

# EFICACIA DE LA VACUNACIÓN DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS EN CRIBADO PREBIOLÓGICO



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*



**Autora:** Elena Bernad Asencio

**Tutora:** Francisca Sivera Mascaró

**Departamento:** Medicina Clínica

**Curso académico 2023-2024**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>6</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>Variables del estudio .....</b>	<b>9</b>
<b>Plan de Análisis .....</b>	<b>12</b>
<b>Consideraciones Éticas .....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>13</b>
<b>Tasas de respuesta vacunal.....</b>	<b>16</b>
<b>Análisis Univariante .....</b>	<b>17</b>
<b>Análisis Multivariante.....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>19</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>23</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>26</b>
<b>Certificado CEIm .....</b>	<b>26</b>
<b>Certificado COIR.....</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

Los pacientes con enfermedades reumáticas crónicas presentan cierto grado de inmunosupresión, especialmente, aquellos con terapias avanzadas (fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) o fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos (FAME sintético dirigido)) (1). Algunos estudios han demostrado una respuesta a la vacunación del virus de la hepatitis B (VHB) menor de la esperada (2,3). Por lo que en este estudio se pretende determinar la tasa de respuesta a la vacunación del VHB en pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (EspA) y artritis psoriásica (APs). Además, también se pretende comparar la eficacia de la vacuna de Fendrix frente a Engerix y evaluar la relación de factores sociodemográficos y clínicos con la respuesta vacunal. Para ello, se han incluido un total de 109 pacientes diagnosticados de EspA o APs pertenecientes al servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda, de los que se han obtenido los datos, de carácter retrospectivo, a partir de sus historias clínicas electrónicas.

El 77,1% alcanzaron respuesta serológica (títulos anti-Hbs > 10mUI/mL) tras la vacunación, con una media del título de anti-HBs de 330,28 (desviación estándar de 405,7). Los pacientes de sexo masculino, los que estaban diagnosticados de APs, aquellos con hábito tabáquico activo y los pacientes en tratamiento con Metotrexato presentaron una tasa de respuesta a la vacunación significativamente menor. Por otra parte, no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas al comparar la eficacia de la vacuna con Fendrix frente a Engerix. Los pacientes con enfermedades reumáticas tienen una tasa de respuesta subóptima a la vacunación para el VHB. Por ello, con el objetivo de mejorar esta tasa de respuesta, es necesario ampliar los estudios dirigidos a obtener una estrategia de vacunación adecuada para este tipo de pacientes.

## **ABSTRACT**

Patients with chronic rheumatic diseases present a certain degree of immunosuppression, especially those with advanced therapies (biological disease-modifying drugs (bDMARDs) or targeted synthetic disease-modifying drugs (targeted synthetic DMARDs)) (1). Some studies have shown a lower than expected response to hepatitis B virus (HBV) vaccination (2,3). Therefore, this study aims to determine the response rate to HBV vaccination in patients diagnosed with ankylosing spondylitis (SpA) and psoriatic arthritis (PsA). In addition, it is also intended to compare the efficacy of the Fendrix vaccine against Engerix and evaluate the relationship of sociodemographic and clinical factors with the vaccine response. To this end, a total of 109 patients diagnosed with SpA or PsA belonging to the Rheumatology service of the General University Hospital of Elda have been included, from whom data have been obtained, retrospectively, from their electronic medical records.

77.1% achieved serological response (anti-Hbs titers  $>10\text{mUI/mL}$ ) after vaccination, with a mean anti-HBs titer of 330.28 (standard deviation of 405.7). Male patients, those diagnosed with PsA, those with an active smoking habit and patients receiving Methotrexate treatment had a significantly lower response rate to vaccination. On the other hand, no statistically significant differences have been obtained when comparing the efficacy of the vaccine with Fendrix versus Engerix. Patients with rheumatic diseases have a suboptimal response rate to HBV vaccination. In order to improve this response rate, it is necessary to expand studies aimed at obtaining an appropriate vaccination strategy for this type of patient.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades reumáticas tienen mayor riesgo de infección que la población general, ya sea por la propia enfermedad o por los fármacos inmunomoduladores usados para su control. Por ello, el uso de vacunas como prevención de determinadas infecciones están indicadas en estos pacientes (1). Sin embargo, según la actualización de EULAR en 2019, la cobertura de vacunación en la población de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias es subóptima. Por un lado, puede deberse a la falta de derivación por los propios profesionales, lo que requeriría una labor de divulgación de las pautas de vacunación recomendadas en estos casos. Por otra parte, otro factor determinante es la falta de evidencia en cuanto a la efectividad, inmunogenicidad y seguridad de las vacunas en esta población (4). Algunas de las vacunas recomendadas son neumococo, influenza, papiloma y hepatitis B (1). Sin embargo, respecto esta última no existe un consenso claro debido a la escasez de publicaciones disponibles.

