FACTORES ASOCIADOS A LA AUSENCIA DE SEROCONVERSIÓN TRAS LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES VIH+ CALI, 2017 - 2020

LINA MARCELA MUÑOZ-SOLANO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
2023

FACTORES ASOCIADOS A LA AUSENCIA DE SEROCONVERSIÓN TRAS LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES VIH+ CALI, 2017 – 2020

LINA MARCELA MUÑOZ-SOLANO
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR AL TÍTULO DE:

MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA

DIRECTORA: LYDA OSORIO

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE SALUD ESCUELA DE SALUD PÚBLICA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
2023

Nota de aceptación

_____
_____
_____
_____
_____
_____

Firma del presidente del jurado

_____

Firma del jurado

_____

Firma del jurado

Agradecimientos

A La profesora y tutora Lyda Osorio por su infinita paciencia, motivación, y guía a lo largo de todo el proyecto.

Al personal de la corporación de lucha contra el SIDA por su amabilidad y gran disposición para apoyar los procesos de investigación, al doctor William Lenis de Recuperar por su entusiasmo para el desarrollo del proyecto.

A mis compañeros de trabajo por su apoyo y compresión.

A mis amigos de maestría, que han sido suficientes para darme ánimos en medio del drama.

A Felipe, Valkiria Celeste, Dakota Aurora, Quimera Pepita y Sir William por ser un soporte incondicional y mi motivación más grande.

A Luz mamita, James y Carlos porque desde la distancia me mandaron toda su energía e ideas.

Tabla de contenido

Planteamiento del Problema 10

Estado del arte 11

Epidemiología de la coinfección VIH y VHB ... 11

Complicaciones de la coinfección ... 11

Generalidades de la vacunación contra el Virus de la Hepatitis B ... 12

Seroconversión ... 13

Factores asociados a la ausencia de seroconversión en individuos VIH positivo ... 14

Marco Teórico 15

Objetivos 17

Objetivo general ... 18

Objetivos específicos ... 18

Metodología 18

Diseño del Estudio ... 18

Área de estudio ... 18

Población de estudio y muestreo ... 19

Variables ... 20

Recolección de la Información ... 24

Análisis estadístico ... 25

Consideraciones éticas ... 27

Resultados 27

Descripción de la población de estudio ... 27

Prevalencia de seronegatividad al ingreso ... 28

Descripción de la cohorte ... 28

Ausencia de seroconversión ... 29

Descripción de la población ... 29

Análisis bivariado ... 31

Análisis múltiple ... 36

Discusión 38

Hallazgos principales ... 38

Otros hallazgos ... 41

Fortalezas y limitaciones 42
Implicaciones en clínica y en salud pública 44
Conclusiones 44
Recomendaciones 44
Bibliografía 45

Lista de tablas

Tabla 1. Cálculo de tamaño muestral ……..18

Tabla 2. Variables ……19

Tabla 3. Análisis descriptivo de las características sociodemográficas por institución…… 28

Tabla 4. Análisis descriptivo de las características clínicas y antecedentes por institución……30

Tabla 5. Análisis descriptivo de las características asociadas a la vacunación por institución…… 31

Tabla 6. Análisis bivariado entre exposiciones sociodemográficas y ausencia de seroconversión..32

Tabla 7. Análisis bivariado entre exposiciones clínicas y ausencia de seroconversión……..33

Tabla 8. Análisis bivariado entre las características asociadas a la vacunación y ausencia de seroconversión ……35

Tabla 9. Análisis múltiple……35

Lista de figuras

Figura 1. Esquema simplificado de la respuesta vacunal ……15

Figura 2. Esquema del diseño ……16

Figura 3. Diagrama de flujo de selección de participantes……..26

Figura 4. Hitos en el seguimiento de la cohorte……..27

Figura 5. Capacidad de discriminación del modelo logístico por curva ROC……36

Resumen

Introducción:

La coinfección de pacientes VIH+ con el virus de la hepatitis B (VHB) es frecuente y se ha reportado con una prevalencia de hasta el 20%, condicionando en esta población vulnerable un desarrollo mayor de cronicidad y complicaciones secundarias a la misma en comparación con la población general. La vacunación se ha establecido como la piedra angular en la prevención de esta coinfección; sin embargo, la respuesta inmunológica a la vacuna se ve significativamente disminuida en las personas que viven con VIH, por lo tanto, con este estudio se plantea determinar cuáles son los factores asociados a la ausencia de seroconversión.

Metodología:

Se realizó un estudio de cohorte con temporalidad retrospectiva en dos instituciones de salud especializadas en el manejo de personas que viven con VIH+ en la ciudad de Cali (Colombia) durante el periodo comprendido entre el 20 de marzo de 2017 hasta el 20 de marzo de 2020, en pacientes mayores de 18 años que ingresaron por primera vez a seguimiento y que recibieron al menos 1 dosis de vacunación contra el VHB, se evaluaron características sociodemográficas, clínicas y asociadas a la vacunación. El desenlace primario fue la ausencia de seroconversión, definida como los títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB ≤10UI/ml. Se determinaron las asociaciones mediante riesgo relativo y se utilizó un análisis de regresión logística múltiple para identificar factores asociados la ausencia de seroconversión.

Resultados:

224 individuos fueron evaluados 70,09% fueron hombres y la mediana de edad fue de 34,8 años. La mediana de linfocitos TCD4+ al ingreso fue de 360 células/$mm^{3,}$ hasta el 79% se presentó con carga viral indetectable y el 10,27% tenía un IMC ≥30 kg/m^2. El 73,21% recibió un esquema completo de vacunación. La ausencia de seroconversión se observó en el 39,73% de los individuos. En modelo de regresión logística multivariado la edad avanzada, el conteo de CD4<200 células, el IMC >30 kg/m^2, y el tabaquismo en el sexo femenino fueron predictores independientes de anti-HBs negativo posterior a la vacunación, mientras que el mayor número de dosis se asoció con anti-HBs >10.

Conclusiones:

La incidencia de ausencia de seroconversión en pacientes VIH+ es relativamente alta. Se encontró que la edad avanzada, el recuento menor o igual a 200 linfocitos TCD4+, IMC ≥30 kg/m^2 y el tabaquismo en las mujeres son factores asociados de manera significativa e independiente a la ausencia de seroconversión, mientras que un esquema vacunal completo disminuye la frecuencia del desenlace. Se deben mejorar las herramientas para mejorar adherencia a los esquemas de vacunación completos. Estudios futuros en Colombia que permitan validar la mejoría a la respuesta con esquemas con mayor inmunogenicidad podrían abrir la puerta para modificaciones en las guías de práctica clínica.

Palabras clave:

VIH, virus de inmunodeficiencia humana, Hepatitis B, VHB, Vacunación, respuesta inmune.

