

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE HEPATITIS B EN PACIENTES SEROPOSITIVOS PARA VIH Y SU RELACIÓN CON EL CONTEO DE CD4 EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PVV DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL PERÍODO 2011-2012.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTORES:

ARMAS RUIZ DAVID GERARDO  
PAREJA MEJÍA CRISTINA

DIRECTOR:

DR. NELSON IGNACIO CEVALLOS SALAS

QUITO, 2013

**TÍTULO:**

EFFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE HEPATITIS B EN PACIENTES SEROPOSITIVOS PARA VIH Y SU RELACIÓN CON EL CONTEO DE CD4 EN LA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL DEL PVV DEL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE GARCÉS DURANTE EL PERÍODO 2011-2012.

**LUGAR:**

Unidad de atención integral del PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés, Quito Ecuador.

Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical “Leopoldo Izquieta Pérez” (INH).

**AUTORES:**

Armas Ruiz David Gerardo <sup>1</sup>

Pareja Mejía Cristina <sup>2</sup>

**Director:** Dr. Nelson Ignacio Cevallos Salas

**Metodológico:** Dra. Patricia Susana Ortiz Solórzano, Dr. Juan Alberto Narváez Olalla

Docentes de Pregrado de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

---

<sup>1</sup> Estudiante Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

<sup>2</sup> Estudiante Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

**DEDICATORIA**

A nuestras familias y amigos en quienes bajo su luz y apoyo encontramos fuerza y coraje para seguir adelante luchando por nuestras metas. Por este motivo, les dedicamos este trabajo con todo nuestro amor.

Cristina y David

## **AGRADECIMIENTOS**

A todo el personal de la Unidad de Atención Integral de Personas Viviendo con VIH (PVV) del Hospital Enrique Garcés.

Al personal del laboratorio clínico del Hospital Enrique Garcés, en especial a la Dra. Gordillo y a la Dra. Quezada, quienes nos brindaron su apoyo.

Al personal del Instituto Nacional de Higiene y Enfermedades Tropicales Leopoldo Izquieta Pérez (INH), en especial al Dr. Marcelo Chiriboga y sus colaboradores.

Un agradecimiento especial al Dr. Juan Alberto Narváez, quien fue un apoyo fundamental para la realización metodológica de nuestro trabajo.

A nuestro querido tutor y amigo Dr. Nelson Cevallos, quien ha sido un apoyo personal y profesional durante nuestra carrera, y fundamentalmente en la realización de este trabajo.

A nuestras familias quienes siempre han sido nuestro apoyo.

**TABLA DE CONTENIDOS**

RESUMEN.....	1
ABSTRACT .....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO .....	7
1.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) .....	7
1.1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA .....	7
1.1.2 CLASIFICACIÓN.....	8
1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	9
1.1.4 ESTRUCTURA.....	12
1.1.5 HISTORIA NATURAL.....	14
1.1.6 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO .....	15
1.1.6.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE.....	15
1.1.6.2 PRUEBAS CONFIRMATORIAS.....	17
1.1.7 PREVENCIÓN.....	18
1.2. HEPATITIS B.....	19
1.2.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA .....	19
1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	19
1.2.3 ESTRUCTURA.....	20
1.2.4 HISTORIA NATURAL.....	22
1.2.5 TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO .....	24
1.2.5.1 MARCADORES SEROLÓGICOS .....	25

1.2.6	PREVENCIÓN.....	27
1.3.	COINFECCIÓN VIH Y HEPATITIS B .....	29
1.3.1	GENERALIDADES .....	29
1.3.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	29
1.3.3	HISTORIA NATURAL.....	30
1.3.4	IMPACTO VHB EN LA ENFERMEDAD POR VIH.....	31
1.3.5	IMPACTO DEL VIH EN LA HEPATOPATIA POR VHB .....	31
1.4.	VACUNA DE LA HEPATITIS B.....	35
1.4.1	GENERALIDADES .....	35
1.4.2	COMPOSICIÓN .....	35
1.4.3	DOSIS.....	36
1.4.4	INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES .....	37
1.4.5	EFFECTOS ADVERSOS .....	39
1.4.6	VACUNACIÓN EN PACIENTES VIH.....	40
	CAPITULO II METODOLOGÍA .....	44
2.1	PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS .....	44
2.2	MATERIALES Y MÉTODOS.....	45
2.2.1	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	45
2.2.2	ASOCIACIÓN EMPÍRICA DE VARIABLES .....	46
2.2.3	MUESTRA .....	46
2.2.4	TIPO DE ESTUDIO .....	48
2.2.5	RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	48

2.2.6 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO.....	49
2.2.7 PLAN DE ANÁLISIS .....	50
CAPITULO III RESULTADOS .....	51
3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS .....	51
3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	52
3.3. EVALUACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS CON LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA.....	55
3.4. ANÁLISIS MULTIVARIAL .....	62
CAPITULO IV DISCUSIÓN.....	63
CAPÍTULO VI CONCLUSIONES .....	68
CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES.....	69
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
ANEXOS.....	74
Anexo 1 .....	75
Anexo 2 .....	76

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación VIH/ SIDA, CDC 1993 .....	8
Tabla 2. Clasificación Inmunológica VIH/SIDA, WHO 2005 .....	9
Tabla 3. Criterios de Positividad Western Blot .....	18
Tabla 4. Estrategias de Prevención y Promoción VIH/SIDA, Ecuador 2010 .....	18
Tabla 5. Características Inmunológicas Hepatitis B crónica.....	24
Tabla 6. Marcadores serológicos hepatitis B.....	26
Tabla 7. Impacto de la Coinfección VIH/ VHB .....	34
Tabla 8. Características de las vacunas de Hepatitis B .....	36
Tabla 9 . Operacionalización de variables .....	45
Tabla 10. Características demográficas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.	51
Tabla 11. Características clínicas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012. ....	53
Tabla 12. Características terapéuticas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012...	54
Tabla 13. Comparación de la efectividad de la vacuna según características demográficas y terapéuticas. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012. ....	56
Tabla 14. Características de pacientes en TARMA que no desarrollaron inmunidad. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012. ....	58
Tabla 15 . Características de pacientes no TARMA que no desarrollaron inmunidad. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012. ....	59
Tabla 16. Comparación de la efectividad de la vacuna según características clínicas. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012. ....	61

Tabla 17. Análisis multivariado entre la carga viral inicial y el tiempo postvacuna y la respuesta frente a la vacuna de hepatitis B, Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.....	62
Tabla 18. Comparación de factores asociados en la seroconversión de la vacuna de hepatitis B en pacientes VIH, 2012. ....	66

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1. Tasa de incidencia de Sida por provincias por 100.000 habitantes. Ecuador 2009.....	10
Figura 2. Provincias y Cantones de prioridad alta y media. Ecuador 2008. ....	11
Figura 3. Estructura Virus Inmunodeficiencia Humana .....	13
Figura 4. Impacto del VIH en la Hepatitis viral .....	32

## **RESUMEN**

Actualmente a nivel mundial existen 33 millones de personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de las cuales un 10% se encuentran coinfectadas con el virus de la hepatitis B (VHB). El 90% de personas con VIH tienen evidencia de infección previa por VHB. La coinfección aumenta ocho veces más la mortalidad comparada con la mono infección por VIH. Por lo tanto, evitar la infección por hepatitis B en estos pacientes es algo fundamental. Se han implementado varias estrategias de prevención contra la hepatitis B, siendo una de las más importantes y eficaces la vacuna contra la hepatitis B. Desafortunadamente la respuesta de los pacientes VIH a la vacuna es de 17-86%, comparado con los inmunocompetentes que responden en un 90%. (1, 2,3).

El objetivo principal de este trabajo es evaluar la efectividad de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH positivos, en la Unidad de Atención Integral del PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés durante el periodo 2011-2012. Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo longitudinal en 182 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, previa la firma del consentimiento informado. Para el análisis estadístico de nuestro estudio, se utilizó el programa Epi Info versión 3.5.4.y el Stat View 5.0.1. Se describieron las variables cualitativas con frecuencias simples y porcentajes y las cuantitativas con promedios y desviación estándar (DE). Para el análisis bivariado de variables cualitativas se calculó Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza (IC) 95% y

la prueba de Pearson  $\chi^2$  o el test de Fisher. Para el análisis bivariado entre variables cualitativas con cuantitativas se calcularon diferencias de promedios y mediana y como prueba de significación estadística Kruskal Wallis. Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística siguiendo un proceso de modelado en el que se asoció la variable estado de inmunidad como variable dependiente con las demás variables cuyo valor de  $p < 0,20$ . Para definir significación estadística se tomó como punto de corte valor  $p < 0,05$ .

**Palabras clave:** VIH, VHB, coinfección, vacuna de la hepatitis B.

## **ABSTRACT**

Currently worldwide there are 33 million people living with human immunodeficiency virus (HIV) of which 10% are co-infected with hepatitis B virus (HBV). HIV alters the natural history of hepatitis B; increasing morbidity and mortality in these patients developing chronic liver disease. Because of this, it should be avoid in the PVV HBV infection, for this it has been implemented several strategies to prevent hepatitis B, one of the most important and effective is the vaccine against hepatitis B. (1, 2, 3).

The main objective of this study is to evaluate the effectiveness of hepatitis B vaccine in HIV-positive patients in the Care Unit PVV of the Hospital General Dr. Enrique Garcés during the period 2011-2012. It was performed an exploratory, prospective longitudinal study in 182 patients who met the inclusion criteria, after signing the informed consent. For statistical analysis of our study, we used the Epi Info version 3.5.4. Qualitative variables were described with simple frequencies, percentages and averages were uses for quantitative variables. The bivariate analysis of variables were calculated with 95% OR and Pearson  $\chi^2$  test or Fisher's exact test. The Bivariate analysis between quantitative and qualitative variables was calculated with averages and median deference significance test and Kruskal Wallis. For the multivarial analysis it was performed logistic regression, the immune response was dependent variable. To define statistical significance was taken P value cutoff  $< 0.05$ .

**Key words:** HIV, VHB, coinfection, Hepatitis B vaccine.

## **INTRODUCCIÓN**

El virus de la inmunodeficiencia humana es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial y junto al virus de la hepatitis B producen enfermedades crónicas, cáncer hepático e incluso la muerte, ninguna de estas dos enfermedades pueden ser tratadas con terapia convencional, por esto su detección precoz y prevención evitaran llegar a la muerte del paciente. En la actualidad existen varios tratamientos, los cuales han llegado a prolongar y a mejorar la calidad de vida de los pacientes VIH positivos y al mismo tiempo tratar al virus de la hepatitis B, sin embargo la coinfección aumenta el riesgo de falla terapéutica ya que muchas veces crean resistencia farmacológica, aumento de los efectos adversos de los fármacos, falta de adherencia al tratamiento y aumento de las comorbilidades y el riesgo de fallecer (1).

Las personas viviendo con VIH (PVV) corren alto riesgo de contraer infecciones oportunistas o coinfectarse con otros virus que comparten el mismo modo de transmisión que el VIH, de ellos se puede destacar el virus de la hepatitis B. El 90% de PVV en algún momento han tenido un marcador serológico positivo de exposición previa de hepatitis B y 10% tienen hepatitis B crónica (4). Por este motivo, los PVV que tengan serología negativa para hepatitis B deben ser vacunados contra esta enfermedad dándoles protección hepática y disminuyendo el riesgo de padecer enfermedad hepática crónica (4,5).

En pacientes inmunocompetentes, la vacuna contra la hepatitis B tiene una efectividad comprobada de alrededor del 95 al 99%, más en pacientes inmunocomprometidos su efectividad se reduce inclusive hasta el 86%. En pacientes VIH, la disminución de la efectividad de la vacuna se da por que la respuesta de anticuerpos frente al antígeno usado en la vacuna contra el virus de la hepatitis B es dependiente de células T, por lo que la respuesta a la vacunación está directamente relacionada con el recuento de CD4+ y la carga viral del paciente (3,6).

En el Ecuador el esquema tanto en personas inmunocompetentes como inmunodeprimidas es de tres dosis de 20ug aplicados a nivel intramuscular en un periodo de seis meses dividiendo las dosis el día 0, al mes y a los 6 meses (5,7).

En varios estudios, se ha demostrado que la respuesta inmunológica de la vacuna de la hepatitis B disminuye en los pacientes VIH positivos, sin embargo, en el Ecuador no existe un estudio en el cual se demuestre la respuesta inmunológica en estos pacientes tras recibir el esquema recomendado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (8). En la literatura (4), se sugiere que un PVV, debe tener un control anual de anticuerpos anti HBs, para valorar su inmunidad, pese a esto en el país no se realiza un seguimiento adecuado del paciente VIH tras recibir la inmunización de la hepatitis B, por este motivo es importante realizar este estudio con el fin de evaluar el nivel de protección inmunológica desarrollada por los pacientes en nuestro medio, y así poder hacer una

prevención adecuada de la infección por el virus de la Hepatitis B en los portadores de

VIH.

## **CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO**

### ***1.1. VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)***

#### ***1.1.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA***

El virus de la inmunodeficiencia humana es un virus que ataca a las células del sistema inmune, especialmente a los linfocitos CD4+. Su infección provoca un deterioro progresivo de este sistema llevando a la persona a un estado de inmunodeficiencia, lo que le hace vulnerable bajo ciertas condiciones a infecciones oportunistas, las cuales muchas veces tienen como consecuencia la muerte del paciente (9).