En España se recomienda la vacunación universal en la infancia y a los adultos en determinadas situaciones de riesgo. Las últimas recomendaciones EULAR de 2019 respecto a la población de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias proponen vacunar únicamente a aquellos que se encuentran en riesgo de contraer hepatitis B (pacientes seronegativos que viajan o son residentes de países endémicos) o aquellos con riesgo incrementado de exposición al VHB (personal sanitario, contactos domésticos o sexuales con personas infectadas, usuarios de drogas por vía parenteral, etc.) (4). En España, las recomendaciones SER proponen vacunar a todo paciente que va a iniciar tratamiento biológico. (5). En la práctica clínica, es habitual vacunar a todos aquellos pacientes que son subsidiarios o pudieran serlo en un futuro de tratamiento con FAMEb.

El título de anti-HBs se ha relacionado con el nivel de protección, considerando 10mUI/mL como límite seroprotector. Por lo que aquellos con títulos de anti-HBs inferiores a 10mUI/mL medido en la serología tienen mayor riesgo de reactivación de la hepatitis B (4). Por lo tanto, el objetivo de la vacunación del VHB consiste en alcanzar estos niveles seroprotectores y, de esta forma, impedir la infección por hepatitis B, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. No obstante, algunos

estudios han evidenciado una respuesta a la vacunación menor en pacientes inmunocomprometidos, entre ellos, aquellos con enfermedades reumáticas y/o en tratamiento con FAMEb, comparada con la respuesta de la población general (2,3). Sin embargo, muchos de ellos presentaban limitaciones y posibles factores de confusión, limitando la extracción de conclusiones fiables.

En España existen dos vacunas para la hepatitis B, una de ellas (Fendrix), con una dosis mayor y autorizada para su uso en pacientes en diálisis o pre-trasplante (6). Además, la vacuna de Fendrix presenta ciertas características, como el fosfato de aluminio o una agonista del receptor Toll- like (3-O-desacyl-4-monofosforil lípido A) en su composición, que mejora la inmunogenicidad. (7) Hace unos años *Raven et al* evaluaron la eficacia de la revacunación en pacientes considerados previamente no respondedores; los grupos de pacientes que fueron revacunados con mayores concentraciones de vacuna (HBVaxPro-40 o Fendrix) obtuvieron una mayor tasa de pacientes respondedores (21,6% y 26,3%, respectivamente), respecto a la revacunación con dosis simple (HBVaxPro-10 o Engerix-B). (8) En ocasiones, esta vacuna también se utiliza en otros pacientes inmunosuprimidos, ya que se considera que tiene mayor potencial de inducir seroconversión. (7) Dada las limitaciones de los estudios publicados, planteamos el objetivo de conocer la tasa de respuesta de vacunación para el VHB en nuestro medio, evaluando si existen diferencias entre la vacunación con Engerix(20ug/mL) o Fendrix(40ug/mL) y la relación de la tasa de respuesta vacunal con factores clínicos y sociodemográficos.

## **HIPÓTESIS**

Debido a la enfermedad autoinmune crónica y a que la mayoría de ellos se encuentra en tratamiento inmunosupresor durante el proceso de vacunación, se estima que las tasas de respuesta a la vacunación del VHB serán moderadas en este grupo de pacientes.

Por otra parte, se estima que la vacunación con Fendrix ofrecerá ventajas en una mayor tasa de seroconversión frente a Engerix.

## **OBJETIVOS**

Objetivo primario:

- Establecer la tasa de respuesta a la vacunación del virus de la hepatitis B (medida mediante el título de anticuerpos anti-HBs) en pacientes con espondiloartritis o artritis psoriásica en cribado prebiológico según pautas establecidas en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Elda.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la tasa de respuesta a la pauta inicial “estándar” de vacunación 0-1-6 en pacientes con EspA o APs en cribado prebiológico.
- Evaluar la tasa de respuesta a las dosis de refuerzo en pacientes con EspA o APs en cribado prebiológico.
- Evaluar la tasa de respuesta diferente según se reciba vacunación con Engerix o con Fendrix en pacientes con EspA o APs en cribado prebiológico.
- Evaluar la asociación entre factores clínicos y sociodemográficos a la respuesta a la vacunación frente al virus de la hepatitis B en pacientes con EspA o APs en cribado prebiológico.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se diseñó un estudio descriptivo retrospectivo y unicéntrico, en el que se evaluó el grupo de pacientes diagnosticados de EspA o APs que habían recibido vacunación para la hepatitis B en el contexto del cribado realizado a los candidatos a recibir tratamiento biológico. Se incluyó toda la población a estudio.