Planteamiento del Problema

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus DNA, perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. Su transmisión se da principalmente a partir del contacto con sangre o fluidos corporales por vía materno/fetal, sexual y parenteral. En las personas adultas, hasta en el 98% de los casos la infección es asintomática, en el 2% restante se establece una infección crónica generando un microambiente proinflamatorio a nivel hepático y como consecuencia a largo plazo promoviendo el desarrollo de fibrosis severa y cirrosis, con progresión hasta en un 25 – 40% de hepatocarcinoma (1,2). La OMS estimó que, en el 2019, 296 millones de personas se encontraban viviendo con infección por hepatitis B crónica(3), y en Colombia hacia finales del 2018, se estimó una incidencia de 3,2 casos por cada 100.000 habitantes, con un aumento en la incidencia desde el 2016 principalmente por la sensibilización sobre la importancia de su diagnóstico (4). Por su parte, la OMS al cierre del 2018 reportó aproximadamente 37,9 millones de personas infectadas a nivel mundial con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (5), evidenciándose en Colombia un aumento progresivo de la incidencia, pasando de 13,7 casos por cada 100.000 habitantes en el 2008 a 28,1 casos por cada 100.000 habitantes en el 2018 (6)

Teniendo en cuenta que tanto el VIH como la hepatitis B comparten rutas de transmisión, su coinfección es frecuente, y se ha descrito que en los pacientes VIH+ el riesgo de infección crónica se encuentra entre el 10 – 20%(2,7,8), adicionalmente la mortalidad asociada a enfermedades hepáticas en los pacientes coinfectados es 19 veces mayor que en la población general, y el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC) es 5 a 6 veces el de los pacientes con mono infección por VHB (7). Afortunadamente en el caso de las coinfecciones, las terapias disponibles son útiles en combatir las 2 patologías llevando a una significativa mejoría de la fibrosis hepática. Estas están basadas principalmente en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, siendo tenofovir disoproxil fumarato (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF) las piedras angulares del tratamiento, e incluyendo lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y entecavir entre las opciones terapéuticas con menor efectividad por resistencias emergentes. A pesar de administrar un tratamiento óptimo la progresión de la enfermedad continúa ocurriendo en cerca del 10 - 20% de los individuos tratados (7), sumado a una mayor incidencia de efectos adversos hepatotóxicos por terapia antirretroviral (TARV) lo que hace de la vacunación contra el VHB una intervención altamente recomendada en personas VIH+ (8) .

La respuesta de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBS) >10UI/ml como evidencia de seroconversión posterior a la vacuna, es mucho menor en población VIH+ (20 - 70%) comparada con la población general (90 - 95%)(2,7–9). Se han descrito factores predictores de seroconversión, entre los más estudiados se encuentran la carga viral (CV) y el recuento de CD4, con datos adicionales que sugieren el género femenino y edades tempranas como predictores positivos, y ser afroamericanos, tener coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC), pobre estado de salud general, consumo de alcohol y de tabaco como predictores negativos, entre otras comorbilidades (7–21). Por lo tanto, se han sugerido la optimización de la inmunogenicidad, revacunación, incremento de las dosis, cambios en las rutas de administración, pero todas ellas con insuficiente evidencia para su indicación en personas VIH+ (9,13,22,23). En Colombia la vacuna contra la

hepatitis B se introdujo en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para menores de 6 años en 1993 y en el 2021 se aprobó su uso para poblaciones de alto riesgo: que incluye a los trabajadores de la salud, usuarios de drogas inyectables, hombres que tienen sexo con hombres, personas con múltiples compañeros sexuales, población privada de la libertad, habitantes de calle e indígenas(24). con esto se espera avanzar en la meta de erradicación de la hepatitis B para el 2030 como parte de PDNU (25). Se requiere evidencia sobre la frecuencia y factores asociados a la ausencia de seroconversión posterior a la vacunación contra el VHB en personas que viven con VIH en el país para generar estrategias dirigidas a disminuir efectivamente el riesgo de VHB en poblaciones de alto riesgo. El presente estudio se propone responder ¿cuál es la frecuencia y los factores asociados a la ausencia de seroconversión tras la vacunación contra VHB en pacientes que viven con VIH en la ciudad de Cali? Se espera que los resultados contribuyan con información clave para definir ajustes en los esquemas de vacunación contra VHB en población VIH+ e identificar las personas a riesgo de ausencia de seroconversión para ser priorizadas en las nuevas intervenciones.

Estado del arte

Epidemiología de la coinfección VIH y VHB

Entre las personas que viven con VIH hay múltiples factores que explican el incremento en la prevalencia de la coinfección con el virus de la hepatitis B. La exposición a sangre y fluidos de manera percutánea, las conductas sexuales de alto riesgo y la transmisión vertical son rutas comunes de exposición para ambos microorganismos, sumado a esto, la preexistencia de VIH contribuye a un incremento en la tasa de transición desde infecciones agudas a crónicas, pasando de un 2% en personas sanas, hasta un 20% en paciente VIH+ (2,7–9,26). Múltiples estudios en Estados Unidos, Europa y Australia han descrito una prevalencia de coinfección entre el 5 y 10 % basados en la positividad del antígeno de superficie de hepatitis B (anti HBS). En el estudio MACS – *Multicenter AIDS Cohort Study*(27) , realizado previo al establecimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, se incluyeron 2559 hombres que tienen sexo con hombres con diagnóstico de VIH encontrando una prevalencia del 8,3% de coinfección con hepatitis B crónica, similar al 8,7% encontrado en la cohorte EuroSIDA(28) en la cual fueron incorporados grupos del oeste de Europa y de Suramérica, describiéndose en este último una prevalencia de coinfección mucho más alta (17,8%) que el resto de las regiones. En Suramérica datos de un estudio transversal en Brasil, describió una prevalencia de marcadores indicadores de exposición a virus de la hepatitis B del 36,2% (29), mientras que en chile fue significativamente mayor describiéndose que el 49,4% de los individuos presentaron marcadores de infección por el VHB, con una prevalencia de infección crónica del 5,8%(30). Para Colombia, en una cohorte descriptiva de 1100 pacientes infectados por VIH se encontró que la prevalencia de VHB crónica era 6,8%, con presencia de marcadores serológicos indicadores de exposición a la infección en un 40%, dejando en evidencia el potencial impacto de esta comorbilidad a nivel nacional (31).

Complicaciones de la coinfección

En términos generales, el virus de la hepatitis B se replica en los hepatocitos, y al igual que el VIH, su material genético persiste de manera indefinida a nivel intracelular como un minicromosoma

circular cerrado de manera covalente (cccDNA) que cumple la función de molde para la generación de proteínas vitales en la replicación viral dentro del hospedero. El cccDNA es una estructura resistente que garantiza la generación de un reservorio convirtiéndose esta en la principal barrera para la cura de la infección crónica (32) . A la fecha, 2 clases de medicamentos antivirales están aprobados contra el virus de la hepatitis B: El interferón (IFN) con una amplia variedad de efectos adversos que limitan su uso y, los análogos nucleósidos o nucleótidos de la transcriptasa reversa que logran disminuir la replicación viral pero no erradican el cccDNA (1,2,7,32), por lo tanto la depuración de la infección es muy rara (0-5%), con aparición de rebotes virales frecuentes, lo que usualmente obliga al tratamiento indefinido (1,2,32). En un estudio longitudinal con 30 pacientes con infección crónica por hepatitis B histológicamente probada, tratados con INTR seguidos durante 8 años en promedio, con mediciones seriadas de carga viral, se evidenció que, aunque se presentaba un descenso de esta, la cinética de la depuración era lenta, sin lograr la supresión del antígeno de superficie viral (33), confirmando como se afirmó previamente que el virus, puede estar inmunológicamente controlado, pero no será eliminado.