El virus tiene su origen en África Central, varios estudios filogenéticos, demuestran su aparición entre 1910-1950, siendo la década de los 80 el auge del VIH. El 5 de Junio de 1981, el Centers of Disease Control (CDC), publicó la aparición de 5 casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*) y 26 casos de Sarcoma de Kaposi, en varones homosexuales de Los Ángeles y Nueva York respectivamente. A los dos años se identificó el agente causal, un retrovirus denominado virus de la inmunodeficiencia humana o VIH y tres años después se describió el VIH-2 en Estados Unidos. En 1985 se desarrolló la primera prueba diagnóstica para el VIH-1 y en 1987 ya se contaba con el primer antiretroviral: zidovudina (AZT) (10).

En 1996, en la Conferencia Internacional de SIDA, revela que la terapia antirretroviral muy activa (TARMA) aumenta la supervivencia y disminuye la morbilidad en los pacientes portadores del VIH, iniciando la era del manejo de VIH como una enfermedad crónica (11).

### 1.1.2 CLASIFICACIÓN

La primera clasificación del VIH/SIDA se realizó en 1986, era una clasificación de carácter clínico, esta fue sustituida por la clasificación del CDC de 1993, la cual se basa en el conteo de linfocitos CD4 y en la clínica del paciente (12).

**Tabla 1. Clasificación VIH/ SIDA, CDC 1993**

Categoría según cifra de CD4+	Categoría Clínica		
	A	B	C
$\geq 500/\text{mm}^3$	A1	B1	C1
200-499/ $\text{mm}^3$	A2	B2	C2
$< 199/\text{mm}^3$	A3	B3	C3

**Fuente:** National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, Jaffe H, Berkelman R, 1992

Las categorías clínicas corresponden a las siguientes condiciones clínicas:

- Categoría A: infección primaria, asintomático con o sin linfadenopatía generalizada.

- Categoría B: paciente sintomático que no se clasifica dentro de la categoría A o C.
- Categoría C: paciente que presenta cuadro definidor de SIDA. (Anexo 1)

Las categorías C1, C2, C3, A3 Y B3 se consideran cuadro de SIDA.

Del mismo modo, la clasificación inmunológica del paciente VIH depende de su conteo de linfocitos CD4+, esta clasificación nos ayuda para ver el estado de inmunosupresión en el que se encuentra el paciente para un mejor manejo clínico y prevención de infecciones oportunistas (13).

**Tabla 2. Clasificación Inmunológica VIH/SIDA, WHO 2005**

<b>TIPO DE INMUNOSUPRESION</b>	<b>CD 4</b>
No significativa	$\geq 500/ \text{mm}^3$
Leve	350- 499/ $\text{mm}^3$
Moderada	200-349/ $\text{mm}^3$
Severa	$< 200/ \text{mm}^3$

**Fuente:** World Health Organization (WHO), 2005

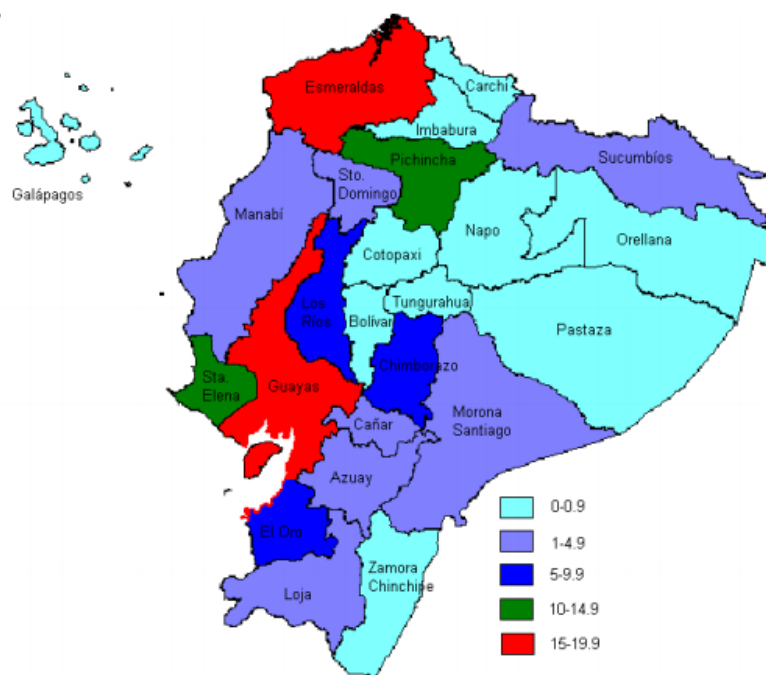
### ***1.1.3 EPIDEMIOLOGÍA***

Según el programa de las Naciones Unidas VIH/SIDA (UNAIDS) existen 33 millones de personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana, siendo zonas endémicas Asia y África. La vía de transmisión de mayor prevalencia en estas regiones es la vía materno fetal, y en las zonas no endémicas es la vía sexual o parenteral (1).

Según informes de ONUSIDA, en el año 2010 se reportaron 33 millones de casos VIH a nivel mundial, con una prevalencia en Latino América del 0.4%, siendo más elevada en grupos de riesgo: personas trans 34%, hombres que tienen sexo con hombres (HSH) 20.3%, trabajadores sexuales (mujeres 4.9%, hombres 22.8%), usuarios de drogas intravenosas 5% (14).

La Estrategia Nacional de VIH/SIDA- ITS, reporta que en el Ecuador del año 1984-2011 existen 20.835 casos de VIH, 8.766 casos de SIDA y 7.031 fallecidos. En el año 2011, la tasa x 100.000 habitantes fue VIH/SIDA 31.71, VIH 21.76, SIDA 9.95. Se reportaron 783 casos de VIH en hombres y 325 casos en mujeres (5).

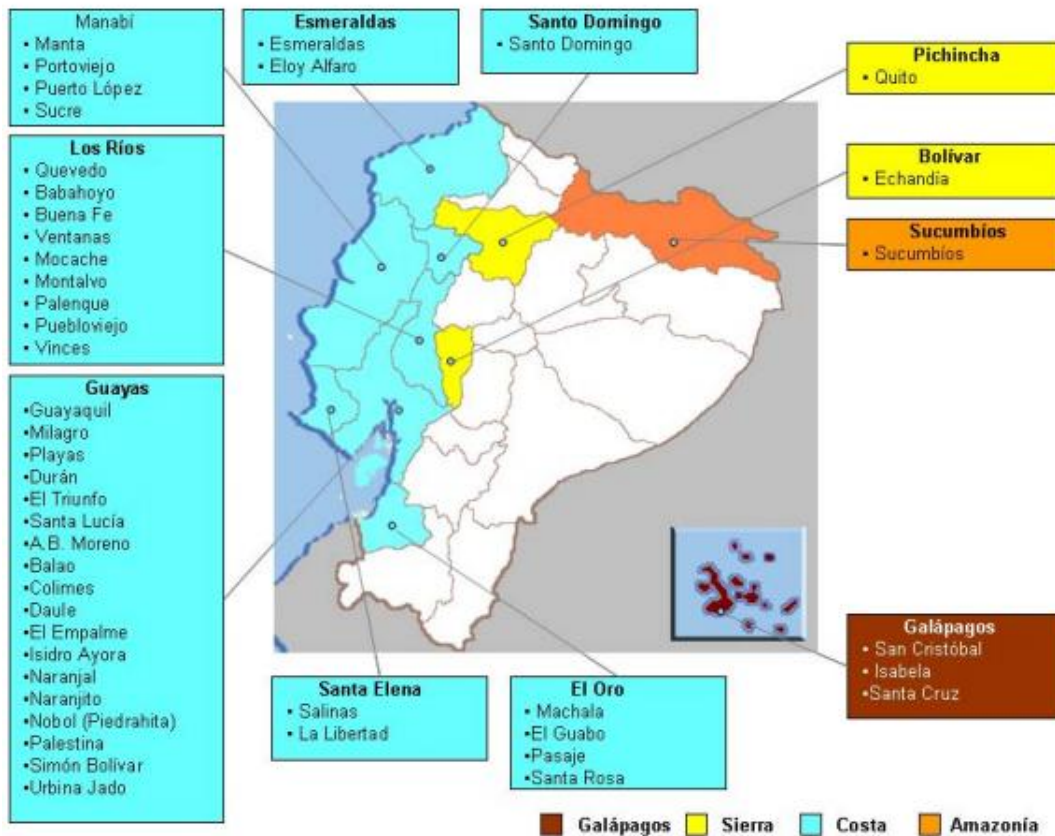
**Figura 1. Tasa de incidencia de Sida por provincias por 100.000 habitantes. Ecuador 2009.**



**Fuente:** PNS, Ministerio de Salud Pública, Ecuador (2009).

En el año 2011, la mayoría de casos reportados fueron de la región Costa, siendo la provincia del Guayas la que reporta el mayor número de casos 1.798, El Oro 323, Esmeraldas 263, Manabí 196 y los Ríos 182. En la Sierra, la mayor prevalencia es en Pichincha con 489 casos. (5)

**Figura 2. Provincias y Cantones de prioridad alta y media. Ecuador 2008.**



**Fuente:** PNS, Ministerio de Salud Pública, Ecuador (2010).

#### ***1.1.4 ESTRUCTURA***

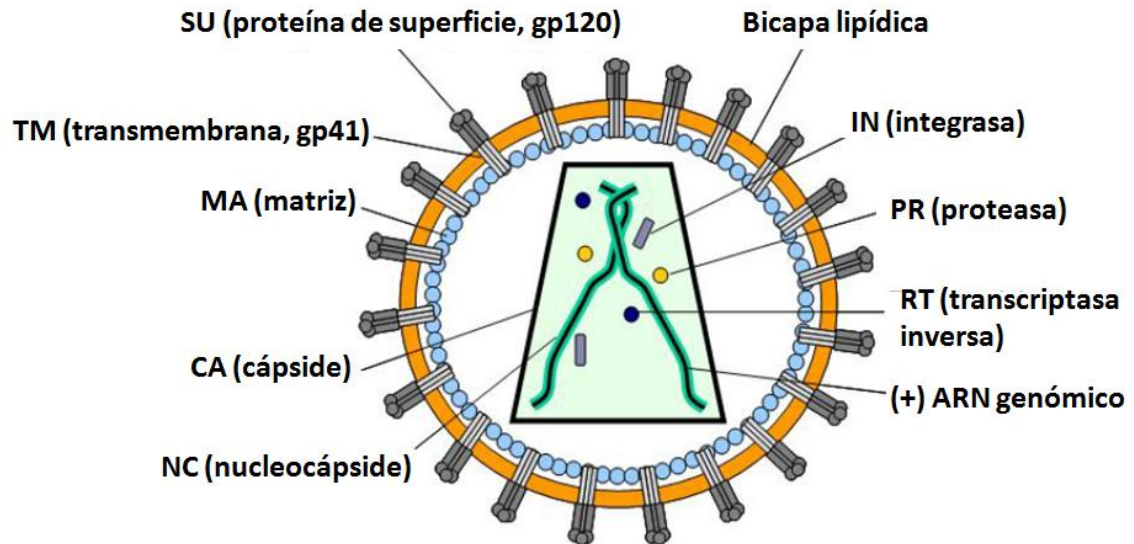
El virus de la inmunodeficiencia humana, pertenece a la familia Retroviridae, género Lentivirus, es un virus ARN y se caracteriza por tener un periodo de incubación largo, y su célula diana son los linfocitos T. Existen dos tipos de virus: VIH -1 Y VIH-2 (15).

Su estructura está conformada por:

- Envoltura externa: bicapa lipídica que contiene una glicoproteína de superficie gp120 y una proteína transmembrana gp41.
- Cápside: formada por las proteínas de la matriz: MA, p17, proteínas de la cápside CA, p24 y de la nucleocápside NC, p7.

Contiene el material genético, conformado por dos cadenas ARN de aproximadamente 9800 nucleótidos, asociadas a las proteínas de la nucleocápside. Requiere enzimas esenciales para su replicación: transcriptasa inversa (RT), proteasa (PR) integrasa (IN) y proteínas reguladoras Tat, Rev, NeF, Vif, Vpr, Vpu, Vpx (15).

**Figura 3. Estructura Virus Inmunodeficiencia Humana**



**Fuente:** Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Agencia Española de Cooperación AECID, 2008

La replicación del virus se da en varias etapas (15):

- Ingreso del virus a la célula del huésped por fusión de su envoltura con la membrana celular, se da la unión de la glicoproteína gp120 con el receptor CD4+ y el correceptor de quimioquinas CCR5 o CXCR4 de los linfocitos T.
- Liberación de la cápside al citoplasma.
- Transcripción inversa del ARN genómico y formación de ADN complementario de doble cadena por la RT.
- Transporte del ADN al núcleo de la célula.
- Integración del ADN al genoma de la célula del huésped, por la integrasa.
- Transcripción de genes provirales.

- Procesamiento de los transcritos primarios de ARN genómico y ARNm viral.
- Traducción de ARNm a las distintas proteínas virales.
- Procesamiento de precursores poliproteicos.
- Salida del virion por gemación.
- Maduración por medio de proteasa que corta las poliproteínas precursoras para formar el virion infeccioso.

### ***1.1.5 HISTORIA NATURAL***

El ser humano es el hospedero del virus de inmunodeficiencia humana, este virus ingresa al hombre por transmisión directa es decir, vía sexual, vía parenteral o materno fetal.

Para el ingreso del VIH al linfocito CD4+ existen factores dependientes del linfocito CD4+ y otros dependientes del virus VIH. De aquí se debe conocer que en la superficie de la membrana del linfocito CD4 va a existir un receptor de membrana y correceptores de membrana conocidos como CCR5 y CXR4, estos se van a unir a las glicoproteínas del VIH conocidas como gp120 y gp 41. Al unirse la proteína gp 120 con el receptor de membrana del linfocito CD4+ se activan los correceptores CCR5 y el CXR4, proceso conocido como acoplamiento, esto produce que haya un cambio conformacional en la proteína del virus (gp120) y hace que la glicoproteína gp 41 inserte en el linfocito sus terminales hidrofóbicas, posterior a lo cual la gp41 vuelve a plegarse y hace que las 2

membranas tanto la del virus como la del linfocito CD4+ se acercan facilitando la fusión de membranas (16).