Primero, se identificaron a todos los pacientes que habían recibido o estaban recibiendo tratamiento biológico entre los años 2011 y 2022 en el Hospital General Universitario de Elda y que estaban diagnosticados o bien de APs o de EspA. Se seleccionaron estas fechas ya que la remisión al servicio de Medicina Preventiva y la vacunación frente al VHB en estos pacientes se inició en 2012.

Adicionalmente, la historia clínica electrónica de los pacientes está disponible desde 2011 en el servicio de Reumatología. La identificación de los pacientes se realizó mediante un registro propio de la Sección de Reumatología. De cada uno de estos pacientes, se revisó la historia clínica electrónica (disponible en Abucasis y Orion Clinic), así como el Registro Nominal Vacunal y se seleccionaron aquellos que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes en seguimiento por el servicio de Reumatología del Hospital General Universitario de Elda con diagnóstico de artritis psoriásica y/o espondiloartritis
2. Haber realizado cribado prebiológico por el servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Elda entre 2011 y 2022.
3. Administración de, al menos, una dosis de vacuna frente al VHB durante el cribado prebiológico
4. Tener al menos una valoración de la respuesta vacunal mediante título de anticuerpos anti-HBs

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que en la valoración inicial del cribado prebiológico ya presentaban inmunidad frente al VHB (definida como niveles de anti-HBc o anti-HBs  $\geq 10\text{mUI/ml}$ )
2. Pacientes que en la valoración inicial del cribado prebiológico presentaban infección activa por VHB (definido como la presencia de HBsAg)

De todos los pacientes incluidos, se recabaron los datos sociodemográficos y de comorbilidades, datos clínicos relacionados con la enfermedad reumatológica de base y su tratamiento y datos relacionados con la vacunación del VHB y su respuesta.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

### Variable primaria/de resultado:

- Serología (Título de anticuerpos anti-HBs tras la administración de la última vacuna VHB) (variable cuantitativa continua). La variable se consideró de manera cuantitativa y se transformó en cualitativa, considerando que existía respuesta vacunal si el nivel de anticuerpos anti-HBs  $\geq 10\text{mUI/ml}$ .

### Variables secundarias: (tabla 1)

**Tabla 1. Características de las variables secundarias del estudio**

Variable	Opciones de respuesta	Lugar de extracción de datos	Tipo de variable
Fecha de nacimiento		Historia clínica electrónica	Cuantitativa continua
Sexo biológico	Hombre/mujer	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
DM	Sí/no	Diagnóstico incluido en la historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
Hábito tabáquico	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
ERC	Sí/no	FG<60ml/min en alguna analítica	Cualitativa dicotómica
VIH	Sí/no	Diagnóstico incluido en la historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica

<b>IMC</b>		Historia electrónica	Cuantitativa continua
<b>Tipo de patología reumática</b>	Espondiloartritis/Artritis psoriásica	Diagnóstico en la historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Fecha de diagnóstico</b>		Historia clínica electrónica	Cuantitativa continua
<b>Terapia avanzada (FAME biológico o sintético dirigido)</b>	Sí/no	Toma de FAMEb en el momento de iniciar la vacunación (historia clínica electrónica)	Cualitativa dicotómica
<b>Tipo de terapia avanzada</b>	Adalimumab/Certolizumab/Etanercept/ Golimumab/Infliximab/Ixekizumab/ Secukinumab/Ustekinumab	Historia clínica electrónica	Cualitativa no dicotómica
<b>Fecha inicio de la terapia avanzada</b>		Historia clínica electrónica	Cuantitativa continua
<b>FAMEsc</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>FAMEsc</b>	Metotrexato/Leflunomida/ Salazopirina/Azatioprina	Historia clínica electrónica	Cualitativa no dicotómica

<b>Pauta de corticoides</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica a cualquier dosis de forma oral durante más de 3 meses	Cualitativa dicotómica
<b>Vacunación en la infancia</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Nº dosis tras el cribado prebiológico</b>		Historia clínica electrónica	Cuantitativa discreta
<b>Título de anti-HBs tras el cribado prebiológico</b>		Historia clínica electrónica	Cuantitativa discreta
<b>Pauta 0-1-6</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Fecha de administración de cada dosis</b>		Historia clínica electrónica	Cuantitativa continua
<b>Inmunidad tras cada dosis</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Tipo de vacuna utilizada en cada dosis</b>	Engerix/Fendrix	Historia clínica electrónica	Cualitativa nominal dicotómica