En los pacientes que viven con VIH se observa un deterioro en la respuesta inmune tanto innata como adaptativo celular y humoral, principalmente mediado por la destrucción de los linfocitos T CD4 como consecuencia de la infección. Esta alteración en la inmunidad tendrá un efecto deletéreo en la historia natural de la enfermedad causada por el VHB (34,35), describiéndose cargas virales de VHB más altas y menores tasas de depuración (36), como se describió en un estudio previo en mujeres embarazadas con infección crónica por hepatitis B, (26.7% vs 9,4%, P=0,06)(36,37), teniendo a nivel fisiopatológico consecuencias en la más rápida y mayor progresión de la enfermedad, con descripción de fibrosis hepática, progresión a cirrosis (38,39) y carcinoma hepatocelular (38) tanto antes, como después del inicio de la terapia antirretroviral.

La persistencia de la diseminación de la infección, así como la carga de enfermedad derivada de la frecuencia de complicaciones secundarias a la infección crónica, llevo a que en el 2016 se planteara en la OMS una estrategia orientada a la eliminación del virus para 2030, y para lograrlo, uno de los pilares es incrementar la inmunidad (40)

Generalidades de la vacunación contra el Virus de la Hepatitis B

Desde 1993, en Colombia la vacuna contra la hepatitis B está incluida en el programa ampliado de inmunizaciones para niños en la presentación monovalente y a partir de 2001 en la presentación pentavalente junto con difteria, tos ferina y tétano (DPT) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) al nacimiento, 4 y 6 meses (4,41) Después de 18 años de la introducción de la vacunación en Colombia se llevó a cabo en la región Amazónica un estudio que evaluó la prevalencia de infección tras la implementación del programa de vacunación en población pediátrica. Se encontró una reducción del 70% de los portadores de VHB en comparación con los niveles históricos (41), evidenciando que a pesar de que se podría mejorar la adherencia a los esquemas, el impacto en lo evaluado en la población joven fue satisfactorio. En 2023 se cumplen 30 años de la introducción de la vacuna contra VHB en Colombia, los datos recolectados desde el 2014 muestran una tendencia a la disminución en los casos incidentes en el informe de eventos del instituto nacional de salud del 2019.(4)

Se ha descrito que la protección conferida por la vacunación contra VHB en la infancia disminuye con el tiempo. En una cohorte alemana se describió que el 85,4% de los niños entre los 4 y 5 años

mantuvieron un nivel adecuado de anticuerpos protectores específicos, disminuyendo este porcentaje progresivamente con el aumento de la edad, encontrando que alrededor de los 14 y 15 años, aproximadamente el 46% de los individuos ya no presentan niveles protectores de anticuerpos circulantes (42). De hecho, se ha propuesto que la persistencia de anticuerpos protectores y la respuesta inmune de memoria contra la hepatitis B se puede extender hasta 20 años después de un esquema de vacunación primario completo en la infancia (1,43), por lo que en la adultez se esperaría un nuevo estado de susceptibilidad que implicaría la necesidad de administración de refuerzos vacunales para optimizar la respuesta humoral contra el virus de la hepatitis B.

Para los adultos, la vacunación no es obligatoria; sin embargo para la población de riesgo que incluye a los trabajadores de la salud, usuarios de drogas inyectables, hombres que tienen sexo con hombres, personas con múltiples compañeros sexuales, población privada de la libertad, habitantes de calle e indígenas se indica su administración convencionalmente en tres dosis de 20µg de HBsAg en presentación monovalente administrada a intervalos de 0, 1 y 6 meses (44) Según los reportes a la OPS, la cobertura vacunal en niños en Colombia fue del 92% en 2017 (45)pero en general no se hace seguimiento a coberturas vacunales contra VHB en adultos de alto riesgo incluidos personas que viven con VIH. Datos de un estudio realizado en estudiantes universitarios en el departamento de Santander Colombia en el 2012 (46), describen una cobertura vacunal del 30,2% medida por marcadores serológicos, este resultado podría estar sesgado por el nivel académico de la población estudiada por lo cual las coberturas en población de alto riesgo podrían ser inferiores.

En Latinoamérica la mayoría de los datos con respecto a cobertura vacunal en adultos portadores de VIH son aportados por Brasil; dos estudios transversales llevados a cabo mediante la revisión de los registros de vacunación presentados por los participantes de programas de seguimiento integral del VIH evidenciaron una cobertura de aproximadamente el 57% , describiéndose una asociación entre los bajos ingresos y la ausencia de vacunación (47,48), y en chile destaca la baja tasa de cobertura vacunal de 4,5% en el sector público de salud y de 21,7% en el sector privado, dejando entrever al igual que en Brasil las inequidades para el acceso(30). La información al respecto a los pacientes con VIH en Colombia es escasa, y en la búsqueda realizada no se encontraron artículos publicados que evaluaran la cobertura vacunal con VHB en esta población específica, sin embargo, se destaca en los datos de la CAC del 2021 y 2022 el 17,3% y 13% de los pacientes ahí reportados contaban con anticuerpos protectores en niveles adecuados (49,50) .

Seroconversión

En cada persona que se vacuna se espera una respuesta inmunológica que confiera protección ante la eventual exposición al virus siendo evaluada entre las 4 y 16 semanas después de la administración de la misma. Esta respuesta en el contexto de la vacuna contra el virus de la hepatitis B se conoce como seroconversión y se define como la producción de anticuerpos del tipo IgG contra el antígeno de superficie de hepatitis B (Anti-HBs) >10 UI/L, siendo los valores mayores o iguales a 100UI/L aceptados como un valor que confiere inmunidad optima contra la infección (8,9,51); sin embargo, individuos no respondedores se han descrito tanto en la población general como en pacientes con enfermedades crónicas (22). Para los individuos sanos las tasas de seroconversión descritas en la literatura se encuentran entre el 90 y 95% (1,2,7–9,52), y la respuesta a la administración de la vacuna disminuye gradualmente a partir de los 40 años, siendo aún menor en la población con enfermedades crónicas como enfermedad renal en hemodiálisis, falla cardíaca, hepatopatía crónica y enfermedad pulmonar, así como en pacientes inmunosuprimidos (1,53,54).

Los datos para la población que vive con VIH indican una frecuencia de seroconversión significativamente menor que en la población general, reportadas entre el 20 y 91%; sin embargo, muchos de los estudios tienen muestras pequeñas, la mayoría son estudios transversales descriptivos por lo que la información no necesariamente refleja las tasas de seroconversión. en Norteamérica Bailey y colaboradores, estudiaron 125 pacientes llevados a vacunación determinando una tasa de respuesta a la vacuna del 47,2% (10). A nivel regional los datos no difieren del panorama global, y la mayoría de la información proviene de Brasil, donde se ha descrito una respuesta vacunal variable. Martins y colaboradores, en su estudio transversal evidenciaron una prevalencia de respuesta vacunal de 47% (48), mientras que Rech-Medeiros describió una seroconversión mayor al 80% (53).

Aunque los títulos de anticuerpos anti-HBs pueden ser influenciados por las características de los individuos, también es necesario considerar el desempeño de las pruebas usadas en la detección y evaluación de los niveles presentes en el suero. Si bien se espera que las pruebas diagnósticas disponibles sean capaces por lo menos de manera certera y reproducible de medir puntos de corte entre 10-100 IU/l, Se ha demostrado una divergencia entre los resultados de distintos ensayos a pesar de la adopción de un standard internacional de la OMS para la calibración de estos (55,56) Raven y colaboradores han mostrado una variabilidad del 64 al 100% en la sensibilidad y del 95 al 100% en la especificidad con un porcentaje de concordancia alrededor del punto de corte 10 UI/L entre 93 -100% (55). Los resultados dados por el método de ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) tienden a presentar títulos más bajos de Anti-HbS, con una más alta incidencia de falsos negativos en comparación con la electroquimioluminiscencia. (56)Aunque los resultados no son concluyentes, y hasta ahora estos ensayos son considerados el estándar para la medición.

