB.	70 (68.6%)
FAMEsc.	3 (2.9%)
FAMEsc.	75 (73.5%)
MTX.	57 (55.9%)
Leflunomida.	18 (17.6%)
2 FAMEsc.	14 (13.7%)
Contraíndices.	30 (29.4%)

Los datos se expresaron como n (%), * como media (desviación estándar), **MC: minutos = 5; * y ** expresados en *66.66 y en ** respectivamente *45).

RESULTADOS

- 101 pacientes (99%) recibieron la pauta inicial 0-1-6 (92 con Engerix B® y 9 con Fendrix®).
- 47 (46.1%) pacientes en total recibieron al menos una dosis de refuerzo (10 con Engerix B® y 37 con Fendrix®).

De manera global, 72 (71%), presentaron respuesta vacunal tras una media de 4,1 (DE 1,5) dosis. Con la pauta inicial 0-1-6 se obtuvo respuesta serológica en 37 (37%). En cambio, 35 (75%) de los 47 pacientes con dosis de refuerzo mostraron respuesta serológica tras 1-5 dosis de refuerzo. Respecto al tipo de vacuna, 36 (35%) de los pacientes vacunados con Engerix® tuvieron respuesta vacunal y 36 (78%) de los pacientes vacunados con Fendrix® tuvieron respuesta vacunal.

En el análisis univariante, los pacientes vacunados con Fendrix® presentaron una tendencia a mayor respuesta. Las mujeres mostraron una asociación con una mayor respuesta, y los fumadores mostraron una tendencia a una menor respuesta vacunal (Gráfico 1). Ninguno de los pacientes que estaba en tratamiento con rituximab alcanzó respuesta vacunal.



	OH univariante	OH ajustada
Vacunados con Fendrix® en algún momento.	0,429 (IC95% (0,173; 1,062))	0,389 (IC95% (0,150; 1,010))
Vacunados con Engerix® en algún momento.	0,173 (IC95% (0,076; 0,403))	1,032 (IC95% (0,377; 2,868))
Edad a la que se inició la vacunación.	2,101 (IC95% (0,976; 4,520))	2,173 (IC95% (0,812; 5,813))
Sexo hombre.	1,400 (IC95% (0,627; 3,120))	---
Sexo mujer.	1,889 (IC95% (0,396; 9,006))	---
ERC.	2,157 (IC95% (0,868; 5,362))	1,856 (IC95% (0,668; 5,152))
Tabaquismo.	1,014 (IC95% (0,970; 1,059))	---
Edad al diagnóstico (para cada año).	0,717 (IC95% (0,285; 1,803))	---
FAMEB.	1,647 (IC95% (0,589; 4,698))	---
Contraíndices.	1,300 (IC95% (0,519; 3,255))	---

CONCLUSIONES

La pauta 0-1-6 en pacientes con artritis reumatoide en cribado prebiológico resulta en una protección vacunal del 37%. Frente al 70-95% en la población general. Dosis posteriores de refuerzo aumentan la eficacia de la vacuna, respondiendo el 75%. El uso de Fendrix® en algún momento del proceso, muestra una tendencia a asociarse con mayor respuesta vacunal.