<b>Fendrix en algún momento del cribado prebiológico</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Pérdida de seguimiento</b>	Sí/no	Historia clínica electrónica	Cualitativa dicotómica
<b>Pérdida de seguimiento</b>	Decisión propia del paciente/Otros	Historia clínica electrónica	Cualitativa no dicotómica
<p><i>DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, IMC: índice de masa corporal, FAME: fármacos modificadores de la enfermedad, FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales.</i></p>			

## Plan de Análisis

Para los análisis descriptivos, se calcularon el número de eventos y las proporciones en las variables cualitativas, y la media y la desviación estándar, en las variables cuantitativas, siempre que siguieran una distribución normal.

Posteriormente, para para comparar las características del grupo que obtuvo respuesta serológica frente a alguna de las dosis administradas de la vacuna del VHB (grupo respondedor), frente al grupo sin respuesta serológica a ninguna de las dosis administradas de la vacuna del VHB (grupo no respondedor), se lleva cabo un análisis bivariante utilizando la prueba Chi cuadrado (o estadístico de Fisher) para las variables cualitativas y la prueba t de Student para las variables continuas.

Posteriormente se realiza un análisis multivariante mediante regresión logística binaria para estudiar los factores asociados a obtener respuesta vacunal.

## **Consideraciones Éticas**

Este estudio ha sido evaluado por el Comité Ético de Investigación Médica (CEIm) del Hospital General Universitario de Elda (*Anexo*) y el Comité Oficial de Investigación Responsable (COIR) de la Universidad Miguel Hernández de Elche (*Anexo*).

El estudio se ha llevado a cabo según las normas de buena práctica clínica - Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea - y cumpliendo con la legislación vigente, incluyendo 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).

Dado el carácter retrospectivo del estudio, el CEIm ha concedido la exención del consentimiento informado.

En todo momento se ha preservado la privacidad y el anonimato de los pacientes, siendo asignados a cada uno de ellos un número, sin reflejar datos identificativos en la hoja de recogida de datos (nombre, SIP, número de historia clínica, etc.). Además, se ha utilizado una codificación encriptada de la que solo eran conocedores el investigador principal y los miembros del equipo colaborados.

## **RESULTADOS**

De los 265 pacientes con diagnóstico de EspA o APs que habían recibido tratamiento con biológico en los últimos 12 años, se excluyeron 156 (58,9%) por presentar inmunidad frente a la hepatitis B o infección por VHB en el momento del cribado; en total y 109 (41,1%) pacientes se incluyeron en el estudio. De los incluidos, 42 (38,5%) eran mujeres y 67 (61,5%) eran hombres, con una edad media de 69 años (desviación estándar (DE) 13,03). Respecto a las comorbilidades, 13 de los pacientes incluidos (11,9%) tenían DM, 8 (7,3%) presentaban ERC (definida como un  $FG < 60$ ), 27 (24,8%) eran fumadores y la media del IMC que se obtuvo de la muestra era de 29,8 (DE de 5,5). (*ver tabla 2*).

**Tabla 2. Variables sociodemográficas y comorbilidades basales de la muestra (n=109 pacientes)**

Variables	N (%)
Edad (años) *	69 (DE 13)
Mujeres	42 (38,5%)
Hombres	67 (61,5%)
Diabetes Mellitus	13 (11,9%)
ERC (FG<60)	8 (7,3%)
Hábito tabáquico	27 (24,8%)
VIH	0
IMC (n=93) *	29,8 (DE 5,5)

*DE: desviación estándar, ERC: enfermedad renal crónica, FG: filtrado glomerular, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, IMC: índice de masa corporal.*

*Los datos se presentan como n (%), excepto los señalados con \*, que se presentan como media (desviación estándar)*

En relación a la enfermedad reumatológica, 44 (40,4%) pacientes estaban diagnosticados de APs, frente a 65 (59,6%) cuyo diagnóstico era de EspA. En cuanto al tratamiento de su patología reumática de base en el momento de la vacunación del VHB, 76 (69,7%) estaban en tratamiento con algún FAMEb y 52 (47,7%) tomaban algún FAMEsc (*ver tablas 3 y 4*). Concretamente, 39 (35,8%) pacientes se encontraban en monoterapia con FAMEb, 15(9,62%), en monoterapia con FAMEsc y 37 (14%), con una terapia combinada con una FAMEb y un FAMEsc. 18 (16,5%) pacientes no recibían FAME para la enfermedad en el momento de la vacunación. Además, 11 (10,1%) pacientes asociaban tratamiento con corticoides.