Una vez que el virus ingresa, el mismo presenta una replicación intensa la cual en un inicio es neutralizada por el sistema inmune, creando un equilibrio entre la carga viral y el sistema inmune, por este motivo el paciente se encuentra asintomático. Poco tiempo después este equilibrio desaparece, aumenta la replicación viral y existe una depleción de linfocitos CD4+, este deterioro del sistema inmune hace que se presenten infecciones oportunistas, neoplasias e incluso la muerte, iniciando la fase crónica de la enfermedad (16, 17).

### ***1.1.6 DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO***

El diagnóstico de VIH solo se lo puede realizar por medios de laboratorio, puede existir sintomatología clínica que nos orienten hacia el diagnóstico, pero este debe ser confirmado por pruebas de laboratorio.

#### ***1.1.6.1 PRUEBAS DE TAMIZAJE***

Las pruebas de tamizaje para VIH no son confirmatorias, son pruebas altamente sensibles que detectan cantidades mínimas de anticuerpos, debido a esto pueden dar resultados falsos positivos por lo que un resultado reactivo debe ser confirmado por

técnicas de mayor especificidad. Actualmente la prueba más utilizada es el test de ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay- Ensayo inmuno absorbente ligado a enzimas) o las pruebas rápidas de III- IV generación (17,18).

Este examen se realiza en los siguientes casos:

- Pedido voluntario.
- Personas con infecciones de transmisión sexual.
- Cuadro clínico y/o de laboratorio sugestivo de infección por VIH u otras inmunodeficiencias.
- Mujeres embarazadas.
- Hijos de madres infectadas con VIH.
- Donantes de hemoderivados.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Situaciones de riesgo: relaciones sexuales sin protección; con trabajadoras/es sexuales; parejas sexuales de personas bajo estas características y de personas que viven con VIH; personas que recibieron transfusiones (antes de 1991 en Quito) o inseminación artificial, trasplante de órganos; hemofílicos; adictos a drogas por vía endovenosa.
- Exposición laboral: Trabajadores de la salud.
- Exposición no laboral: violación o ataque sexual.

Al contrario, no se deben realizar las pruebas de tamizaje en:

- Admisión o mantenimiento del trabajo.
- Migración.
- Matrimonio
- Adopción.
- Ingreso o permanencia en instituciones educativas.
- Ingreso o permanencia en instituciones de salud o de realización de procedimientos quirúrgicos.
- Sin el consentimiento informado.

#### ***1.1.6.2 PRUEBAS CONFIRMATORIAS***

Los pacientes con una prueba de tamizaje reactiva deben realizarse una prueba confirmatoria. Estas pruebas se dividen en métodos directos que detectan al virus y sus componentes o los métodos indirectos que reconocen principalmente anticuerpos específicos producidos por el sistema inmune como respuesta a la presencia de virus. La prueba Western Blot es la prueba confirmatoria usada actualmente en el Ecuador. Detecta anticuerpos contra diferentes proteínas específicas del virus, y se la utiliza para confirmar la infección por VIH (5).

**Tabla 3. Criterios de Positividad Western Blot**

OMS	Dos glicoproteínas cualquiera de la envoltura: gp160, gp120, gp41
CDC	gp24 + dos bandas de envoltura (gp41o gp120 o gp160) o gp41 + (gp120 o gp160).
FDA	gp24 + p 32 + dos bandas de envoltura (gp41o gp120 o gp160).
<b>Western blot indeterminado</b>	
Presencia de bandas que no cumplen criterios de positividad	
<b>Western blot negativo</b>	
No hay presencia de bandas.	

**Fuente:** Estrategia Nacional de VIH/sida-ITS, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2012.

### **1.1.7 PREVENCIÓN**

La Estrategia Nacional de VIH/ SIDA e ITS en su Guía de Atención Integral al Paciente VIH/SIDA 2010 (18) establece varias estrategias de promoción y prevención de VIH/SIDA, hacia la población general y hacia la población más vulnerable como HSH, trabajadores sexuales, personas privadas de libertad, usuarios de drogas intravenosas.

**Tabla 4. Estrategias de Prevención y Promoción VIH/SIDA, Ecuador 2010**

<b>Estrategia Poblacional</b>	<b>Estrategia Grupo Vulnerable</b>
Educación sobre infecciones de transmisión sexual y cómo prevenirlas. Modos de transmisión. Medidas de prevención. Educación sobre el uso de preservativos. Analizar la sangre de donantes y control de los hemoderivados	Educación para el cambio de comportamiento y el uso de preservativos. Sexo seguro, uso sistemático del preservativo. Monogamia mutua en parejas sin infección por el VIH. Reducción en el número de parejas sexuales. No compartir agujas.

**Fuente:** Programa Nacional de Prevención y Control de VIH- Sida e ITS, OPS, 2010.

## **1.2. HEPATITIS B**

### ***1.2.1 PERSPECTIVA HISTÓRICA***

Después de la Segunda Guerra Mundial, se realizaron varios estudios clínicos y epidemiológicos sobre los cuadros de hepatitis aguda, en 1967 se descubrió la existencia de al menos dos tipos de hepatitis, uno de estos de transmisión parenteral. Se realizaron varios estudios en suero, logrando identificar el antígeno AU, el cual se encontró también en suero de pacientes con leucemia, lepra, y hepatitis, siendo su relación en un inicio incierta. Continuaron las investigaciones en sueros de pacientes con hepatitis postransfusional, identificando al antígeno SH, el cual aparece en el periodo de incubación de la enfermedad. Estudios posteriores demostraron que el antígeno AU y SH eran el mismo antígeno. Ahora se conoce a este antígeno como el antígeno de superficie (HBsAg). Estos estudios ayudaron para el posterior diagnóstico serológico de la hepatitis B (19).

### ***1.2.2 EPIDEMIOLOGÍA***

La hepatitis B es la inflamación del hígado causada por el virus de la hepatitis, esta enfermedad puede manifestarse de manera aguda o crónica. Es uno de los mayores problemas de salud pública, siendo 50 a 100 veces más infeccioso que el VIH, puede

causar hepatopatía crónica e incluso carcinoma hepatocelular el cual puede ser mortal (20).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2012, se reportaron 2000 millones de personas infectadas por el VHB, 350 millones con infección hepática crónica y 600 000 defunciones anuales. La hepatitis B es endémica en las regiones de Asia y África, esta se produce durante la infancia, siendo la vía de transmisión más importante la vía materno fetal, el 8 y 10% de los adultos tienen infección crónica.

Según indicadores del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, la tasa de prevalencia de hepatitis B es 32.6%. Se evidencio que en los trabajadores petroleros fue de 30.2% y de estos 11% son crónicos, en los adolescentes es de 29.6% y de estos 5% crónicos, en los trabajadores de la salud 46% con 9.5% de crónicos (8).

### ***1.2.3 ESTRUCTURA***

El virus de la Hepatitis B pertenece a la familia Hepadnaviridae, es un virus DNA, esférico de 42 nm. Su ADN codifica la síntesis de 4 productos víricos por medio de genes superpuestos: S, C, P y X. En su porción central se encuentra el DNA de doble cadena (HBV DNA) y la polimerasa viral (DNA polimerasa). El HBV-DNA tiene una cadena corta y una cadena larga que contiene la información genómica y la secuencia de genes que codifican las proteínas virales. Estas secuencias codifican tanto proteínas

estructurales (pre-S, superficie, core) como proteínas de replicación (polimerasa y la proteína X) (21).

Región Pre S- S: codifica los 3 antígenos de superficie del virus. La proteína más abundante es de unos 25 kDa (HBsAg), la proteína M o pre S2 su función es desconocida y la proteína L o pre S1 la cual une el virus con las células receptoras del hospedero.

Región Pre C- C: Responsable de formar el antígeno c (HBcAg) de la nucleocápside y el antígeno e (HBeAg). La región C codifica la proteína de la nucleocápside vírica o core, de 22 kDa. Se encuentra unida al retículo endoplasmático del hepatocito, sin ser secretada a la sangre. La transcripción de la región Pre-C y C codifica la síntesis del antígeno e (HBeAg) de 15 kDa, originándose en un primer paso un péptido precursor de unos 25 kDa que, por la acción de proteasas celulares, se escinde para dar la proteína HBeAg que penetra en el retículo endoplasmático celular y es secretado a la sangre.

Región P: Codifica la polimerasa de ADN del virus, enzima multifuncional de 92 kDa, con actividad de polimerasa dependiente de ARN y ADN. Está implicada en los mecanismos de transcripción inversa del VHB y de encapsidación del ARN pregenómico.

Región X: Codifica proteína x (HBxAg) de 145 aminoácidos, contiene el promotor del gen C. Interviene en la regulación de la expresión del genoma del VHB y, por tanto, regula los mecanismos de transcripción y replicación del virus (19).

#### **1.2.4 HISTORIA NATURAL**

Una vez que la persona ha sido expuesta al virus de la hepatitis B, el cuadro puede evolucionar de manera asintomática, infección subclínica, hepatitis aguda icterica o hepatitis fulminante. La evolución de la enfermedad aguda depende de la edad de exposición, es decir, 90-95% de individuos que adquieren la enfermedad durante la infancia desarrollaran enfermedad crónica comparado con un 25% de los que la adquieren durante la adolescencia (22).

La infección aguda tiene un periodo de incubación de aproximadamente 90 días, el desarrollo de síntomas depende de la edad de contagio. Aproximadamente 90% de los casos de hepatitis aguda son asintomáticos con evolución favorable, generalmente los signos y síntomas más frecuentes son: nausea, dolor abdominal, vomito, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, ictericia, coluria u acolia (23).

Los primeros marcadores serológicos que se detectan son el antígeno de superficie (HBsAg) y los anticuerpos del antígeno core de la hepatitis B. En un periodo de 6 a 12 meses, la inmunoglobulina M del anticuerpo HBcAg se negativiza. Los anticuerpos IgG

del antígeno core permanecen de por vida. Una persona que supera la infección aguda elimina el antígeno de superficie y desarrolla el anticuerpo de superficie en la convalecencia. La presencia del anticuerpo anti HBs indica inmunidad (23).

La infección crónica se define por la presencia de HBsAg por más de 6 meses con o sin la presencia del antígeno HBeAg (23).

El curso de la enfermedad se puede dar en cuatro fases: inmunotolerante, inmunoactivo, portador inactivo y reactivación. La fase inmunotolerante puede durar años, existen altos niveles de ADN VHB, existiendo gran replicación y poca actividad inmune, las enzimas hepáticas son normales. Esta etapa generalmente aparece en personas que adquieren la enfermedad al nacimiento o en la infancia. Generalmente es un cuadro asintomático. La fase inmunoactiva se caracteriza por la elevación de las enzimas hepáticas e inicia un cuadro inflamatorio. Tiene duración variable, lo que se relaciona con la extensión del daño hepático. En los PVV, en esta etapa existe menor elevación de transaminasas con mayor progresión a fibrosis hepática aumentando el riesgo de cirrosis.

En la fase de portador inactivo disminuye la viremia y se da seroconversión del antígeno e HBeAg, con producción de anticuerpos antiHBe, se normalizan las enzimas hepáticas. La última fase de reactivación puede darse de manera espontánea o por estados de inmunosupresión, aumenta el ALT y la viremia, esta fase no ocurre en todos los pacientes crónicos (3).

**Tabla 5. Características Inmunológicas Hepatitis B crónica**

Variables	Fase Inmunotolerante	Fase Inmunoactiva	Portador Inactivo	Reactivación
<b>HBsAg</b>	+	+	+	+
<b>HbeAg</b>	+	+	(-) Anti Hbe Ag (+)	(-)
<b>VHB ADN</b>	muy elevado	elevado o fluctuante	<2000/UI	<2000/UI
<b>ALT/AST</b>	Normales	elevadas	normales	elevación persistente o intermitente
<b>Biopsia</b>	ausencia de lesiones histológicas significativas	grados variables de necroinflamación y fibrosis	ausencia de actividad necroinflamatoria	grados variables de actividad necroinflamatoria y fibrosis

**Fuente:** Direccion de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Argentina.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

### **1.2.5 TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO**

Debido a que existe una gran incidencia de casos de hepatitis B se debe realizar pruebas de tamizaje a la población de riesgo, en caso de obtener pruebas negativas se procederá a la vacunación, en caso de una prueba positiva se procederá al correcto diagnostico con su posterior manejo (25).

Las pruebas de tamizaje de hepatitis B se realizan a (25):

- Personas nacidas en zonas endémicas.
- Mujeres embarazadas.
- Personas con elevación crónica de transaminasas.
- Personas que requieren terapia inmunosupresora.

- HSH, ITS, conductas sexuales de riesgo.
- Usuarios de drogas intravenosas.
- Pacientes que reciben diálisis.
- VIH.
- Familiares, contactos sexuales de personas infectadas por VHB.

#### ***1.2.5.1 MARCADORES SEROLÓGICOS***

Existen varios marcadores serológicos que determinan si se trata de un cuadro agudo, crónico y el desarrollo de la inmunidad frente a la hepatitis B.