Factores asociados a la ausencia de seroconversión en individuos VIH positivo

En relación con el VIH

Se ha descrito que en la población VIH+, tanto la carga viral como el recuento de CD4 son los principales factores predictivos de respuesta a la vacunación contra el virus de la hepatitis B, estudios tanto observacionales como ensayos clínicos controlados han encontrado una correlación entre carga viral de VIH indetectable y el alto conteo de CD4 con mayor éxito en la vacunación (8,13,57). En cuanto a la carga viral, el concepto derivado de la evidencia actual es que a menor cantidad de copias virales la respuesta vacunal es mayor (10,58), si bien algunas de las publicaciones no son concluyentes. Con relación a las células CD4, los recuentos <200 células/mL han sido consistentemente asociados con ausencia de seroconversión hasta del 65% (57,59). Sin embargo; se puede lograr una adecuada seroconversión en pacientes con CD4 <50 células/mL (10) Es de destacar que si bien, en algunas ocasiones estos conceptos son aplicados en la práctica clínica y algunos paneles de expertos sugieren la no aplicación de vacunas en individuos con CD4 <200 células/mL, a la fecha no se ha establecido que esta información soporte el retraso del inicio del esquema de vacunación en personas con CD4 bajos o carga viral elevada. Los datos con respecto al uso de la TARV son escasos; sin embargo, es frecuente encontrar que un uso más prolongado de la misma, asociado a un buen control virológico e inmunológico genera mejores desenlaces al administrar la vacuna(54,58)

Asociados a la dosis y el esquema de vacunación

Si bien actualmente no hay evidencia definitiva para establecer cambios en los esquemas de vacunación que aumenten las tasas de seroconversión en pacientes VIH+, múltiples estudios han explorado estas opciones buscando lograr mayor inmunogenicidad. Datos con respecto a modificaciones en la dosis son obtenidos de diversos estudios, con administración de 10, 20, 40 y 60 mg, sin modificación del esquema que actualmente se recomienda en nuestro país (Mes 0,1 y 6) con resultados heterogéneos y no concluyentes (8,11,13,16,22)

En la práctica diaria local, la estrategia más frecuentemente usada es la vacunación con doble dosis (40mg) sin modificaciones en los tiempos de administración; Potsch y colaboradores evaluaron la respuesta a la dosis aumentada, encontrando seroconversión en el 83% de los individuos (11). Cornejo y colaboradores no encontraron diferencias en la tasa de seroconversión al comparar dosis de 10 vs 40 mg (57). Un ensayo clínico controlado llevado a cabo en Brasil comparó el régimen de 3 dosis de 40mg vs el esquema estándar de 20mg en 210 pacientes con VIH estratificados según el recuento de CD4 (>350 células/mL) y, aunque se encontró una mayor frecuencia de seroconversión con la dosis de 40mg (47% vs 34% P=0,07), siendo la diferencia mayor en la población con el mayor conteo celular (60).

Características individuales

A nivel individual hay otros predictores de pobre respuesta vacunal entre los que se incluyen la coinfección con el virus de la hepatitis C, comorbilidades, consumo de alcohol, tabaquismo, raza negra, sexo masculino, índice de masa corporal >30 y el envejecimiento. Los datos se ven limitados por los tamaños de los estudios y por no ser valorados de manera consistente en todos ellos (14,15,61,62),

Marco Teórico

La identificación de los factores asociados a la ausencia de seroconversión tras la vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes VIH+ se abordará desde el modelo biológico de la fisiología del sistema inmune en relación con el desarrollo de anticuerpos a partir del antígeno vacunal

La primera vacuna contra el virus de la hepatitis B estuvo disponible desde 1982 y consistió en la aplicación de una subunidad viral inactivada (El AgHBs), aislada de individuos infectados por el virus (40,63), posteriormente fue desarrollada una vacuna de segunda generación: mediante ADN recombinante se logró la clonación del gen del antígeno mayor de superficie de la hepatitis B (Anti HBs) y su expresión en levaduras, las cuales se cultivan en grandes sistemas fermentadores para posteriormente ser cosechadas con el fin de extraer y purificar el Anti-HBs recombinante. (64) Una vez administrada la vacuna, las células presentadoras de antígeno, siendo las células dendríticas las más importantes, fagocitan el antígeno y se dirigen a los ganglios linfáticos donde usando las moléculas MHC II presentan el péptido a las células TCD4+ ayudadoras, que proliferarán y eventualmente se convertirán en células de memoria. Por otro lado, cuando las células B reconocen el fragmento antigénico se activarán, tras este proceso, siempre y cuando cuenten con células TCD4

ayudadoras activas alrededor, algunas de estas células B se convertirán en células de memoria con la posterior producción de anticuerpos a largo plazo (40) La inmunidad proporcionada por esta vacuna, al estar compuesta por solo una subunidad, será exclusivamente mediada por anticuerpos dado que, la ausencia de infección evita la formación de una respuesta inmune citotóxica, de ahí la relevancia de la medición de anticuerpos para evaluar la efectividad de la misma.

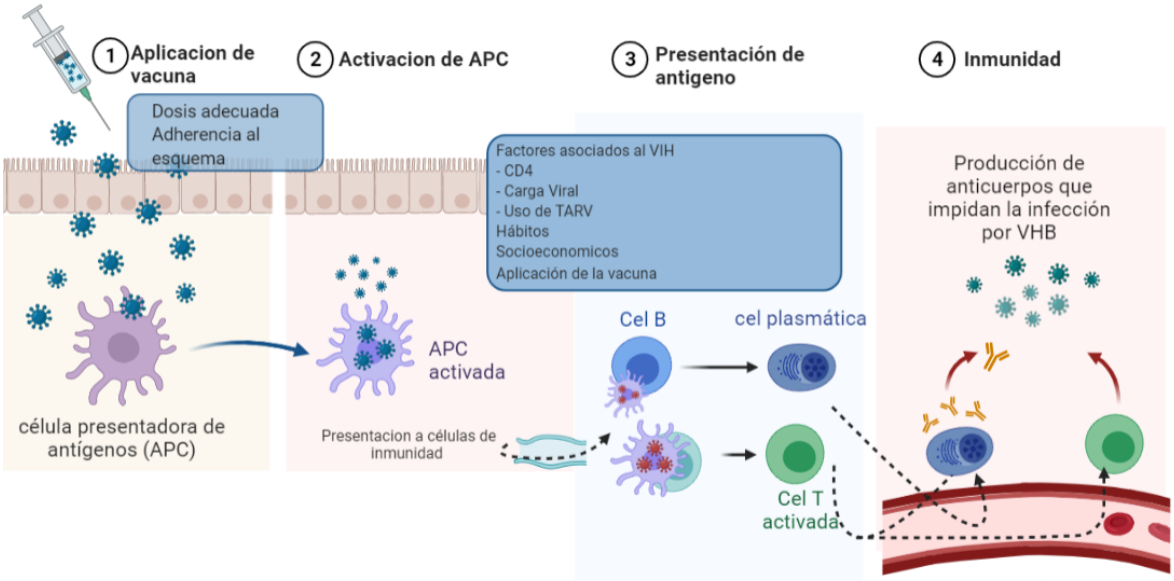
Los mecanismos antes descritos se alteran ante la infección por el VIH. Este virus es un retrovirus perteneciente al grupo de los *lentivirus*, su tropismo celular esta dado por un complejo de 2 glucoproteinas víricas localizadas en la superficie y unidas de modo covalente, GP41 y GP120, uniéndose esta última con gran afinidad a todas las células que expresen receptores CD4 y correceptores como CXCR4 y CCR5, entre las que destacan los linfocitos TCD4, las células dendríticas y los macrófagos. Una vez se presenta esta unión, la cubierta vírica se fusiona con la membrana plasmática de la célula a infectar, lo que permite la entrada de las proteínas virales al citoplasma celular (65). El virus se disemina inicialmente desde un reservorio de células dendríticas y macrófagos las cuales son usadas como "Caballo de Troya" para viajar hacia los ganglios linfáticos hasta encontrar una célula TCD4 susceptible. En el proceso, las células dendríticas y los macrófagos encargados de la presentación de antígenos, si bien usualmente no son parte de la replicación viral, pueden ver interrumpida su función por la infección o incluso llegar a ser destruidos por los LTCD8 al detectarlos como células infectadas. Una vez dentro de los linfocitos CD4, el virus usará la maquinaria de biosíntesis proteica celular para hacer millones de copias de si mismo logrando la diseminación a todos los tejidos. (65)