**Tabla 3. Número de pacientes en tratamiento con FAME biológico en relación a todos los pacientes con FAME biológico (n=76).**

<b>FAME biológico</b>	
Adalimumab	33 (43,4%)
Certolizumab	2 (2,6%)
Etanercept	24 (31,6%)
Golimumab	6 (7,9%)
Infliximab	3 (3,9%)
Ixekizumab	1 (1,3%)
Secukinumab	5 (6,6%)
Ustekinumab	2 (2,6%)
<i>Ningún paciente se encontraba en tratamiento con otro FAME biológico (Abatacept, Baricitinib, Tofacitinib y Upadacitinib)</i>	

**Tabla 4. Número de pacientes en tratamiento con cada FAME sintético convencional en relación a todos los pacientes con FAME sintético convencional (n=52).**

<b>FAME sintético convencional</b>	
Metotrexato	37 (71,1%)
Leflunomida	8 (15,4%)
Sulfasalazina	13 (25%)
Azatioprina	2 (3,8%)
<i>Algunos pacientes se encontraban en tratamiento con más de un FAMEsc.</i>	
<i>Ningún paciente se encontraba en tratamiento con algún otro FAMEsc.</i>	

## Tasas de respuesta vacunal

De los 109 pacientes, 84 (77,1%) alcanzaron respuesta serológica (títulos anti-HBs > 10 mUI/mL) tras la vacunación, con una media del título de anticuerpos anti-HBs de 330,28 (desviación estándar de 405,7). Los restantes 25 (23,9%) pacientes no alcanzaron respuesta vacunal pese a múltiples dosis de refuerzo.

Únicamente hubo una pérdida de seguimiento (0,9%) por decisión del propio paciente.

Globalmente, 36 (33%) pacientes recibieron alguna dosis de la vacuna Fendrix durante el proceso de vacunación. Por tipo de vacunas, 55 de 73 (75,3%) de los pacientes vacunados exclusivamente con Engerix y 28 de 36 (77,8%) de los vacunados en algún momento con Fendrix adquirieron inmunidad serológica.

De los 109 pacientes incluidos, 101 (92,7%) reciben pauta de vacunación 0-1-6. Entre ellos, 98 (97%) fueron vacunados con Engerix, mientras que 3 (3%), con Fendrix. Los pacientes que positivizan en el estudio serológico posterior a la administración de la pauta 0-1-6 son 49 (48,5%) en total.

Los pacientes no respondedores recibieron una 4ª (n=44), 5ª (n=24), 6ª (n=17) y hasta 7ª (n=6) dosis de vacuna frente al VHB. Fueron 35 (79,5%) pacientes los que obtuvieron seroconversión tras la administración de alguna dosis de refuerzo. La tasa de respuesta global por cada dosis de refuerzo y por tipo de vacuna se puede observar en la (tabla 5).

**Tabla 5. Tasa de respuesta global por cada dosis de refuerzo y por tipo de vacuna.**

Nº Dosis	Nº pacientes <sup>1</sup>	Respuesta serológica N (%) <sup>1</sup>	Pacientes vacunados con Engerix	Respuesta serológica con Engerix N (%)	Pacientes vacunados con Fendrix	Respuesta serológica con Fendrix N (%)
4 <sup>a</sup>	44	17 (38,6%)	13	4 (30,8%)	31	13 (42%)
5 <sup>a</sup>	24	7 (29,2%)	8	3 (37,5%)	16	4 (25%)
6 <sup>a</sup>	17	8 (47,1%)	6	5 (83,3%)	11	3 (27,3%)
7 <sup>a</sup>	6	3 (50%)	2	0	4	3 (7,5%)

### **Análisis Univariante**

Se compararon las variables sociodemográficas y clínicas entre el grupo de pacientes respondedores y no respondedores (*tabla 6*). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la eficacia de la vacuna Fendrix frente a Engerix. Sin embargo, existe una mayor proporción de mujeres, pacientes no fumadores y pacientes con EspA (frente a APs) en el grupo de pacientes respondedores. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la pauta de vacunación 0-1-6, ni en las posteriores dosis de refuerzo.