El antígeno de superficie HBsAg, aparece en suero entre 1-10 semanas post exposición, y entre 4-6 semanas antes del inicio de los síntomas. La persistencia de HBsAg por más de 6 meses indica infección crónica. La pérdida de HBsAg y la detección de antiHBs indican resolución de la enfermedad. La presencia de anti HBs sin antecedente de enfermedad, se da por la vacuna (22).

En el periodo de ventana, no existe ni antígeno ni anticuerpo de superficie en suero, en esta etapa el marcador serológico es el IgM del anticuerpo core anti-HBc (IgM anti-HBc). El IgG anti-HBc, indica resolución de cuadro agudo, y persiste positivo en cuadros crónicos (22).

El antígeno e (HBeAg), se relaciona con los niveles de DNA del virus, es un marcador que indica la replicación viral. La seroconversión a anti-HBe se da luego de la

seroconversión anti-HBs. Indicando una transición entre un estado de alta replicación a uno de baja replicación. El antígeno HBeAg, es un marcador importante para determinar la fase de la enfermedad y como seguimiento terapéutico (22).

La detección del ADN VHB se da poco antes de la elevación de las transaminasas en la infección aguda, una vez resuelto el cuadro desaparece. En la infección crónica durante las dos primeras fases, se encontraran niveles elevados de ADN VHB y una carga indetectable de ADN VHB en la fases inactivas (22).

**Tabla 6. Marcadores serológicos hepatitis B**

<b>HBsAg</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Anti-HBc IgM</b>	<b>Anti-HBc IgG</b>	<b>Anti-HBe</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>Interpretación</b>
+	+	+	-	-	-	Infección Aguda
+	+	-	+	-	-	HBeAg-positivo Hepatitis B crónica
+	-	-	+	+	-	HBeAg-negativo Hepatitis B crónica
-	-	-	+	+	+	Resolución
-	-	-	+	-	+	Hepatitis B crónica o transferencia pasiva a RN, por madre HBsAg-positiva o falso-positivo
-	-	-	-	-	+	Vacunado

**Fuente:** Ghany et al. 2011

### **1.2.6 PREVENCIÓN**

Según la OMS, el principal método de prevención contra la hepatitis B es la vacuna. Se recomienda que esta se incluya en los programas de vacunas a nivel mundial. Se debe administrar a todos los lactantes y a las personas con conductas de riesgo. En las zonas donde es frecuente la transmisión del VHB de la madre al niño, la primera dosis debe administrarse lo antes posible tras el nacimiento (en las primeras 24 horas). La vacunación completa induce anticuerpos que alcanzan concentraciones protectoras en más del 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes. La protección dura al menos 20 años. Se debe vacunar a todos los niños y adolescentes menores de 18 años que no hayan sido vacunados con anterioridad.

Debido a que la transmisión materno fetal es la vía más común, se debe realizar a toda mujer embarazada tamizaje para HBsAg en la primera visita prenatal y durante el embarazo, en caso de un resultado negativo se procederá a administrar la vacuna ya que esta es segura durante el embarazo (26).

Las instituciones de salud, deben promover el uso de preservativo, educación sexual segura, evitar conductas de riesgo, educar sobre enfermedades de transmisión sexual.

El 21 de julio 2012, la OMS, propuso medidas de prevención contra la hepatitis B y C en los usuarios de drogas intravenosas, entre estos implementar programas de utilización de agujas y jeringas propias y la terapia de sustitución de opioides, ofrecer a los usuarios de

drogas IV el esquema de vacunación contra la hepatitis B, e incluirlos en las charlas de prevención de hepatitis B (27).

### **1.3. COINFECCIÓN VIH Y HEPATITIS B**

#### **1.3.1 GENERALIDADES**

La coinfección VIH /VHB, aumentan la morbilidad y la mortalidad, más allá que las causadas de manera aislada. El VIH altera la historia natural del VHB, aumenta los niveles de DNA del VHB haciendo que progrese cinco veces más rápido hacia un cuadro crónico, aumentando el riesgo para desarrollar cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular (1).

Actualmente el manejo de un paciente coinfectado es un reto debido al desarrollo de resistencia farmacológica, se ha visto disminución de respuesta del interferon y la resistencia del VHB frente a la lamivudina, esto se debe al a la actividad dual de los análogos nucleósidos (1).

#### **1.3.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Según el programa de las Naciones Unidas del VIH/SIDA existen 33 millones de personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana, siendo zonas endémicas Asia y África. En las regiones endémicas los casos de coinfección van del 10 hasta el 25%. En las regiones endémicas la vía de transmisión de estos dos virus es principalmente por la vía materno fetal, asociándose en el caso de la hepatitis B a un

riesgo del 90% de desarrollar enfermedad crónica. En las zonas no endémicas la transmisión es por vía sexual o parenteral en adolescentes y adultos, y se produce coinfección en menos del 10% de los casos. Existen alrededor de 3-6 millones de personas de pacientes VIH positivos con infección crónica por hepatitis B (1).

### **1.3.3 *HISTORIA NATURAL***

En personas con enfermedad hepática crónica, existe una disminución de los niveles de CD4, esto causa que disminuya el aclaramiento del HBeAg, aumentando la replicación viral la cual se manifiesta por niveles DNAVHB elevados. En personas VIH que han adquirido niveles de inmunidad frente a la hepatitis B, tienen riesgo de perder esta protección causando seroconversión reversa (28).

El VIH, acelera la progresión del VHB hacia enfermedad hepática, siendo la cirrosis el hallazgo más común. Esta progresión se debe a un efecto citopático y no a una respuesta inmune, dando un cuadro de hepatitis fibrosante colestasica. Existe evidencia de una mutación en la región precore/ core del genoma del virus de la hepatitis B, los coinfectados que presentan esta mutación tienen niveles mayores de DNA VHB, contribuyendo a la rápida progresión de la enfermedad (28).

Según Thio et, al, los hombres coinfectados tienen 17 veces más riesgo de morir por causa hepática que un hombre que este solo infectado por hepatitis B. De igual manera

mientras más bajo sea el conteo de CD4, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer hepático.

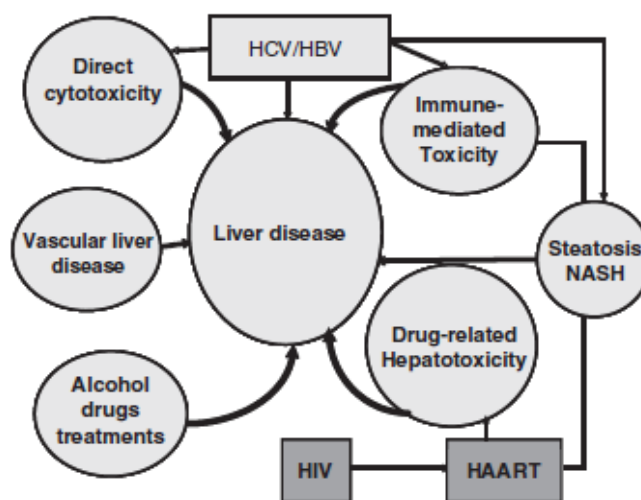
#### ***1.3.4 IMPACTO DEL VHB EN LA PROGRESIÓN DE ENFERMEDAD POR VIH***

El VHB es un virus hepatotropo, también tiene un efecto linfotropo, por lo que en la coinfección VIH /VHB, ambos viven a nivel celular. El VHB, altera el curso de la infección por VIH, ya que provoca una marcada disminución a nivel de los linfocitos CD4+. A nivel molecular la proteína X estimula la replicación del VIH y la transcripción de la región LTR del VIH. Existe dificultad en mantener la supresión del VIH en personas coinfectadas ya que existe toxicidad hepática por los ARV. Esta toxicidad provoca interrupción del TARMA en 10 % de pacientes VIH y el doble en pacientes coinfectados (29).

#### ***1.3.5 IMPACTO DEL VIH EN LA PROGRESIÓN DE HEPATOPATIA POR VHB***

El VIH, altera la historia natural de la hepatitis B, existen varios factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de daño hepático. Una vez infectado por el virus de la hepatitis B, inicia la fase de infección aguda, la cual se resuelve espontáneamente, sin embargo debido a la inmunodepresión provocada por el VIH, estos pacientes pasan al estado de enfermedad crónica (30). Esto es más frecuente en pacientes con coinfección que en aquellos que no tienen VIH: 20% - 5 % respectivamente (31).

**Figura 4. Impacto del VIH en la Hepatitis viral**



**Fuente:** Mallet et al. 2011

El mayor riesgo de desarrollar cirrosis o carcinoma hepatocelular se da durante la fase de inmunidad activa, ya que existe correlación directa con los niveles de ADN del VHB. Existen 8 genotipos del VHB (A-H) y varios subtipos, de esto dependerá la evolución de la enfermedad y su gravedad (30).

En caso de existir coinfección con el VHC o el virus Delta aumenta aún más el riesgo de cirrosis y de CHC. Se ha visto que existen otros factores asociados al desarrollo de CHC como: sexo masculino, edad e historia familiar de CHC (30).

En pacientes VIH, se ha visto que la presencia de HBsAg, triplica el riesgo de mortalidad por causa hepática, aumentando la mortalidad por CHC. La coinfección VIH/VHB, como consecuencia de la depresión de linfocitos CD4+, condiciona una mayor frecuencia de portadores crónicos del virus de la hepatitis B, mayor nivel de viremia VHB, cronificación y reactivación de los cuadros de hepatitis. Esta hepatopatía causada por el VHB, provoca mayor hepatotoxicidad por los ARV (30).

Según el Panel de expertos de Gesida et al.2010 en la coinfección, el grado de replicación del VHB es mayor y la seroconversión HBe o HBs es más baja, se ha observado la negativización espontánea del HBeAg a lo largo de cinco años en el 49 % de los pacientes con infección por el VHB, mientras que este hecho se produjo solamente en el 12% de los pacientes coinfectados por VHB y VIH. En las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica la determinación del HBeAg puede ser variable. Puede producirse la seroreversión del HBeAg, que se hace de nuevo positivo, con desaparición de anti-HBe, y este hecho es más frecuente en los pacientes coinfectados por VHB/VIH que en los infectados exclusivamente por el VHB (36% frente a 9%, respectivamente;  $p = 0,036$ ), esto probablemente por la incapacidad del sistema inmune para mantener la infección por VHB latente.

Histopatológicamente, se ha demostrado que existe mayor actividad necroinflamatoria y fibrosis en pacientes VIH con enfermedad hepática crónica por VHB (29). En pacientes coinfectados, existe una menor elevación de la transaminasas, esto debido a una menor respuesta inflamatoria relacionada con la inmunosupresión (30).

Según Soriano et al. 2011, se ha demostrado que la infección crónica por el VHB, es un factor predictivo independiente de mortalidad en los pacientes VIH, especialmente cuando tienen su conteo de CD4+ bajos.

**Tabla 7. Impacto de la Coinfección VIH/ VHB**

Impacto del VHB en el VIH	Impacto del VIH en el VHB
↑ Replicación del VIH ↑ Hepatotoxicidad del TARGA ↓ CD4 en cirrosis por hiperesplenismo ↓ CD4 por activación inmunitaria si hay replicación VHB	↑ Cronificación del VHB ↑ Replicación del VHB ↓ Seroconversión anti-HBe y anti-HBs ↑ Reactivaciones de la hepatitis ↑ Progresión a cirrosis ↓ Eficacia del tratamiento anti-VHB - ↓ Respuesta al interferón - ↑ Frecuencia de las mutaciones de resistencia a antivirales.

**Fuente:** Soriano et al. 2011

Debido a lo expuesto anteriormente sobre los efectos que causa la coinfección entre estos dos virus, se plantean varios problemas importantes en el tratamiento de estas dos enfermedades. Siendo la respuesta al tratamiento ARV baja ya que se desarrolla resistencia con mayor frecuencia, los análogos nucleótidos que se emplean para tratar hepatitis B, también se usan para el tratamiento de VIH, por lo que su uso en monoterapia provoca resistencia frente al VIH. Por tanto, el tratamiento de la infección por VHB debe realizarse conjuntamente con la del VIH (29).

## **1.4. VACUNA DE LA HEPATITIS B**

### ***1.4.1 GENERALIDADES***

La vacuna de la hepatitis B ha sido utilizada desde 1982 en más de mil millones de dosis a nivel mundial. Es la primera vacuna anticancerígena. En los países en los que los niños tenían enfermedad crónica entre el 8-15%, la vacuna redujo la cronificación a menos del 1%. En julio de 2011, un total de 179 países estaban vacunando a los lactantes contra la hepatitis B como parte de sus calendarios de vacunación, lo que supone un incremento importante en comparación con los 31 países de 1992, año en el que la Asamblea Mundial de la Salud aprobó una resolución en la que se recomendó la vacunación mundial contra la hepatitis B (20).

### ***1.4.2 COMPOSICIÓN***

Actualmente las vacunas para hepatitis B aprobadas por el CDC son: Engerix-B, Recombivax HB Adulto, Recombivax HB fórmula para diálisis. Estas vacunas contienen el antígeno de superficie purificado del virus de la hepatitis B, HBsAg, obtenido por recombinación genética del DNA. Después de la administración la vacuna induce la producción de anticuerpos anti-HBV, y es efectiva contra todos los subtipos de hepatitis B (32).

**Tabla 8. Características de las vacunas de Hepatitis B**

NOMBRE	CONTENIDO	DOSIS
Engerix-B(R)	20 µg/mL HBsAg	3 dosis / 4 dosis
Recombivax HB(R)	10 µg/mL HBsAg	3 dosis
Recombivax HB fórmula de diálisis.	40 µg/mL HBsAg	4 dosis

**Fuente:** CCO, 2013

En estudios clínicos, se ha visto seroconversión en 96% de adultos sanos y 88-89% en adultos mayores luego de completar el esquema de 3 dosis. La protección de la vacuna es desconocida, sin embargo se cree que dura hasta 9 años. La vacuna también protege contra la hepatitis D ya que esta no ocurre sin la infección por VHB (32).