En síntesis, la disminución de la respuesta mediada por anticuerpos está probablemente ligada a el bajo recuento de linfocitos TCD4+, siendo esta células y sus receptores esenciales para la estimulación de las células B, el cambio de isotipo IgG de estas últimas y la producción de nuevos linfocitos y aún en las personas respondedoras a la vacunación la generación de anticuerpos se ve disminuida, logrando títulos a niveles más bajos que en una persona no infectada con un declive más rápido a lo largo del tiempo hasta niveles no protectores.

En cuanto a los demás factores, se han descritos varios posibles mecanismos asociados a la ausencia o disminución de la respuesta vacunal. Con respecto a la obesidad se plantea un incremento en la inflamación sistémica mediada por leptina, con detrimento en la respuesta celular T, así como disminución de la división y proliferación linfocitaria (61), el envejecimiento se ha asociado a la pérdida de la molécula CD28 en las células T como un marcador de senescencia (66), y las comorbilidades como la diabetes y la enfermedad renal crónica generan disminución de la inmunidad adaptativa secundarias a disminución en la producción de células T, monocitos y disminución de la explosión de MHC II mediada por uremia, aumento de citoquinas proinflamatorias (IL-1β, IL- 6, IL-12), sobrecarga de hierro e hipoalbuminemia entre otros (62)

En la figura 1 se presentan, de manera sintética, los principales mecanismos asociados a la seroconversión y cómo la infección por el VIH afecta estos mecanismos.

Figura 1. Esquema simplificado de la respuesta vacunal



Fuente: Elaboración propia

En la figura 1 se observa que una vez se administra la vacuna en una dosis adecuada, conservando la adherencia entre los tiempos de aplicación, los antígenos incluidos en esa serán captados por las células presentadoras de antígenos las cuales una vez activas llevarán las proteínas no propias a las células de la respuesta inmune. Se plantea que factores como un bajo recuento de CD4, el mal control virológico, la ausencia de terapia antirretroviral, hábitos como el consumo de sustancia psicoactivas, tabaquismo o condiciones individuales como la raza o el género se relaciones con fallas en el proceso inmunogénico, y por lo tanto con la ausencia de generación de anticuerpos protectores.

A pesar de lo descrito previamente, los avances en la terapia antirretroviral contra el VIH han retrasado la aparición del SIDA y reducido la mortalidad. Adicionalmente la evidencia de la restauración de las células de la inmunidad tiene un buen impacto en la respuesta a la inmunización, permitiendo que los conceptos en los que se fundamenta la inmunización de los pacientes inmunosuprimidos por otras causas sean aplicables a los individuos con infección por VIH. Actualmente, se recomienda que todos los adultos y adolescentes infectados por VIH reciban dosis de inmunización contra neumococo 13 /23 valencias, Influenza, VPH, Hepatitis A y hepatitis B. (65,67,68)

Es importante resaltar que esta aproximación teórica no contempla factores biopsicosociales que podrían tener un impacto en la adherencia a los esquemas de vacunación, o en condiciones de estrés que está asociada con inmunomodulación de manera indirecta y posiblemente no medible por completo. Sin embargo, permite comprender los mecanismos biológicos involucrados en la seroconversión tras la vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes VIH+ y algunos factores sociales y del comportamiento.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la frecuencia y los factores asociados a la ausencia de seroconversión tras la vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes VIH+ en Cali desde marzo del 2017 a marzo del 2020

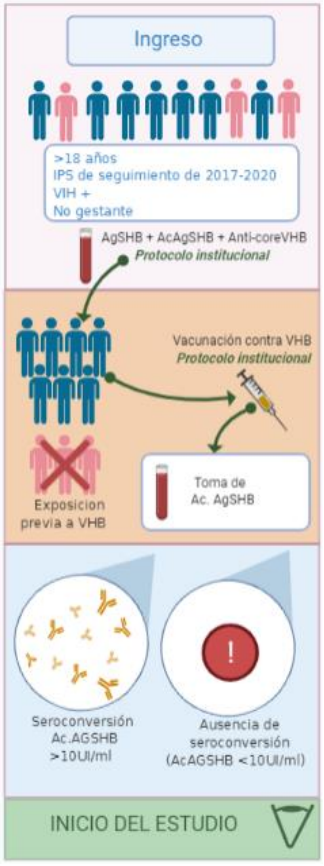
Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de pacientes VIH+ sin anticuerpos protectores contra el VHB (≤10 mUI/mL) que consultaron a las IPS de estudio entre marzo 2017 y 2020
- Describir la incidencia de la ausencia de seroconversión posterior a la vacunación contra el VHB en la población estudiada.
- Identificar factores clínicos, sociodemográficos y relacionados con la vacunación asociados a la ausencia de seroconversión (títulos de anticuerpos ≤10UI/mL) posterior a la vacunación contra el VHB en la población estudiada

Metodología

Diseño del Estudio

Figura 2. Esquema del diseño



Se realizó un estudio observacional analítico de cohortes con temporalidad retrospectiva, permitiéndonos con este diseño además de valorar medidas de asociación, evaluar la incidencia de la seroconversión en la cohorte y una mayor velocidad en la recolección de los datos. La cohorte se correspondió con pacientes de dos IPS de atención ambulatoria especializada en manejo de VIH, valorados entre marzo de 2017 y marzo de 2020 previo a la declaración de la alerta sanitaria por la pandemia por SARS-CoV-2 en Cali.

El diseño retrospectivo se consideró posible dado que en las guías de atención vigentes para la fecha se contemplaba como parte del protocolo de manejo y diagnóstico la realización de estudios para valorar el estado serológico con respecto a VHB mediante toma de anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B, Anticuerpos contra el Core del VHB, y antígenos de superficie de hepatitis B y con esta información se identificaron a los pacientes no elegibles: infectados, seropositivos al ingreso y elegibles para vacunación y para la cohorte.