**Tabla 6. Análisis Univariante de variables demográficas y clínicas asociadas a respuesta serológica a la vacunación frente a virus de la hepatitis B.**

Variable	Grupo de respondedores (n=84)	Grupo de no respondedores (n=25)	P valor
Edad a la vacunación	50,8 (DE 12,9)	55,2 (DE 11,2)	0,1
Tiempo de enfermedad	2,7 (DE 3,4)	2,9 (DE 3)	0,88

<b>IMC</b>	29,7 (DE 5,7)	30 (DE 5)	0,83
<b>Sexo</b>	Mujer: 38 (90,5%) Hombre: 45 (67,2%)	Mujer: 4 (9,5%) Hombre: 22 (32,8%)	0,005
<b>DM</b>	7 (53,8%)	6 (46,2%)	0,08
<b>ERC</b>	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,39
<b>Tabaco</b>	16 (59,3%)	11 (40,7%)	0,02
<b>Patología reumática</b>	EspA: 45 (69,2%) APs: 38 (86,4%)	EspA: 20 (30,8%) APs: 6 (13,6%)	0,04
<b>FAMEb</b>	55 (72,4%)	21 (27,6%)	0,16
<b>Combinación de FAMES</b>	26 (70,3%)	11 (29,7%)	0,3
<b>FAMEsc</b>	37 (71,2%)	15 (28,8%)	0,24
<b>Metotrexato</b>	24 (64,9%)	13 (35,1%)	0,18
<b>Corticoides</b>	8 (72,7%)	3 (27,3%)	0,73
<b>Pauta 0-1-6</b>	76 (75,2%)	25 (24,8%)	0,57
<b>4ª Dosis</b>	17 (38,6%)	27 (61,4%)	0,7
<b>5ª Dosis</b>	7 (29,2%)	17 (70,8%)	1
<b>6ª Dosis</b>	8 (47,1%)	9 (52,9%)	1
<b>7ª Dosis</b>	3 (50%)	3 (50%)	1
<b>Fendrix</b>	28 (77,8%)	8 (22,2%)	0,78

*DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal, DM: diabetes mellitus, ERC: enfermedad renal crónica, EspA: espondiloartritis axial, APs: artritis psoriásica, FAMEb: fármacos moduladores de la enfermedad biológicos, FAMEsc: fármacos moduladores de la enfermedad sintéticos convencionales.*

## Análisis Multivariante

El análisis multivariante incluyó aquellas variables con un p valor menor de 0,2 en el análisis univariante y el uso de Fendrix. En el análisis ajustado, el sexo femenino (Ora 4,82) y la ausencia de tabaquismo activo (Ora 0,1) y la EspA (Ora 5,35) continúan asociándose a una mayor tasa de respuesta. Además, en este último análisis ajustado se ha evidenciado una mejor tasa de respuesta en pacientes sin tratamiento con Metotrexato (ORa 0,15). (ver tabla 7)

**Tabla 7. Análisis Multivariante de regresión logística asociadas con existencia de respuesta serológica a la vacunación frente a virus de la hepatitis B.**

Variable	OR	ORa
Edad a la vacuna	0,97	0,97
Sexo	4,64	4,82*
DM	0,31	0,35
Tabaco	0,33	0,101*
Patología reumática	2,81	5,35*
Edad al diagnóstico	0,97	0,99
FAMEb	0,47	0,38
Metotrexato	0,28	0,15*
Fendrix	1,14	3,12

\*: resultados estadísticamente significativos

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, de los 109 pacientes incluidos, más de tres cuartas partes alcanzan respuesta serológica en el análisis posterior a la vacunación. Sin embargo, la respuesta reportada en adultos

sanos menores de 40 años es mayor del 90%. La inmunogenicidad disminuye conforme aumenta la edad y con la presencia de factores inmunosupresores (9). Estos resultados son concordantes con un estudio prospectivo llevado a cabo entre 2013 y 2016, en el que 45 pacientes con AR y 9 controles sanos fueron vacunados para el VHB; el 64% de los pacientes con AR obtuvieron una respuesta serológica, frente al 100% de los controles (3). Asimismo, en un pequeño estudio con pacientes con neoplasia hematológica activa y en tratamiento con Rituximab no se obtuvo respuesta serológica en ninguno de ellos (2).

Es práctica clínica habitual administrar dosis de refuerzo o incluso revacunar con la pauta completa en caso de ausencia de respuesta a la vacunación estándar (0-1-6). Sin embargo, no existe un acuerdo sobre cuál es la mejor estrategia, ni cuantas dosis de refuerzo es eficiente administrar. Nuestro estudio mostró unas tasas de respuesta con las dosis de refuerzo de entre el 29% y el 50%.