### ***1.4.3 DOSIS***

Para la profilaxis de la hepatitis B (32) se utilizan las siguientes dosis:

- Engerix-B: 1ml (20µg) IM, 3 dosis: 0, 1 y 6 meses.
- Zonas de alto riesgo 1 mL IM, en 4 dosis: 0, 1, 2 y 12 meses.
- Recombivax-HB: 1mL (10µg) IM, en 3 dosis: 0, 1 y 6 meses.

De igual forma, para la insuficiencia renal (32) las dosis utilizadas son:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica menores de 20 años con o sin diálisis deben recibir 20 µg/dosis, mayores de 20 años que no reciben diálisis pueden recibir 10 µg/dosis (Recombivax-HB); 20 µg/dosis (Engerix-B)
- Los pacientes que reciben diálisis recibirán: 40 µg/dosis (Recombivax-HB o Engerix-B) .
- Las dosis se aplicaran a 0, 1, 4 y 6 meses, se debe valorar anualmente los niveles de anticuerpos, si son menores de 10 mIU/mL se aplicará una dosis adicional.

La vacuna está diseñada para la administración intramuscular a nivel del deltoides. No se debe administrar en región glútea o subcutánea (25).

#### ***1.4.4 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES***

El CDC (25) recomienda la administración de la vacuna de la hepatitis B en los siguientes casos:

- Recién nacidos.
- Menores de 19 años que no han recibido la vacuna.
- Parejas sexuales de personas HBsAg positivas.
- Personas que tienen actividad sexual, más de una pareja en 6 meses.

- Personas que tengas infecciones de transmisión sexual.
- HSH.
- Usuarios de drogas intravenosas.
- Trabajadores de la salud que tienen exposición continua a fluidos y sangre.
- Personas con enfermedad renal que requieran diálisis.
- Viajeros que van a zonas de alto riesgo de hepatitis B.
- Personas con enfermedad hepática crónica.
- VIH.
- Personas que no han recibido la vacuna entre 19-59 años que tengan diabetes mellitus.
- Personas privadas de libertad.
- Cualquier persona que requiera protección contra la hepatitis B.

Se ha visto que la administración de la vacuna de hepatitis B es segura, la única contraindicación es hipersensibilidad a algún componente de la misma, en caso de anafilaxis en la primera dosis no se debe seguir con la vacunación (25).

Embarazo: la vacuna de la hepatitis B es categoría C según la FDA. Se recomienda el uso de la vacuna en el embarazo si el caso lo amerita. Se recomienda la vacuna a mujeres embarazadas con factores de riesgo para hepatitis B (32).

#### **1.4.5 EFECTOS ADVERSOS**

La vacuna de la hepatitis B (32) es generalmente bien tolerada, los principales efectos adversos son dolor en el sitio de la inyección, fatiga, fiebre.

Los efectos adversos específicos son los siguientes (32):

- Respiratorio: puede haber casos de rinitis, tos, faringitis, síntomas tipo influenza, broncoespasmo y síntomas tipo asma.
- Ocular: neuritis óptica, conjuntivitis, queratitis, alteraciones visuales.
- Sistema nervioso: cefalea, mareo, vértigo, somnolencia, irritabilidad, agitación, migraña, síncope, parestias, neuropatías, hipoestesis, parestesias, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain Barré, radiculopatía, herpes zoster, debilidad muscular, esclerosis múltiple, parálisis de Bell.
- Musculoesquelético: artritis, artralgia, mialgia, dolor de brazo, espalda o cuello.
- Local: hinchazón, induración, prurito, calor, equimosis, eritema.
- Hipersensibilidad: anafilaxia, rash, prurito, urticaria, edema, disnea, espasmo bronquial, palpitaciones, hipotensión, eritema multiforme, Steven Johnson, angioedema.
- Hepático: alteración enzimas hepáticas.

- Hematológico: linfadenopatía, trombocitopenia, aumento volumen eritrosedimentación.
- Gastrointestinal: diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, anorexia, constipación, dispepsia.
- Dermatológico: rash, urticaria, petequias, eritema, eczema, herpes zoster, eritema nodoso, púrpura, alopecia, Steven Johnson.
- Cardiovascular: síncope, hipotensión, taquicardia, palpitaciones.
- Inmunológico: rechazo de trasplante hepático, neumonía, sepsis.
- Genitourinario: disuria.

#### ***1.4.6 VACUNACIÓN EN PACIENTES VIH***

A pesar de ser la medida más efectiva para prevenir la infección por hepatitis B, la vacuna contra la hepatitis B en pacientes VIH no tiene la misma efectividad que en personas inmunocompetentes, se ha observado que la respuesta de anticuerpos frente al antígeno usado en la vacuna contra el virus B es dependiente de células T lo cual frecuentemente induce una respuesta de títulos inferior en pacientes infectados con VIH, por lo que es importante saber en qué momento se debe indicar la vacuna, su dosis y la frecuencia de refuerzos (3).

En varios estudios (3,4, 6, 33, 34) se ha demostrado que la efectividad de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH con esquema tradicional va desde un 20 – 86 %.

Existen varios factores asociados a la respuesta de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH, uno de los más importantes es el conteo de linfocitos CD4, mientras más altos sus valores, mejor respuesta inmune (35). Existen otros factores asociados como carga viral, uso de TARMA, coinfección con hepatitis C, edad, uso de alcohol, que influyen en la respuesta de la vacuna por lo que es importante hacer una evaluación previa de estos factores, para que el paciente tenga una vacunación adecuada (3,6, 34).

En el Ecuador la vacuna de la Hepatitis B se encuentra dentro del programa ampliado de inmunizaciones del Ministerio de Salud Pública. La vacuna se aplica en la región amazónica en los menores de 1 año y a los comprendidos entre 1 año y los 9 años, en el resto de país se aplica a los menores de 1 año, trabajadores de salud y adolescentes. En las PVV, se recomienda la vacuna a todo paciente que tenga antígeno de superficie negativo contra Hepatitis B, 20 µg intramuscular en un esquema de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). En caso de no haber respuesta se recomienda una cuarta y quinta dosis (5,7).

Según el Department of health and human services et al. 2009, a todo paciente VIH positivo se debe realizar previa vacunación: HBsAG, anti HBc y anti-HBs. Si los marcadores serológicos salen negativos se debe vacunar. En caso de un resultado anti-HBc positivo se debe realizar DNA VHB ya que podría indicar infección oculta, en caso

de un resultado negativo se procederá a vacunar. Recomiendan vacunación temprana antes que valores de CD4+ bajen de 350 cels/mm<sup>3</sup>, en caso de tener valores menores de 350 con carga viral indetectable se debe vacunar y no esperar que suban los niveles de CD4+. Se debe evaluar los anticuerpos contra la vacuna de la hepatitis B al mes de la última dosis, en caso de un resultado negativo revacunar con 40 µg independientemente del esquema inicial.

Existe controversia en cuanto al uso del esquema convencional y otros esquemas de vacunación en pacientes VIH. Según Ramírez et al. 2009, en su estudio propone varios esquemas para los pacientes con VIH, se recomienda duplicar la dosis habitual de 20 µg o usar el esquema de vacunación dependiendo de los CD4 del paciente. En pacientes con CD4 mayores de 500 cels/mm<sup>3</sup> se aplica un esquema de tres dosis (0, 1, 6 meses) de 20 µg; en pacientes con CD4 entre 200 y 500 cels/mm<sup>3</sup> se aplica un esquema de 4 dosis (0, 1, 2, 6 ó 12 meses) de 20 µg y en pacientes con CD4 menor de 200 cels/mm<sup>3</sup> no se recomienda realizar vacunación hasta tener idealmente CD4 mayores de 200 cels/mm. En pacientes que no respondan al esquema inicial de vacunación se recomienda un esquema de revacunación aumentando la dosis a 40 µg y/o aumentar el número de dosis; Por último, en pacientes infectados con VIH se recomienda un control anual de anti-HBs después de verificar respuesta a la vacunación y si los niveles de anti-HBs son menores de 10 IU/l se recomienda un refuerzo de la vacuna de hepatitis B.

Según Launay O et al 2011, (36) en su estudio compararon el uso de 3 dosis de 20ug versus el uso de 40 ug intramuscular en cuatro dosis y 4 ug intradérmicos en 4 dosis. Encontraron que la administración de 40 ug intramusculares en 4 dosis creó inmunidad en 82% de los pacientes, 79% de los que fueron vacunados con 4 µg intradérmicos desarrollaron anticuerpos anti- hepatitis B y 65% de los pacientes vacunados con el esquema tradicional desarrollaron inmunidad. Sin embargo los pacientes que recibieron 4 dosis de 40 ug tuvieron más efectos adversos, y un aumento de 10 veces más de las enzimas hepáticas.

## **CAPITULO II METODOLOGÍA**

### **2.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS**

¿Es efectiva la vacuna de hepatitis B en pacientes con VIH o es necesaria la implementación de un nuevo esquema de vacunación en los pacientes portadores de VIH?

#### **Objetivo general.**

1. Evaluar la efectividad de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH positivos, que acuden a la Unidad de Atención Integral del PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés.

#### **Objetivos específicos.**

2. Evaluar la respuesta inmunológica de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH positivos, que acuden a la Unidad de Atención Integral del PVV del Hospital General Dr. Enrique Garcés.
3. Determinar la relación entre la respuesta inmunológica de la vacuna de la hepatitis B y el conteo de CD4.
4. Determinar la relación entre la respuesta inmunológica y el sexo del paciente.

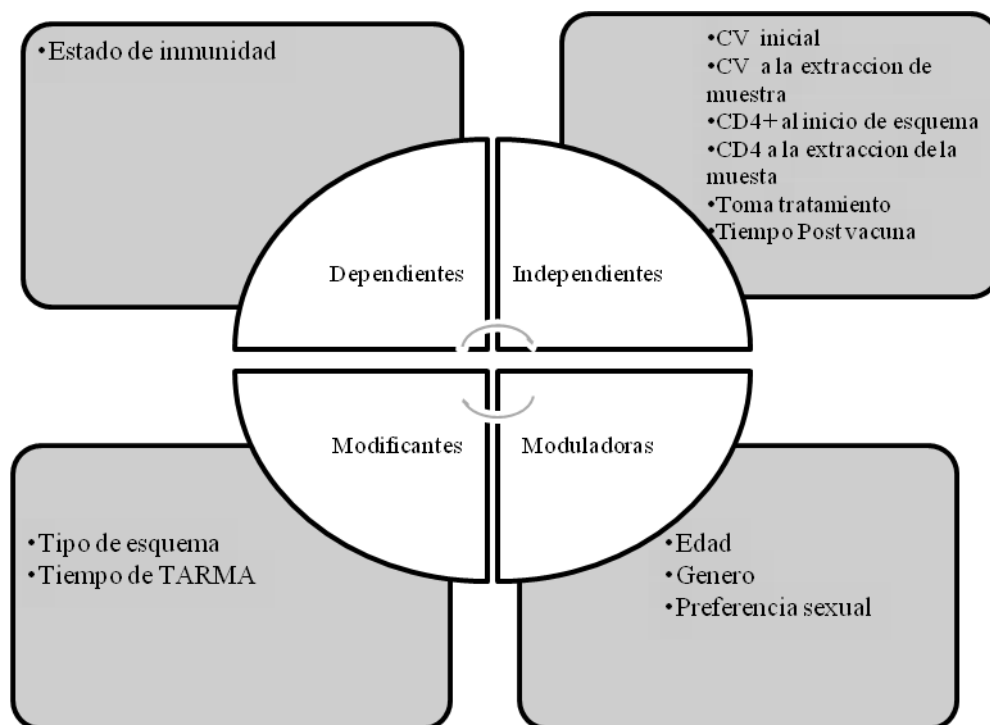
## 2.2 MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.2.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 9 . Operacionalización de variables

Variable	Operacionalización (Definición Variables)	Categorías	Indicador
<b>Sexo</b>	Características biológicas que define al sujeto	1= Masculino 2= Femenino	Población según sexo sobre Población total x 100 (Porcentaje)
<b>Edad</b>	Número de años cumplidos.	20 – 24 25-44 45-64 > 65	Media Mediana Desviación estándar
<b>Conteo de CD4</b>	Contar el número de células T para evaluar el estado del sistema inmune.	1= 0-199 2= 200-349 3= 350-499 4= 500 o mas	Células/mm <sup>3</sup>
<b>Tratamiento antirretroviral</b>	Si el paciente toma medicación para el VIH	1= Si 2= No	
<b>Esquema de vacuna contra la hepatitis B</b>	Recibió el esquema completo de vacunación propuesto por el MSP	1= Si 2= No	
<b>Carga viral</b>	Cuantificación del virus en sangre.	1= Detectable 2= Indetectable	Promedio Mediana
<b>Efectividad de la vacuna</b>	Respuesta inmunológica frente a la vacuna que se mide mediante anticuerpos AntiHBsAg.	1= Inmunizado 2= No Inmunizado	

### 2.2.2 ASOCIACIÓN EMPÍRICA DE VARIABLES



### 2.2.3 MUESTRA

Se realizó un estudio en los pacientes portadores del virus de la inmunodeficiencia humana en la Unidad de Atención Integral del PVV del Hospital General Enrique Garcés durante el periodo 2011-2012.