De acuerdo con los estándares internacionales, el seguimiento de los pacientes vacunados se realiza de 4 a 16 semanas posterior a la administración de la última dosis mediante la toma de títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

El desenlace fue la no seroconversión tras recibir al menos una dosis de vacuna contra el virus de la hepatitis B, definiéndola como la presencia de títulos de anticuerpos ≤10 mUI/ml. (Figura 2)

Área de estudio

El presente estudio se llevó a cabo en dos instituciones de atención de pacientes con VIH en la ciudad de Cali. fueron los médicos expertos y/o especialistas tratantes quienes tras la evaluación de los

laboratorios de ingreso y las características del paciente definieron el inicio del plan de inmunización.

Población de estudio y muestreo

Población:

La población de estudio estuvo constituida por todos los mayores de 18 años, con diagnóstico de VIH que consultaron por primera vez en las IPS de estudio entre marzo de 2017 y marzo de 2020, se contó con las bases de datos de las dos IPS que correspondieron a 737 pacientes en la corporación de lucha contra el sida (CLS) y 2974 pacientes en recuperar (RCPR) provenientes de Cali y las regiones aledañas.

Criterios de inclusión

Para prevalencia de pacientes VIH+ sin anticuerpos protectores (identificación de cohorte elegible para la vacunación y determinación de la prevalencia de seronegatividad):

- Diagnóstico de VIH confirmado según las guías vigentes(68) (2 pruebas de ELISA de diferente generación y/o Carga viral >5000 copias en estudio de RT-PCR)
- Reporte serológico de pruebas de virus de la hepatitis B: antígeno de superficie de hepatitis B, anticuerpo contra el antígeno de hepatitis B y anticuerpos contra el core del virus de la hepatitis B.

Para incidencia de ausencia de seroconversión en vacunados contra VHB:

- Reporte en la historia clínica de vacunación con al menos una dosis contra la hepatitis B
- Reporte de prueba de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B después de la vacunación.

Criterios de exclusión:

- Mujeres en estado de embarazo
- Infección activa por VHB definida como Anti-HBs y/o carga viral positiva para VHB al ingreso.
- Infección previa por VHB definida como anticuerpo contra el core VHB positivo
- Menores de 18 años
- Ausencia anticuerpo contra el antígeno de superficie al ingreso
- Ausencia de medición de anticuerpo contra el antígeno de superficie post-vacunal.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Para el objetivo de identificar los factores asociados a la ausencia de seroconversión, el cálculo del tamaño de la muestra se realizó con base en el recuento de CD4< o igual 200 células/mL como exposición principal dado que es el hallazgo más consistente en la literatura revisada. Se tomó en cuenta que, ante la presencia de 15 factores de exposición considerados en el marco teórico para modelar, requerimos aproximadamente 150 eventos como mínimo.

Según una incidencia de ausencia de seroconversión en individuos con linfocitos TCD4+ ≤200 células/mL del 60% en la literatura citada (59), con una razón de no expuestos/expuestos de y considerando que según datos de la cuenta de alto costo (CAC) en el 2021 aproximadamente el 36% de los individuos con diagnóstico incidente presentaban un recuento ≤200 células/mL (49), y un

nivel de confianza del 95% usando la siguiente fórmula procesada en el programa Epidat V 4.2, se estimó la muestra modelando según el RR

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2}\ \sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}\right]^2}{r(P_1-P_2)}$$

Donde:

P1: Probabilidad anticipada del evento en expuestos
P2: Probabilidad anticipada del evento en no expuestos
PM: = (P1 + rP2)/(r + 1). (0,555)
r: Razón de expuestos/No expuestos (2)

Se modelan los datos según diferentes probabilidades

Tabla 1. Modelación para cálculo de tamaño muestral

PROBABILIDAD EXPUESTOS %	PROBABILIDAD NO EXPUESTOS %	RR		PODER %	TAMAÑO MUESTRAL	EXPUESTOS	NO EXPUESTOS
60	30	2		93	146	49	98
60	33	1.8		95	198	66	132
60	37,5	1,6		85	195	65	130
60	37,5	1,6		90	228	76	152
60	37,5	1,6		95	282	94	188
60	42,8	1,4		80	300	100	200
60	42,8	1,4		85	342	114	228

Considerando lo anterior y previendo una pérdida del 10%, se buscó incluir un mínimo de 161 pacientes

Inicialmente se planteó la captación de pacientes en un único centro, sin embargo, debido a la baja adherencia de esta institución a la toma de anticuerpos iniciales fue necesario realizar un muestreo exhaustivo, evaluando la totalidad de la base de datos suministrada por la IPS y seleccionar a todos los individuos elegibles. Dado que a pesar de esta evaluación no se completó el tamaño muestral planteado se decidió incluir otro centro de investigación, donde nuevamente se evaluó la totalidad de la base de datos suministrada y se seleccionaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad.

Variables

Tabla 2. Variables

Variable desenlace	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Ausencia de Seroconversión	Se definió ausencia de seroconversión como Anti-HBs HB ≤10 mUI/mL tras administración de al menos 1 dosis de vacuna contra el VHB	Cualitativa nominal	1-Si 0-No	Base de datos institucional Historia clínica
Fecha de realización de la prueba anticuerpos tras vacunación	Fecha de realización de la prueba tras la vacunación formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 30/09/2020	Historia clínica
Títulos de anticuerpos tras la vacunación	Resultado de anticuerpos tras la vacunación contra VHB	Cuantitatina continua	2 – 1000	Historia clínica
Fecha de realización de la prueba anticuerpos protectores al ingreso	Fecha de realización de la primera prueba es formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 31/03/2020	Historia clínica
Título de anticuerpos al ingreso	Valor de anticuerpos reportado por el laboratorio	Cuantitativa continua	<2, 10, 14, 15, >1000 8888-sin dato	Historia clínica
Ausencia de anticuerpos protectores al ingreso	Anticuerpos tomados al ingreso <10 mUI/ml	Cualitativa nominal	1-Si 0-No	Base de datos institucional Historia clínica

Variables sociodemográficas	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Edad	Edad del paciente en años cumplidos al momento de la vacunación Años	Cuantitativa continua	18 a 100 años	Fecha vacunación 1 Dosis – Fecha nacimiento
Fecha Nacimiento	Fecha de nacimiento del individuo a estudio dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/01/1920 – 30/03/2002	Historia Clínica
Sexo	Sexo biológico del paciente	Categórica nominal	1 – Femenino 2- Masculino	Historia clínica
Orientación sexual	Inclinación o preferencia sexual	Categórica nominal	0-Homosexual 1-Bisexual 2-Heterosexual 3-Otra 8-Sin dato	Historia clínica
Escolaridad	Máximo grado de escolaridad alcanzado por el paciente	Categórica nominal	0-Ninguna 1-Básica primaria 2-Secundaria 3-Técnico/Tecnología 4-Profesional 5-Postgrado 8-Sin dato	Historia clínica
Estado civil	Estado civil del paciente	Categórica nominal	0-Casado (a) o unión libre 1-Soltero (a) 2-Separado (a)) 3-Viudo (a) 8-Sin dato	Historia clínica
Estrato socio-económico	Estrato socio-económico del paciente, a través del estrato moda del barrio en donde vive	Categórica ordinal	a 6 88-sin dato	Historia Clínica
Tipo de aseguramiento	Tipo de aseguramiento en salud del paciente	Categórica nominal	0-Subsidiado 1-Contributivo 2-Especial 3-Otro 8-Sin dato	Historia Clínica
Procedencia	Municipio de residencia del paciente	Categórica nominal	municipios Colombia	Historia Clínica