Por otra parte, nuestro estudio no encontró diferencias entre la respuesta a vacunación con Engerix y Fendrix. Aunque la vacunación con Fendrix está restringida a pacientes en diálisis, dada su mayor concentración y la presencia de fosfato de aluminio y una agonista del receptor Toll- like (3-O-desacyl-4-monofosforil lípido A) en su composición, que mejora su inmunogenicidad (7), el uso de Fendrix resulta especialmente atractivo ante la falta de respuesta a una pauta de vacunación estándar. En 2020 Raven et al publicaron un estudio multicéntrico para evaluar la eficacia de la revacunación en pacientes sanos no respondedores tras la administración de la pauta estándar de vacunación del VHB (0-1-6 meses) con HBVaxPro-10 o Engerix-B, ambas vacunas con una concentración de 20ug/mL cada una. Aleatorizados entre diferentes pautas de revacunación, se observó una mayor tasa de respuesta en pacientes revacunados con HBVaxPro-40 o Fendrix respecto al grupo control (HBVaxPro-10 o Engerix-B). (8). En cambio, otros estudios no han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre el uso de la vacuna de Fendrix frente a Engerix. Entre ellos, un metaanálisis de los diferentes estudios realizados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, mostró respuestas vacunales similares independientemente de la

dosis en el 62% con vacunas de dosis estándar (20ug/ml) y el 59%, con doble dosis (40ug/ml). (10)

Una estrategia de revacunación en pacientes con VIH no respondedores, obtuvo una tasa de respuesta revacunando a pacientes con 65% con Engerix y del 87,5% con Fendrix. A pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos entre ambos tipos de vacunas, la acción de revacunar a los pacientes con seroconversión negativa, incrementa en un 19% de la tasa de respondedores. Por lo que los autores recomiendan llevar a cabo esta práctica. (7) Nuestro estudio tampoco ha encontrado diferencias estadísticamente significativas al comparar a los pacientes vacunados con Engerix, respecto a los que han recibido, al menos, una dosis de Fendrix. Sin embargo, nuestra tasa de respondedores tras la administración de las dosis de refuerzo asciende al 80%. Por lo que también recomendaríamos esta práctica en la clínica habitual.

Finalmente, otro de los objetivos secundarios planteados en este estudio consiste en identificar posibles aspectos clínicos y sociodemográficos que puedan influir en la respuesta serológica tras la vacunación del VHB. Nuestro estudio confirma algunos de los factores ya descritos en la bibliografía como el sexo biológico y el tabaquismo pero no otros como la edad mayor de 40 años o la obesidad. (11). Además, parece que los pacientes con artritis psoriásica presentan una tasa de respuesta menor a la vacunación del VHB. Este fenómeno se puede deber a que la APs condiciona un mayor grado de inflamación, los pacientes suelen tener mayor edad que los diagnosticados con EspA y la tasa de uso de los FAMEsc es mayor, debido a que estos fármacos son ineficaces en las manifestaciones axiales de la EspA. Estos tres factores, contribuyen a un mayor grado de inmunosupresión en pacientes con APs y, por ello, una menor tasa de respuesta a la vacunación. Tampoco hemos hallado diferencias significativas en cuanto al tipo de FAME utilizado durante el proceso de vacunación; no obstante, en un estudio publicado por Asli Haykir Solay y Fatma Eser, los pacientes en tratamiento con Etanercept parecían tener una mayor respuesta a la vacunación (88,9%) frente al resto de los FAMEb. (12)

Tras analizar los datos de nuestro estudio y compararlos con otros estudios previamente publicados, se hace evidente la necesidad de crear una estrategia de vacunación adecuada para alcanzar una tasa de vacunación óptima en pacientes con enfermedades reumatológicas, en tratamiento con inmunosupresores y/o con algún otro factor inmunosupresor. Los estudios disponibles presentan ciertas limitaciones que impiden extraer datos fiables para crear un protocolo de vacunación adecuado para este tipo de pacientes. Por ello, destacamos la necesidad de continuar con la investigación.

## **LIMITACIONES**

El diseño del estudio presenta ciertas limitaciones. Por una parte, se trata de un estudio retrospectivo, por lo que existe la posibilidad de la ausencia de ciertos datos, que no se recogieron en el pasado, en la historia clínica de algunos pacientes. No obstante, para evitarlo, los resultados del objetivo primario del estudio se basan en las cifras de anticuerpos anti-HBs de las analíticas que se encontraban en la historia electrónica en Abucasis de todos los pacientes. Esta ausencia de datos predominaba en mayor medida en las variables sociodemográficas, pero se tratan de datos secundarios que no afectan al objetivo primario del estudio. Por otra parte, existen variables que se modifican en el tiempo (tales como el tratamiento durante el proceso de vacunación). Por ejemplo, nosotros recogimos el tratamiento con FAME en el momento de finalizar la vacunación, pero esta podía ser diferente en la pauta inicial o las dosis de refuerzo anteriores. Además, la cohorte de pacientes se puede considerar pequeña (n=109), pero gran parte de los estudios publicados, en relación al tema tratado, tienen una cohorte incluso menor.