Se realizó el cálculo de la muestra con la siguiente fórmula:

$$N = (1.96)^2 * \frac{[P(1 - P)]}{(e)^2}$$

En donde:

- N: tamaño de la muestra.
- 1.96: Indicador del intervalo de confianza para el 95%.
- p: Proporción esperada (en este caso corresponde a la eficacia de la vacuna de la hepatitis B reportada en estudios en un porcentaje de 86%, equivalente a 0.86) (6).
- e: error esperado, calculado en 5%, que equivale a 0,05.

La resolución de este proceso se detalla a continuación:

$$N = (1.96)^2 * \frac{[0.86(1 - 0.86)]}{(0.05)^2}$$

$$N = (3.8416) * \frac{[0.86(0.14)]}{(0.0025)}$$

$$N = (3.8416) * \frac{(0.120)}{(0.0025)}$$

$$N = 182$$

Se obtuvo una muestra de 182 pacientes con esquema de vacunación completa que acudieron a la unidad de atención integral del PPV del Hospital General Enrique Garcés a los mismos se les solicitó la realización de la prueba cuantitativa de anticuerpos Anti Hbs

#### ***2.2.4 TIPO DE ESTUDIO***

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo, longitudinal en el que se incluyó 182 pacientes de la Unidad de Atención Integral del PVV del Hospital General Enrique Garcés, que cumplan los criterios de inclusión del estudio, en el periodo 2011- 2012.

- Criterios de inclusión: Se incluyó a todo paciente hombre o mujer VIH positivo mayor de 18 años, con serología negativa HBsAg / Anti HBc previa vacunación, con esquema de vacunación completa en el periodo 2011-2012, sin vacuna previa contra hepatitis B, previa firma del consentimiento informado.
- Criterios de exclusión: vacunación previa contra la hepatitis B, infección anterior por hepatitis B, menor de 18 años, hospitalizado.

#### ***2.2.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN***

La información se recolectó en la Unidad de Atención Integral de PVV del Hospital Enrique Garcés, en la consulta externa, previo el consentimiento informado que fue firmado por el paciente explicándole los objetivos de este estudio. Los datos se obtuvieron de la Historia clínica de cada paciente mediante la hoja de recolección de datos (**Anexo 2**) en donde consta el nombre, edad, sexo, carga viral, conteo de CD4 al momento de recibir la vacuna y el conteo al momento de la extracción de la muestra y si recibe tratamiento antirretroviral.

### **2.2.6 PROCEDIMIENTOS DE DIAGNOSTICO**

Con el fin de valorar la respuesta inmunológica del paciente se procedió a tomar una muestra sanguínea de los pacientes que hayan recibido la vacuna de hepatitis B, 20 ug en 3 dosis intramuscular, dentro del periodo 2011- 2012, la muestra se tomó en un tubo tapa roja de 10ml el cual se fue llenado con 7ml de sangre. Posterior a sacar la muestra las mismas fueron centrifugadas a 5000 rpm por un periodo de 5 minutos con lo que se obtuvo el suero, este fue absorbido por medio de pipetas Pasteur en cantidad de 1 ml y almacenado en un tubo Ependorf y llevado a congelación también se almaceno el tubo madre en refrigeración. Al obtener 96 muestras las mismas fueron transportadas a INH manteniendo la cadena de frio donde fueron procesadas mediante un análisis de Elisa de fase sólida que utiliza un método de sándwich.

Para la validación del examen se realizó el cálculo el punto de corte mediante la siguiente formula Cut off value (COV)= MNC + 0.025, donde: COV es igual a punto de corte; MNC es igual a valor medio del control negativo.

Se obtuvo un COV en el primer Kit de reactivos de 0.121 y en el segundo kit de reactivo el COV fue igual a 0.036, con estos resultados se pudo determinar si los pacientes eran inmunizados o no.

### **2.2.7 PLAN DE ANÁLISIS**

Se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel 2007, en la que se incluyó: historia clínica, apellido, edad, sexo, carga viral inicial y actual, CD4+ inicial y actual, tiempo postvacuna, si toma ARV, Tiempo y esquema ARV, y el resultado del estado inmunológico.

Para el análisis estadístico de nuestro estudio, se utilizó el programa Epi Info versión 3.5.4. y Statview 5.0.1. Se describieron las variables cualitativas con frecuencias simples y porcentajes y las cuantitativas con promedios y DE.

En relación a la carga viral la misma se reportó en logaritmos para esto se realizó la transformación de números absolutos a la expresión logarítmica del número.

Para el análisis bivariado de variables cualitativas se calculó OR con IC 95% y la prueba de Pearson  $\chi^2$  o el test de Fisher. Para el análisis bivariado entre variables cualitativas con cuantitativas se calcularon diferencias de promedios y mediana y como prueba de significación estadística Kruskal Wallis. Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística siguiendo un proceso de modelado en el que se asoció la variable estado de inmunidad como variable dependiente con las demás variables cuyo valor de  $p < 0,20$ . Para definir significación estadística se tomó como punto de corte valor  $p < 0,05$ .

## CAPITULO III RESULTADOS

### 3.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se realizó un estudio en 182 pacientes seropositivos para VIH, de los cuales hubo un predominio en el grupo de edad de 25 a 44 años (70, 3%) seguido de 45 a 64 años (22%), con un promedio de 38 años y un rango de 20 a 71 años (DE 10.18). En relación al sexo hubo predominio de hombres sobre mujeres con una razón 2:1, en cuanto a preferencia sexual se evidenció mayor porcentaje de heterosexuales (68%), sin embargo existe una cuarta parte de pacientes homosexuales (25%).

**Tabla 10. Características demográficas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>VARIABLES</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
<i>Edad en años (N=182)</i>		
<b>20 a 24</b>	11	6,0 %
<b>25 a 44</b>	128	70,3 %
<b>45 a 64</b>	40	22,0 %
<b>≥65</b>	3	1,6 %
<b>Promedio (DE)</b>	<b>38.41 (10.18)</b>	
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>37.00 (32 - 44)</b>	
<i>Sexo (n=182)</i>		
<b>Femenino</b>	59	32,4 %
<b>Masculino</b>	123	67,6 %
<i>Preferencia sexual (n=182)</i>		
<b>Bisexual</b>	12	6,6 %
<b>Heterosexual</b>	124	68,1 %
<b>Homosexual</b>	46	25,3 %

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

### 3.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El promedio de linfocitos CD4+ al momento de la primera dosis de la vacuna fue de 402, 65 cels/mm<sup>3</sup> (DE 142,37) y una mediana de 386, 50 cels/mm<sup>3</sup> (RIQ 304-481). Se estratificó los linfocitos CD4+ de acuerdo a la clasificación inmunológica en 4 grupos: 0 a 199 enfermedad grave, 200 a 349 enfermedad moderada, 350 a 499 leve y más de 500 cels/mm<sup>3</sup> no significativa, el 1.6% presentaron enfermedad grave, mientras que el 37.9% presentó enfermedad moderada y el 38.5% enfermedad leve.

El promedio de linfocitos CD4+ al momento de la extracción de la muestra fue de 415.56 cels/mm<sup>3</sup> (DE 152.88) y una mediana de 389.50 cels/mm<sup>3</sup> (RIQ 303-506), el 6.6% presentaron enfermedad grave, el 29.1 % presentó enfermedad moderada y el 38.5% enfermedad leve.

El promedio de la carga viral en la primera dosis de la vacuna fue de 61.6 copias/ml (DE= 14.79) o log 1.78 (DE=1.16) con una mediana de 20 copias/ml (RIQ 20-20). El promedio de la carga viral al momento de la muestra fue de 39.8 copias/ml (DE=7,41) o log 1,5 (DE=0.87) con una mediana de 20 copias/ml (RIQ 20-21) log 1.27 (RIQ 1.27 – 1.32).

**Tabla 11. Características clínicas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>VARIABLES</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
<b><i>CD4+ inicial cels/mm3 (n=182)</i></b>		
<b>0 a 199</b>	3	1,6 %
<b>200 a 349</b>	69	37,9 %
<b>350 a 499</b>	70	38,5 %
<b>≥ 500</b>	40	22,0 %
<b>Promedio (DE)</b>	<b>402.65 (142.37)</b>	
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>386.50 (304-481)</b>	
<b><i>CD4+ final cels/mm3 (n=182)</i></b>		
<b>0 a 199</b>	<b>12</b>	<b>6,6%</b>
<b>200 a 349</b>	<b>53</b>	<b>29,1%</b>
<b>350 a 499</b>	<b>70</b>	<b>38,5%</b>
<b>≥ 500</b>	<b>47</b>	<b>25,8%</b>
<b>Promedio (DE)</b>	<b>415.56 (152.88)</b>	
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>389.50 (303-506)</b>	
<b><i>Carga viral inicial copias/ml (N=182)</i></b>		
<b>Promedio (DE)</b>	<b>61.6 (14.79)</b>	<b>log1.78(1.16)</b>
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>20 (20-20)</b>	<b>log 1.27 (1.27)</b>
<b><i>Carga viral final copias/ml (N=182)</i></b>		
<b>Promedio (DE)</b>	<b>39.8 (7.41)</b>	<b>log 1.59(0.86)</b>
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>20 (20-21)</b>	<b>log 1.27 (1.27-1.32)</b>

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés.  
**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

Se observó que el 97.8% de los pacientes toman tratamiento antirretroviral, el 80.9% tiene un esquema de 2 nucleósidos y un no nucleósido (2N+1 NN), seguido de un 17.4% con esquema de un inhibidor de proteasa con 2 nucleósidos (IP+ 2 AN), en relación con el tiempo de TARMA, el 16,5% tomaban tratamiento entre 0 y 1 año, el 31.3% entre 1 año a 3 años, el 36.3% entre 3 a 6 años y el 15.9% por más de 6 años. El promedio de tiempo de TARMA es de 3.74 años (DE 2.41).

En cuanto al estado de inmunización de la vacuna de Hepatitis B, el 73.1% desarrolló inmunidad valorándose con una escala de positivo y negativo. En relación al tiempo post vacuna se observó que el 53.3 % llevaba vacunado entre 1 y 2 años, seguido del 43.9% menos de 1 año, con un promedio de 1.03 años (DE 0.65).

**Tabla 12. Características terapéuticas de PVV. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>VARIABLES</b>	<b>No</b>	<b>%</b>
<b>Toma ARV (n=182)</b>		
Si	178	97,8 %
No	4	2,2 %
<b>Esquema antirretroviral (n=178)</b>		
2 IP +2 AN	1	0,6 %
1 IP+ 2 AN	31	17,4 %
2 IP + 1II+ 2 AN	1	0,6 %
2 AN + 1NN	145	81,4 %
<b>Tiempo TARMA en meses (n=182)</b>		
0 a 12	30	16,5 %
13 a 36	57	31,3 %
37 a 60	66	36,3 %
≥ 60	29	15,9 %
<b>Promedio (DE)</b>	<b>45 (29)</b>	
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>41 (22-63)</b>	
<b>Estado de inmunidad (n= 182)</b>		
Inmunizado	133	73,1 %
No inmunizado	49	26,9 %
<b>Tiempo postvacuna en meses (n=182)</b>		
1 a 6	43	23,6 %
7 a 12	37	20,3 %
13 a 24	97	53,3 %
≥ 24	5	2,7 %
<b>Promedio (DE)</b>	<b>16 (8)</b>	
<b>Mediana (RIQ)</b>	<b>15 (7-17)</b>	

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

### ***3.3. EVALUACIÓN DE FACTORES RELACIONADOS CON LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA***

Se observó que el 97.8% de los pacientes toman tratamiento antirretroviral, el 80.9% tiene un esquema de 2 nucleósidos y un no nucleósido (2N+1 NN), seguido de un 17.4% con esquema de un inhibidor de proteasa con 2 nucleósidos (IP+ 2 AN), en relación con el tiempo de TARMA, el 16,5% tomaban tratamiento entre 0 y 1 año, el 31.3% entre 1 año a 3 años, el 36.3% entre 3 a 6 años y el 15.9% por más de 6 años. El promedio de tiempo de TARMA es de 3.74 años (DE 2.41).

En cuanto al estado de inmunización de la vacuna de Hepatitis B, el 73.1% desarrolló inmunidad valorándose con una escala de positivo y negativo. En relación al tiempo post vacuna se observó que el 53.3 % llevaba vacunado entre 1 y 2 años, seguido del 43.9% menos de 1 año, con un promedio de 1.03 años (DE 0.65).