Raza	Raza en la cual se pueden enmarcar las características del paciente	Categórica nominal	0- Blanco/Mestizo 2-Afrocolombiano 3-Indígena 4-Otro 8-Sin dato	Historia Clínica
Zona	Ubicación del paciente	Categórica nominal	0-Urbano 1-Rural 8-sin dato	Historia clínica

Variable de exposición	Definición operacional	Tipo de variable	Valores posibles	Método de recolección
Fecha de ingreso a la IPS	Fecha de primera consulta a la IPS de estudio en la que se realiza la primera evaluación de anticuerpos contra VHB dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 20/03/2021	Historia clínica
Fecha de diagnóstico de VIH	Fecha en la que fue diagnosticada la infección por VIH dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	dd/mm/aaaa	Historia clínica
Tiempo de diagnóstico (Y)	Fecha de ingreso IPS – Fecha de diagnóstico en años	Cuantitativa continua	1, 2 ,3, ETC	Calculo entre variables "Fecha ingreso – Fecha diagnóstico"
Tiempo de diagnóstico (Mo)	Fecha de ingreso IPS – Fecha de diagnóstico en meses	Cuantitativa continua	1,2,3 – Etc	Calculo entre variables "Fecha ingreso – Fecha diagnóstico"
Recuento de CD4 inicial	Conteo de células CD4 por citometría de flujo más reciente antes de la vacunación	Cuantitativa discreta	1, 2 3..100…500… 1000	Historia clínica
Recuento de CD4 al seguimiento	Conteo de células CD4 por citometría de flujo mas cercano antes de la toma de anticuerpos post vacunación	Cuantitativa discreta	1, 1, 2 3..100…500… 1000 8888-Sin dato adicional	Historia clinica
Delta de CD4	Cambio en el valor absoluto de linfocitos TCD4+ entre el recuento inicial y el de control	Cuantitativa discreta	10, 20, 30 ….1000	CD4 inicial – CD4 control
Fecha de realización de la prueba de recuento de CD4 inicial	Fecha de realización de la prueba CD4 en formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 31/03/2020	Historia clínica
Fecha de realización de la prueba de recuento de CD4 seguimiento	Fecha de realización de la prueba CD4 en formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 31/03/2020	Historia clínica
Carga viral del VIH	Número de copias amplificadas por PCR más reciente antes de la vacunación	Cuantitativa discreta	<20, 30, 40, 10000,1000000… máx plausible	Historia clínica
Fecha de realización de Carga viral	Fecha de realización de la primera prueba es formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 31/03/2020	Historia clínica
Carga viral del VIH seguimiento	Número de copias amplificadas por PCR más reciente antes de la toma de anticuerpos	Cuantitativa discreta	<20, 30, 40, 10000,1000000… máx plausible 0000 – sin dato	Historia clínica
Fecha de realización de Carga viral de control	Fecha de realización de la prueba formato mas reciente antes de la toma de anticuerpos dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 31/03/2020	Historia clínica
Estadio de la enfermedad antes de la vacunación	Clasificación de la enfermedad según CDC 2014 más reciente antes de la vacunación	Categórica ordinal	0-Estadio 1 1-estadio 2 3-estadio 3	Historia clínica
Terapia antirretroviral antes de la vacunación	Terapia antirretroviral establecida al paciente	Cualitativa nominal	Inhibidores de proteasa Si/no Inhibidores de integrasa Si/no Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa reversa Si/no Inhibidores No nucleósidos de la transcriptasa reversa Si/no Otro Si/no Ninguna Si/no	Historia clínica

Esquema de Terapia antirretroviral	Combinación de fármacos antirretrovirales	Categorica nominal	INTR/INNTR INTR/IP INTR/II IP/II	Construcción desde la base de datos
Otra TARV	Otras opciones farmacológicos	Categorica nominal	Antirretrovirales no perteniendntes a los grupos anteriores	Historia clínica
Comorbilidades infecciosas	Enfermedades infecciosas oportunistas adicionales	Categórica Nominal	Tuberculosis Sífilis Hepatitis C Micosis sistémicas Otra Ninguna No son excluyentes (Se generará una variable dicotómica (Si/no) para cada una)	Historia Clínica
Otra comorbilidad	Otras comorbilidades diferentes no contempladas	Categórica nominal	Comorbilidades no contempladas en las opciones anteriores	Historia clínica.
Terapia profiláctica	Uso concomitante de terapia profiláctica para enfermedades oportunistas en el momento de la vacunación	Categórica nominal	Fluconazol Trimetroprim – Sulfametoxazol Azitromicina Otro Ninguna * No son excluyentes (Se generará una variable dicotómica (Si/no) para cada una)	Historia clínica
Otra Profilaxis	Profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas	Categórica nominal	Terapia profiláctica para oportunistas no contemplada en las opciones anteriores	Historia clínica
Consumo de alcohol	Promedio de consumo de alcohol durante el último año previo a la vacunación	Categórica Ordinal	0-No consume 1-Bebedor ocasional (< 3 veces por mes) 2-Bebedor frecuente (1 -3 veces por semana) 3-Bebedor regular (>4 veces por semana) 8-Sin datos	Historia clínica
Tabaquismo	Pacientes con tabaquismo activo al momento de la valoración inicial, ya sea ocasional o pesado (más de 16 paquetes/Año)	Categórica ordinal	0- No 1-Ocasional (hasta 5 pqt/año) 2- Moderado (De 6 – 15 pqt/año) 3-Pesado >16 Pt año 8- Sin datos	Se revisarán los datos de antecedentes en las historias clínicas, se harán los cálculos de paquetes/Año con los datos planteados
Uso de sustancias psicoactivas	Uso/Abuso de sustancias psicoactivas, activo al momento de la valoración inicial, especificando el tipo de droga usada	Categórica nominal	No Marihuana Simpaticomiméticos Opioides Benzodiacepinas Otros No son excluyentes (Se generará una variable dicotómica (Si/no) para cada una)	historias clínicas
Otras sustancias psicoactivas	Sustancias psicoactivas reportadas en la valoración inicial	Categórica nominal	Otras sustancias psicoactivas	Historia clínica
Peso	Peso en kilogramos del paciente el dia del ingreso	Cuantitativa continua	20 – 200 Kg	Historia Clínica
Talla	Estatura en centímetros	Cuantitativa continua	100 – 200 cm	Historia clínica
Índice de Masa corporal	peso sobre la talla al cuadrado en el momento de la vacunación	Cuantitativa continua	20, 30, 40 etc máx plausible	Calculo entre variables
Obesidad	Definido según índice de masa abdominal, definido como peso en Kg/ talla en metros al cuadrado	Categórica ordinal	0-Bajo peso (<18,5) 1-Peso normal (18.5-24,9) 2-Sobrepeso (25-29.9) 3-Obesidad grado I (30 – 34.9) 4-Obesidad grado II (35- 39.9) 5-Obesidad grado III (>40)	Historia clínica
Otras comorbilidads	Enfermedades crónicas concomitantes con VIH	Categorica nominal	HTA DM Hipotiroidismo Enfermedad cardiovascular (ACV, IAM, EAP) Enfermedades pulmonares (EPOC,	Historia clínica.