## **CONCLUSIONES**

- Solo un 78% de los pacientes con EspA o APs presentan respuesta a la vacunación del VHB; esta tasa parece menor que la reportada en la población general
- Únicamente el 49% de los pacientes incluidos respondieron a la pauta de vacunación estándar inicial 0-1-6; el resto precisaron dosis de refuerzo adicionales.

- En las diferentes dosis de refuerzo, se obtuvieron respuestas entre el 29% y 50%.
- No se han observados diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta vacunal entre el uso de la vacuna de Fendrix frente a Engerix en los pacientes con EspA o APs.
- El sexo masculino, el hábito tabáquico activo, la artritis psoriásica y el Metotrexato pueden ser factores que afecten de forma negativa a la respuesta de la vacunación del VHB.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wong PKK, Hanrahan P. Management of vaccination in rheumatic disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018 Dec;32(6):720-734. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.006.
2. Araujo-Neto JM, Guimarães GS, Fernandes FF, Soares MA. Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs) Kinetics during Rituximab Chemotherapy and Performance of Hepatitis B Vaccine before Immunosuppression: Two Prospective Studies. *Viruses.* 2022 Aug 15;14(8):1780. doi: 10.3390/v14081780.
3. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and Safety of Hepatitis B Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and/or Biologics Therapy. *J Clin Rheumatol.* 2019 Dec;25(8):329-334. doi: 10.1097/RHU.0000000000000877.
4. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Breedveld FC, D'Amelio R, Dougados M, Kapetanovic MC, van Laar JM, de Thurah A, Landewé RB, Molto A, Müller-Ladner U, Schreiber K, Smolar L, Walker J, Warnatz K, Wulffraat NM, Elkayam O. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882.
5. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, Collantes Estévez E, Fernández Carballido C, Fernández Sueiro JL, García de Vicuña R, González-Álvaro I,

González Fernández C, Juanola X, Linares LF, Marengo JL, Martín Mola E, Moreno Ramos M, Mulero Mendoza J, Muñoz Fernández S, Queiro R, Richi Alberti P, Sanz J, Tornero Molina J, Zarco Montejó P, Carmona L; Sociedad Española de Reumatología. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatol Clin*. 2011 Sep-Oct;7(5):284-98. Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2011.05.002.

6. Fendrix suspensión inyectable Vacuna antihepatitis B (ADNr) (adyuvada, adsorbida) [ficha técnica]. GlaxoSmithKline Biologicals S.A. 2005. Disponible en:  
[https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04299001/FT\\_04299001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04299001/FT_04299001.html.pdf)
7. Raven SFH, Hoebe CJPA, Vossen ACTM, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE, van Steenbergen JE. 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. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan;20(1):92-101. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30417-7.
8. de Vries-Sluijs TEMS, Andrinopoulou ER, de Man RA, van der Ende ME. Fendrix® compared to Engerix® in HIV-infected patients nonresponding to initial- and re-vaccination schedule. *Neth J Med*. 2020 Dec;78(6):376-380.
9. Hepatitis B. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. 2015. Disponible en:  
<https://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-29>
10. Singh AK, Jena A, Mahajan G, Mohindra R, Suri V, Sharma V. Meta-analysis: hepatitis B vaccination in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Apr;55(8):908-920. doi: 10.1111/apt.16880.
11. Hoebe CJ, Vermeiren AP, Dukers-Muijters NH. Revaccination with Fendrix® or HBVaxPro® results in better response rates than does revaccination with three doses of

Engerix-B® in previous non-responders. *Vaccine*. 2012 Nov 6;30(48):6734-7. doi:

10.1016/j.vaccine.2012.08.074.

12. Haykir Solay A, Eser F. High dose hepatitis B vaccine is not effective in patients using immunomodulatory drugs: a pilot study. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1177-1182. doi: 10.1080/21645515.2019.1574151.



## ANEXO

### Certificado CEIm



Departamento de Elda

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)  
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELDA  
Ctra. 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](mailto: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: 2022/01EOm versión: 1.0 fecha: 31/10/2021

#### Titolado:

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.

Se aprueba la exención de consentimiento informado (CI).

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.

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

# Certificado COIR



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

Elche, a 9/11/2023

Nombre del tutor/a	Francisca Sivera Mascaró
Nombre del alumno/a	Elena Bernad Asencio
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Eficacia de la vacunación de la hepatitis B en pacientes con enfermedades reumáticas en cribado prebiológico
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231107110949
Código de autorización COIR	<b>TFG.GME.FSM.EBA.231107</b>
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Eficacia de la vacunación de la hepatitis B en pacientes con enfermedades reumáticas en cribado prebiológico** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. 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  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



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 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. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