**Tabla 13. Comparación de la efectividad de la vacuna según características demográficas y terapéuticas. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

Variables	Inmunizado (n=133)		No Inmunizado(n=49)		OR (IC95%)	Valor p (chi2)
	No	%	No	%		
<b>Toma ARV (n=178)</b>						
Si (n=178)	132	74,2	46	25,8	8,6 (0,87-84,8)	0,06
No (n=4)	1	25,0	3	75,0		
<b>Esquema (n=178)</b>						
2 IP + 2AN(n=1)	1	100,0	0	0,0	0,33	
1 IP+2AN(n=31)	24	77,4	7	22,6		
2AN+IP+II(n=1)	0	0,0	1	100,0		
2AN+1NN(n=145)	107	73,8	38	26,4		
<b>Preferencia Sexual (n=182)</b>						
Bisexual (n=12)	9	75,0	3	25,0	0,60	
Heterosexual (n=124)	93	75,0	31	25,0		
Homosexual (n=46)	31	67,4	15	32,6		
<b>Sexo (n=182)</b>						
Femenino(n=59)	46	78,0	13	22,0	1,46(0,70-3,03)	0,19
Masculino (n=123)	87	70,7	36	29,3		

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

De los 46 pacientes en TARMA que no desarrollaron inmunidad, 33 son masculinos y 13 son femeninos, el 65,2% es heterosexual y el 28,3% homosexual, con un promedio de edad de 39,78 años (DE 11,13) y una mediana de 36,5 años (RIQ 32-46), en cuanto a las características terapéuticas el promedio de tiempo de TARMA fue de 42 meses (DE 32) con una mediana de 33 meses (RIQ 17-62), 82,6% toma 2AN+NN, 15,2% toma 2AN+IP y 2,2% 2AN+1IP+II, el promedio del tiempo postvacuna fue de 15 meses (DE 11) y

una mediana de 15 meses (RIQ 10-17) con un valor de p: 0.06, lo cual no es estadísticamente significativo pero podría considerarse un factor modificante. En cuanto a las características clínicas, el promedio de linfocitos CD4+ inicial fue de 392.80 cels/mm<sup>3</sup> (DE 166.18) con una mediana de 369 cels/mm<sup>3</sup> (RIQ 249-486) con un valor de p: 0.37, el promedio de CD4+ final fue de 393.45cels/mm<sup>3</sup> (DE 157.47) con una mediana de 373 cels/mm<sup>3</sup> (RIQ 303-473) y un valor de p: 0.36, el promedio de la carga viral durante la primera dosis fue de 114 copias/ml (log 2.06) (DE 25.7 log 1.41) y una mediana de 20 copias/ml(log 1.27) (RIQ 20-72 log 1.27-1.86) con un valor de p 0.09, el cual no es estadísticamente significativo, pero podría considerarse con un factor modificante.

**Tabla 14. Características de pacientes en TARMA que no desarrollaron inmunidad. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>VARIABLE</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Esquema(n=46)</b>			
2 IP + 2AN	0	0	0,33
IP + 2AN	7	15.2	
2AN+2 IP+ II	1	2.2	
2AN+NN	38	82.6	
<b>Preferencia sexual(n=46)</b>			
Bisexual	3	6.5	0,75
Homosexual	13	28.3	
Heterosexual	30	65.2	
<b>Sexo (n=46)</b>			
Femenino	13	28.3	0,26
Masculino	33	71.7	
<b>CD4 inicial cels/mm3 (n=46)</b>			
Promedio (DE)	392.80 (166.18)		0.37
Mediana (RIQ)	369 (249 – 486)		
<b>CD4 final cels/mm3 (n=46)</b>			
Promedio (DE)	393.45 (157.47)		0.36
Mediana (RIQ)	373 (303 - 473)		
<b>Tiempo TARMA en meses (n=46)</b>			
Promedio (DE)	42 (32)		0.14
Mediana (RIQ)	32 (17– 62)		
<b>Edad (n=46)</b>			
Promedio (DE)	39.78(11.13)		0.49
Mediana (RIQ)	36.5(32-46)		
<b>Tiempo Postvacuna en meses (n=46)</b>			
Promedio (DE)	15(11)		0.06
Mediana (RIQ)	15 (10-17)		
<b>Carga viral inicial copias/ml (n=46)</b>			
Promedio (DE)	114.8(25.7) log 2.06 (1.41)		0.09
Mediana (RIQ)	20 (20-72.44) log1.27(1.27-1.86)		

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

Los pacientes que no tomaron TARMA y no desarrollaron inmunidad fueron 3 pacientes masculinos, 2 homosexuales y 1 heterosexual con un promedio de edad de 34 años (DE 7.93) y una mediana de 31 años (RIQ 28-43). En cuanto a sus características clínicas, el promedio de linfocitos CD4+ inicial fue de 394 cels/mm3 (DE 157.29) y una mediana de

476 cels/mm<sup>3</sup> (RIQ 213-494) con un valor de p: 0.17, no estadísticamente significativo, el promedio de linfocitos CD4 al momento de la extracción de la muestra fue de 428 cels/mm<sup>3</sup>(DE 61.99 ) y una mediana de 419 cels/ mm<sup>3</sup> (RIQ 371-494) con un valor de p: 0.17, el promedio de carga viral inicial fue de 20.417 copias/ml (log 4.31) (DE 1.47 log 0.17) con una mediana de 19.498 copias/ml (log 4.29) (RIQ 14.125-31.622 log 4.15-4.50) con un valor de p: 0.17 no estadísticamente significativa.

**Tabla 15 . Características de pacientes no TARMA que no desarrollaron inmunidad.**

**Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>VARIABLE</b>	<b>No</b>	<b>%</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Preferencia sexual(n=3)</i>			
<b>Heterosexual</b>	1	33.3	0,75
<b>Homosexual</b>	2	66.7	
<i>Sexo (n=3)</i>			
<b>Masculino</b>	3	100	0
<b>Femenino</b>	0	0	
<i>Edad en años (n=3)</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	34 (7.93)		0.65
<b>Mediana (RIQ)</b>	31 (28-43)		
<i>CD4+ inicial cels/mm3 (n=3)</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	394(157.29)		0.17
<b>Mediana (RIQ)</b>	476(213-494)		
<i>CD4+ final cels/mm3 (n=3)</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	428(61.99)		0.17
<b>Mediana (RIQ)</b>	419 (371-494)		
<i>Carga viral inicial copias/ml (n=3)</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	20417.3 (1.47) log 4.31(0.17)		0.17
<b>Mediana (RIQ)</b>	19498.4 (14125.3 – 31622.77) log4.29 (4.15 – 4.50)		

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

La diferencia de promedios y de medianas de los valores de CD4+ tanto al inicio como al final fue mayor al momento de la vacuna, sin embargo no fue estadísticamente significativo.  $P = 0.38$  y  $P = 0.45$  respectivamente. Cabe recalcar que el número de pacientes q se vacuno con valores menores a 200 CD4+ fue de 3 variable que puede influenciar por el escaso número de pacientes.

En relación al tiempo de TARMA se observó que los pacientes que reciben tratamiento por más de 47 meses (DE 27) generan una mayor respuesta inmunológica que los lo reciben por un menor periodo 39 meses (DE 32).  $P = 0.051$ , sin embargo no es estadísticamente significativo. Otra variable analizada fue la edad con un valor de  $p = 0.63$  lo cual no es estadísticamente significativa.

Otra de las variables que se analizó con el estado de inmunidad fue el tiempo postvacuna donde se encontró que a menor tiempo postvacuna mayor generación de anticuerpos 12 meses (DE= 6) mientras que en los pacientes con un periodo mayor a 15 meses (DE= 11) no generaron respuesta inmunológica.

En el estudio, la variable más representativa fue la carga viral, ya que en esta se pudo observar valores estadísticamente significativos ( $p = 0.02$ ). Evidenciando que una carga viral menor de 43.65 copias/ml (DE=10) genera una mejor formación de anticuerpos para hepatitis B a diferencia de los pacientes con una carga viral de 158.48 copias/ml (DE=29.5) quienes no generaron inmunidad.

Con respecto a la carga viral final las diferencias no son estadísticamente significativas pero se puede ver que los pacientes con menor carga viral al momento de la extracción de la muestra presentaron mayor tasa de inmunidad.

**Tabla 16. Comparación de la efectividad de la vacuna según características clínicas. Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

<b>Variab</b> les	<b>Inmunizado</b>	<b>No Inmunizado</b>	<b>Valor p (kruskall Wallis)</b>
<i>CD4+ Inicial cells/mm3</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	406.2 (133.9)	392 (164)	0.38
<b>Mediana (RIQ)</b>	387 (314 - 476)	374 (314 - 486)	
<i>CD4+ final cells/mm3</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	422.92 (152,68)	395.57(153.18)	0.45
<b>Mediana (RIQ)</b>	396.00 (302 - 517)	373.00(315-473)	
<i>Tiempo de TARGA en meses</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	47 (27)	39 (32)	0.051
<b>Mediana (RIQ)</b>	47 (24 - 66)	31 (12 - 60)	
<i>Edad en años</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	38.04 (9.88)	39.42 (10.99)	0.63
<b>Mediana (RIQ)</b>	37(32-43)	36(32-46)	
<i>Tiempo postvacuna en meses</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	12 (6)	15 (11)	0.053
<b>Mediana (RIQ)</b>	14(5 -17)	15 (10 – 17)	
<i>Carga viral inicio número de copias</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	43.6 (10) log 1.63(1)	158.48 (29.5) log 2.19 (1.46)	0.02
<b>Mediana (RIQ)</b>	20 (20-20) log 1.27(1.27 – 1.27)	20 (20 - 4466.8) log 1.27 (1.27 – 3.64)	
<i>Carga viral final número de copias</i>			
<b>Promedio (DE)</b>	36.30 (6.76) log 1.55 (0.82)	50.11 (10) log1.69 (1)	0.66
<b>Mediana (RIQ)</b>	20 (20-20) log1.27(1.27 – 1.27)	20 (20 – 25.70) log 1.27(1.27 – 1.40)	

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

### 3.4. ANÁLISIS MULTIVARIAL

En el análisis multivariado, se encontró que la carga viral al momento de la primera dosis influye en la respuesta de la vacuna, a menor carga viral mayor respuesta inmunológica (OR 0,60; IC95% 0,45-0,80; p: 0,0006). El tiempo post vacuna también es un factor que interviene en la respuesta de la vacuna, a mayor tiempo disminuye la inmunidad (OR 0,36; IC95% 0,17-0,76; p: 0,0007).

**Tabla 17. Análisis multivariado entre la carga viral inicial y el tiempo postvacuna y la respuesta frente a la vacuna de hepatitis B, Hospital Enrique Garcés, Quito 2012.**

	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>CV Inicio</b>	0,60	0,45-0,80	0,0006
<b>Tiempo Postvacuna</b>	0,36	0,17-0,76	0,0007

**Fuente:** Historias Clínicas de la Unidad de Atención Integral del PVV. Hospital Enrique Garcés, Resultados de anticuerpos anti HBs, INH.

**Elaborado por:** David Armas, Cristina Pareja.

## **CAPITULO IV DISCUSIÓN**

El objetivo del presente estudio fue evaluar la respuesta protectora de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH positivos, mediante la determinación de anticuerpos anti hepatitis B: anti HBs. Para lo cual se dividió a los pacientes de acuerdo a sus características demográficas y sus características clínicas más relevantes.

En el estudio participaron 182 pacientes VIH positivos que recibieron el esquema convencional de la vacuna de Hepatitis B, 20 ug en tres dosis (0,1 y 6 meses) por vía intramuscular, el 73,1% desarrolló inmunidad frente a la hepatitis B. Varios estudios han demostrado que la efectividad de la vacuna de la hepatitis B en pacientes VIH es variable, esta puede ser desde el 17,5% (2) hasta un 86% (3) con un rango de efectividad del 18-72% (4).

Varios autores han estudiado factores asociados al paciente VIH que influyen en la respuesta inmunológica de la vacuna de la hepatitis B, sin embargo estos estudios no han sido del todo concluyentes.

Según Vries-Sluijs et al. 2008, en su estudio demostraron que el sexo femenino (p: 0.009) y las personas menores de 43 años (p: 0.002) son factores predictores de una vacunación exitosa. En el estudio de Ungulkraiwit et al. 2007, se demostró que existe asociación entre la edad y una mejor respuesta frente a la vacuna, sin embargo esto no

fue estadísticamente significativo (p: 0.052), en cuanto al sexo no encontró ninguna asociación frente a la respuesta de la vacuna (p: 0.87). En el estudio de Overton et al. 2005, se observó que los pacientes de sexo masculino (p: 0.06) obtuvieron mejor respuesta frente a la vacuna de la hepatitis B. A pesar de que varios estudios muestran la edad y el sexo como factores predictores de una vacunación exitosa en este estudio estas variables no fueron estadísticamente significativas, genero (p: 0.19) y edad (p: 0.63).

Otra variable estudiada fue el uso o no de TARMA y su tiempo de duración, sin embargo esta variable no fue estadísticamente significativa (p: 0.06) y (p: 0.05) respectivamente. Al igual que en varios estudios (2, 33, 35, 37) se ha demostrado que esta variable no influye en la respuesta de la vacuna.

En cuanto al conteo de linfocitos CD4+, varios estudios han demostrado que existe gran asociación con la respuesta de la vacuna de hepatitis B. Según Ungulkraiwit et al. 2007, en su estudio demostró que el conteo de CD4+ es un factor importante para una vacunación exitosa, existe gran correlación entre los CD4 y el momento de la vacunación (p: 0.006). Según Cornejo-Juárez et al. 2006, encontraron gran asociación entre títulos más bajo de anticuerpos con conteos de CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup> (P: 0.003) al igual que Kim N et al. 2008, en su estudio encontraron una fuerte asociación entre valores de CD4+ <200 cel/mm<sup>3</sup> y pacientes no inmunizados (p = 0.004). Sin embargo en el presente estudio el conteo de linfocitos CD4+ al recibir la primera dosis y al

momento de la extracción de la muestra no fue estadísticamente significativo (P: 0.38 y 0.45) respectivamente.

Los hallazgos más relevantes de estudio que influyen en la respuesta de la vacuna de hepatitis B fueron la carga viral inicial (p: 0,0006) y el tiempo postvacuna (p: 0,0007). Se asoció una menor carga viral con una mayor respuesta inmunológica, al igual que Overton et al. 2005, en su estudio encontraron que solo una carga viral indetectable al momento de la primera dosis de la vacuna fue un factor importante para una vacunación exitosa (OR, 3.47; IC 95%, 1.5–7.6; p: < .001). Según Kim J et al. 2012, en su estudio evidenciaron que una carga viral indetectable al inicio se asoció con una mejor respuesta de la vacuna (OR, 12.973; IC 95%, 1.189-141.515; p=0.036). En el estudio de Cornejo-Juárez et al. 2006, se evidenció que una carga viral mayor a 40 copias/ml es un factor asociado a la falta de inmunidad (OR 0.82; IC 95% 0.22–0.92]; P: 0.029).

En cuanto a los pacientes que no desarrollaron inmunidad tanto los que recibieron TARMA y los que no, no se encontraron factores asociados a la falta de respuesta frente a la vacuna, sin embargo en los pacientes que recibieron TARMA la carga viral inicial podría ser un factor perturbador (p: 0.09), esto podría ser debido a que la muestra fue un limitante.

**Tabla 18. Comparación de factores asociados en la seroconversión de la vacuna de hepatitis B en pacientes VIH, 2012.**

<b>VARIABLES</b>	(Cornejo-Juárez P, 2006)	(Kim N, 2008)	(Kim J, 2012)	(Overton E, 2005)	(Ungulkraiwit P, 2007)	(Vries-Sluijs T, 2008)	<b>Estudio</b>
<b>Inmunidad</b>	86%	44%		17.5%			73,1%
<b>CD4 &lt; 200 cel/mm</b>	p: 0.003	p: 0.004	p:0.377		p = 0.006		p: 0.38
<b>Carga viral inicio</b>	p: 0.029	p: 0.033	p:0.036	p:< .001		p: 0.05	p: 0,0006
<b>Sexo</b>	p: 0.517		p:0.374	p: 0.06	p: 0.87	p: 0.03	p: 0.19
<b>Preferencia sexual: homosexual o bisexual</b>	p: 0.569						p: 0.6
<b>Edad</b>	p: 0.378	p: 0.026			p: 0.052	p:0.002	p: 0.63
<b>TARMA</b>	p: 0.135	p: 0.033	p:1.000	p: 0.806	p: 0.600		p: 0.06

## **LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO**

- Se realizó un estudio descriptivo comparativo de grupos y subgrupos en el cual no se incluyó un grupo de control.
- El tamaño de la muestra de los pacientes que no toman tratamiento antirretroviral debería ser mayor.
- En cuanto al conteo de CD4+ y carga viral estos datos no son de la fecha exacta en la cual se administró la vacuna, sino de un periodo cercano.
- Al ser un estudio autofinanciado las pruebas de laboratorio no fueron inmunoanálisis que es más sensible y específico sino que se realizaron inmunoensayo basado en la técnica de ELISA.
- Otra limitante fue que se utilizaron 2 kit de reactivos los mismos que dieron dos puntos de corte de distintos de acuerdo a la absorbancia de cada uno. Pese a que los mismos eran de la misma casa farmacéutica y fueron procesados con los mismos equipos los puntos de corte son distintos y esto no se estandarizo.

## CAPÍTULO VI CONCLUSIONES

- El 73.1% de los pacientes vacunados desarrollaron inmunidad.
- El 74.2 % de los pacientes en TARMA que fueron vacunados desarrollaron inmunidad.
- Una carga viral indetectable al momento de la administración de la primera dosis de la vacuna de la hepatitis B aumenta la respuesta inmunológica en los pacientes VIH.
- No hay relación entre el conteo de CD4+ y la respuesta de la vacuna de la hepatitis B, sin embargo esta es una variable que no debe descartarse, ya que en varios estudios un conteo de CD4+ menor a 200, es factor de riesgo independiente para la no seroconversión, por lo que se debería realizar otro estudio para llegar a una conclusión definitiva.
- El uso de tratamiento antirretroviral no influye en la respuesta de la vacuna, sin embargo el uso de este mejora el conteo de CD4+ y disminuye la carga viral del paciente VIH, por lo que su uso es de gran importancia.
- A mayor tiempo postvacuna se evidenció que disminuye la generación de anticuerpos.

## **CAPÍTULO VII RECOMENDACIONES**

- Se recomienda la realización de estudios en el cuales se incluya todo tipo de variables sociales como el consumo de alcohol y conductas sexuales de cada paciente.
- Se recomienda hacer un screening adecuado de la hepatitis B en todo paciente que ha sido diagnosticado de VIH.
- Se recomienda vacunación temprana antes que valores de CD4+ bajen de 350 cels/mm<sup>3</sup>, en caso de tener valores menores de 350 con carga viral indetectable se debe vacunar y no esperar que suban los niveles de CD4+.
- Se recomienda que la vacuna sea administrada con un conteo de CD4 mayor a 200cels/mm<sup>3</sup> y con carga viral indetectable para una mejor respuesta de la vacuna.
- Se recomienda una vez finalizado el esquema de vacunación, realizar al mes un control de anticuerpos anti Hbs.
- Se recomienda posterior al control mensual, realizar un control anual de anticuerpos contra la vacuna de hepatitis B.
- Se recomienda que cuando el paciente no desarrolle inmunidad, realizar un nuevo examen de anticuerpos, en caso de que el mismo sea negativo, se deberá colocar una dosis de refuerzo y posteriormente realizar un nuevo control.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kourtis A, Bulterys M, Hu D, Jamieson D. HIV–HBV Coinfection — A Global Challenge. *N Engl J Med*, 2012; 366(19): 1749-51.
2. Overton E, Sungkanuparph S, Powderly W, Seyfried W, Groger R, Aberg J. Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41:1045–8.
3. Ramírez C, Fernandez D, Valderrama S, Gomez C, Támara J, Alvarez C. Vacunación para hepatitis B en pacientes adultos infectados con virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Chil Infect*, 2009; 26 (1): 26-33.
4. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2009; 58(RR-4): 75-84.
5. Estrategia Nacional de VIH/sida-ITS, Ministerio de Salud Pública del Ecuador(MSP). Guía de atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH/SIDA. MSP, 2012, Quito. 11-35.
6. Cornejo P, Volkow P, Escobedo K, Vilar D, Ruiz Guillermo, Soto L. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006; 3(9): 1-5.
7. Equipo Nacional y Provincial del Programa Ampliado de Inmunizaciones y Colaboradores. Manual de Normas técnico administrativas, métodos y procedimientos de vacunación y vigilancia epidemiológica del programa ampliado de inmunizaciones (PAI). MSP- OPS/OMS, 2005, Ecuador.
8. Ministerio de Salud Pública del Ecuador . (2009). Ministerio de Salud Pública del Ecuador . Hallado en: <http://www.msp.gob.ec> . Acceso: 20 septiembre 2012.
9. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). Informe sobre la epidemia mundial de sida 2008 . Ginebra-Suiza .

10. Terrazas- Estrada José Juan . A 30 años de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Alergia Mex*, 2011; 58(4):205-212.
11. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Agencia Española de Cooperación AECID. Historia de la enfermedad. Campus Esther, 2008: 1-32.
12. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, Jaffe H, Berkelman R. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. United States of America: MMWR, 1992 ; 41(17)
13. World Health Organization (WHO). Interim who clinical staging of hiv/aids and hiv/aids case definitions for surveillance. Ginebra.2005.
14. Ministerio de Salud Pública del Ecuador - Programa Nacional de Prevención y Control del VIH-Sida e ITS. Actualización del Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional al VIH 2007 – 2015 – Planes Operativos. Quito: Ministerio Salud Pública.2011.
15. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y Agencia Española de Cooperación AECID. Virología del VIH . Campus Esther, 2008; 1-30.
16. Campo R, Scerpella E. Avances recientes en HIV/SIDA: Patogénesis, historia natural y carga viral. *Rev Med Hered*, 1996; 7(4): 182-188.
17. Ministerio de Salud Pública de Chile. Manual de Procedimientos para la detección y diagnóstico de la infección por VIH. Santiago de Chile.2010
18. Programa Nacional de Prevención y Control de VIH- Sida e ITS, OPS. Guía de atención integral VIH/ SIDA 2010. Quito- Ecuador 2010.
19. Ganem D, Prince A. (2004). Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences. *N Engl J Med* 2004; 350:1118-29.
20. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [Nota Descriptiva]. OMS.2012
21. Cherem J, Angulo F. Hepatitis Viral. *Rev Fac Med UNAM*. 2000; 43(3): 90-100.

22. Ghany, M. G. (2011). Hepatology - Hepatitis B Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Natural History. Hallado en: [http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch3\\_Hep\\_B\\_Epidemiology\\_Pathogenesis\\_Diagnosis\\_and\\_Natural\\_History/Pages/Page%205.aspx](http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Hepatology/Hepatology/ch3_Hep_B_Epidemiology_Pathogenesis_Diagnosis_and_Natural_History/Pages/Page%205.aspx). Acceso el: 13 diciembre 2011.
23. Shepard C, Simard E, Finelli L, Fiore A, Bell B. Hepatitis B Virus Infection: Epidemiology and Vaccination. *Epidemiol Rev*, 2006; 28:112–125.
24. Direccion de SIDA y ETS, Ministerio de Salud Argentina. Recomendaciones para el tratamiento de personas con hepatitis B crónica. . Buenos Aires: MSAL.
25. Centers for Disease Control and Prevention. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States ,Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of Adults. *MMWR*, 2006; 55(16) : 9-18.
26. Poland G, Jacobson R. Prevention of Hepatitis B with the Hepatitis B Vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351:2832-2838.
27. OMS. Quatre façons de réduire les cas d'hépatite chez les consommateurs de drogues par injection. . Ginebra.2012
28. Thio, C. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology*, 2009; 49: 138-143.
29. Soriano V, Carbonero L, Vispo E, Labarga P, Barreiro P. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas. *Enferm InfeccMicrobiolClin*, 2011; 29(9):691–701.
30. Panel de expertos de Gesida, Recomendaciones de Gesida / PNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B y C. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2010; 28(1):31e1-31e31.
31. Mallet V, Pichard A, Pol S. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis. *Liver International*, 2011; 135-139.
32. Clinical Care Options (CCO) Hepatitis B Adult Vaccine. 2013. Hallado en: <http://www.clinicaloptions.com/inPractice/Resources/Drug/Hepatitis%20B%20Adult%20Vaccine.aspx> Acceso el: 10 de enero 2013.

33. Kim J, Pseudos G, Groce V, Sharp V. Persistence of Protective Hepatitis B Surface Antibody Titers after Successful Double-Dose Hepatitis B Virus Rescue Vaccination in HIV- Infected Patients. *Gut and Liver*, 2012; 6(1): 86-91.
34. Kim N, Harrington R, Van Rompaey S ,Kitahata, M. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Int J STD AIDS*, 2008; 19(9): 600–604.
35. Ungulkraiwit P, Jongjirawisan Y, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. Factors for predicting successful immune response to hepatitis b vaccination in hiv-1 infected patients. *Southeast asian j trop med public health*, 2008; 38(4): 680-684.
36. Launay O, Van der Vliet D, Rosenberg A, Michel M, Piroth L, Rey D, Colin N et al. (2011). Safety and Immunogenicity of 4 Intramuscular Double Doses and 4 Intradermal Low Doses vs Standard Hepatitis B Vaccine Regimen in Adults With HIV-1. *JAMA*, 2011; 305(14):1432-40.
37. Vries-Sluijs T, Hansen B, Doornum G, Springeling T, Evertsz N, Man R et al. A Prospective Open Study of the Efficacy of High-Dose Recombinant Hepatitis B Rechallenge Vaccination in HIV-Infected Patients. *Journal of Infectious Diseases*, 2008;197: 292-4.

# ANEXOS

## Anexo 1

<b>Eventos definitorios de sida para adultos (C)</b>
Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones.
Cáncer cervical invasivo.
Coccidioidomicosis extrapulmonar.
Criptococcosis extrapulmonar.
Criptosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
Enfermedad por Citomegalovirus no localizada en hígado, bazo y sistema ganglionar.
Bronquitis, neumonitis o esofagitis o úlceras cutáneas crónicas por herpes simplex (mayor de 1 mes).
Histoplasmosis extrapulmonar.
Demencia asociada al VIH.
Síndrome de desgaste: pérdida de peso > 10% del habitual, mas diarrea crónica (más de 2 deposiciones diarreicas durante más de 30 días) o astenia crónica y fiebre de origen desconocido por más de 30 días.
Isosporidiasis con diarrea más de 1 mes.
Sarcoma de Kaposi en pacientes menores de 60 años.
Linfoma no Hodgkin o a células B o de un fenotipo inmunológico desconocido, linfoma primario de cerebro o sarcoma inmunoblastico.
Micobacteriosis por <i>M. avium</i> o <i>M. kansasii</i> diseminada.
Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
Nocardiosis.
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> (actualmente llamado <i>P jiroveci</i> ).
Neumonía bacteriana recurrente, más de 2 episodios en 1 año.
Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
Sepsis por <i>Salmonella</i> (no <i>typhi</i> ) recurrente.
Estrongiloidosis extraintestinal.
Toxoplasmosis de órganos internos (cerebral).

**Fuente:** National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS, Castro K, Ward J, Slutsker L, Buehler J, Jaffe H, Berkelman R, 1992

**Anexo 2**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“EFECTIVIDAD DE LA VACUNA DE HEPATITIS B EN PACIENTES SEROPOSITIVOS PARA VIH Y SU RELACION CON EL CONTEO DE CD4 EN LA UNIDAD DE ATENCION INTEGRAL DEL PVV DEL HOSPITAL ENRIQUE GARCES DURANTE EL PERIODO 2011-2012.”

Nº \_\_\_\_\_ Historia Clínica \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Género F M

Dosis vacuna HB: \_\_\_\_\_

Fecha ultima dosis: \_\_\_\_\_ tiempo posvacuna

Carga viral inicial \_\_\_\_\_ final \_\_\_\_\_

Conteo CD4 al momento 1ra dosis: \_\_\_\_\_ Actual \_\_\_\_\_

Tratamiento antirretroviral: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Esquema: \_\_\_\_\_

Tiempo de tto: \_\_\_\_\_