			Asma) Autoinmunidad Falla cardiaca	
Creatinina	Datos de creatinina en mg/dl	Cuantitativa continua	0,2 – 30 mg/dl	Historia clínica
Tasa de filtración glomerular	Calculada por CKD-EPI	Cuantitativa continua	10 ml/minx1,73 m2, 20, 60 , etc máx plausible	Historia clínica
Administración de vacunas concomitante	Aplicación de vacunas adicionales al esquema de vacunación para hepatitis B en el mismo momento.	Categórica nominal	Influenza Neumococo 13 Neumococo 23 VHA VPH Otra No son excluyentes (Se generará unavariable dicotómica (Si/no) para cada una)	Historia clínica
Otra Vacuna concomitante	Vacuna adicional concomitante	Categorica nominal	Vacuna adicional a las reportadas	Historia clínica
Numero de dosis recibidas	Total de dosis recibidas previo a la evaluación de títulos de anticuerpos	Categórica Ordinal	1, 2 o 3	Historia clínica
Fecha de primera dosis vacuna	Fecha de aplicación formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 06/08/2020	Historia clínica
Fecha de segunda dosis vacuna	Fecha de aplicación formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 –06/08/2020	Historia clínica
Fecha de tercera dosis vacuna	Fecha de aplicación formato dd/mm/aaaa	Cuantitativa continua	01/03/2017 – 06/08/2020	Historia clínica
Tiempo entre la 1 y la segunda dosis	Tiempo en días transcurrido entre la administración de las primeras dos dosis (Estándar de 1 mes)	Cuantitativa continua	20, 19, 30, 40 días	Calculo entre variables “Fecha segunda dosis – Fecha primera dosis”
Tiempo entre la segunda y la tercera dosis	Tiempo en días transcurrido entre la administración de la segunda y tercera dosis (estándar de 6 meses)	Cuantitativa continua	90, 180, 200 días	Calculo entre variables “Fecha tercera dosis – Fecha segunda dosis”
Dosis usada para vacuna #1	Dosis en miligramos de la vacuna colocada #1	Cuantitativa discreta	20 – 60 mcg	Historia clínica
Dosis usada para vacuna #2	Dosis en miligramos de la vacuna colocada #1	Cuantitativa discreta	20 – 60 mcg	Historia clínica
Dosis usada para vacuna #3	Dosis en miligramos de la vacuna colocada #1	Cuantitativa discreta	20 – 60 mcg	Historia clínica
Tiempo entre la última dosis y la toma de anticuerpos	Tiempo entre la utima dosis administrada y la toma de los anticuerpos	Cuantitativa continua	90, 180, 200 días	Calculo entre variables

Recolección de la Información

Se revisaron historias clínicas de dos instituciones de salud con programas integrales para la atención de personas que viven con VIH**.**

En un primer tiempo la investigadora principal inició el trabajo de campo en la CLS; realizó el tamizaje sistemático de la base de datos organizando los criterios de inclusión (Ingreso en fechas establecidas, Diagnostico confirmado de VIH, marcadores serológicos para VHB al ingreso y posterior a la vacunación, Vacunación, etc.) y exclusión (Edad <18 años, Gestación en curso, infección por VHB, etc.) en un tabla de Excel, asignando una puntuación a cada ítem para la inclusión ya fuera para el cálculo de prevalencia o para la cohorte, se asignaron códigos para las historias clínicas evaluadas, sin embargo tras el tamizaje de 133 historias clínicas fue evidente que un porcentaje importante de la población no cumplía con los marcadores serológicos completos al ingreso por lo que no cumplían los criterios de inclusión, en este punto se adelantaron trámites para

completar la muestra con otra institución con características de atención y población similares, y una vez se confirmó la viabilidad se procedió a reafirmar claramente la necesidad de marcadores serológicos completos para la inclusión en el estudio por lo que no se modificaron los criterios de inclusión ni el protocolo en este aspecto.

Con los registros de la CLS que fueron eligibles se procedió mediante la evaluación de historias clínicas físicas (teniendo acceso a exámenes o carnet de vacunación cuando se requiriera) y sistematizadas a la elaboración de la base de datos confirmando los criterios de elegibilidad, registrando los datos en el formato prediseñado en Epi-info versión 7.2.5, este proceso se realizó en un tiempo estimado de 87 horas.

Posteriormente, fue necesario modificar el protocolo para la inclusión de la segunda institución y tras obtener el aval de ética para la enmienda se procedió a realizar el tamizaje de la base de datos de RCPR usando nuevamente la herramienta de tamizaje creada en Excel para la valoración de los criterios de inclusión y de exclusión, se asignaron nuevamente códigos a los individuos siguiendo la secuencia anterior. Todos los registros clínicos digitales de los pacientes elegibles fueron evaluados para confirmar los criterios de elegibilidad y su posterior inclusión en la base de datos mediante el registro en el formato prediseñado previamente descrito

Para el control de calidad de los datos se incluyeron en para la mayoría de las variables opciones cerradas de respuesta, con rangos preestablecidos en las valoraciones plausibles y posteriormente se verifico la consistencia de los datos y el registro completo de los mismo (datos de vacunación coherentes, resultados de Ac entre los valores del rango, etc.) y cuando se presentaron inconsistencias se volvió a la fuente primaria para las modificaciones correspondientes.

Al tratarse de manera inicial de una fuente de información secundaria nos enfrentamos a un posible sesgo de información que se minimizó, en los casos en los que fue posible, mediante la verificación de los laboratorios por revisión de la fuente primaria

Los sesgos de selección fueron controlados evaluando que todos los individuos elegibles tuvieran el registro apropiado de los títulos de anticuerpos previos y posteriores al esquema completo de vacunación, para asignarlos adecuadamente a los grupos a evaluar.

Análisis estadístico

Para el cálculo de la prevalencia de individuos sin anticuerpos protectores se utilizó como denominador el número de pacientes VIH+ de cada institución que tuvieron datos completos de títulos de anticuerpos, independiente de su estado vacunal y como numerador aquellos con resultado de títulos ≤10mUI/L. Se estimó la frecuencia para cada institución por separado y luego se realizó la estimación del promedio de prevalencia ponderada considerando la frecuencia de la población de cada institución en la muestra total como valor de peso, con la estimación correspondiente del intervalo de confianza del 95%.

La base de datos creada en el programa Epi-info V7.2.2 se exportó para su análisis al programa STATA V 15. 1. Se realizó un análisis exploratorio de los datos, para identificar valores atípicos, faltantes y extremos que fueron confirmados con la fuente primaria, y de ser necesario corregidos mediante digitación manual. Para las variables cuantitativas se utilizaron gráficos como hojas y

tallos, histogramas de frecuencias y diagramas de caja. Posteriormente, se realizó una evaluación de la normalidad a través de la prueba de Shapiro-Wilk y la valoración de curtosis y sesgo, se realizó test de rachas para confirmar la aleatoriedad de los datos, y test de igualdad de varianzas con respecto a la media o la mediana según aplicara.

Se realizó el cálculo de la incidencia de ausencia de seroconversión tras la vacunación por cada institución con el total de pacientes con Anti-HBS ≤10mUI/ml al control post vacunal en el numerador y el total de los pacientes incluidos en el denominador, así como el cálculo de incidencia promedio global ponderada y su IC 95% considerando, nuevamente, la frecuencia de cada institución en la población total como valor de peso.

Con el fin de evaluar la dinámica de seguimiento de la cohorte se crearon variables de seguimiento de "hitos" relevantes durante la misma, considerando: Tiempo desde el ingreso hasta la toma de anticuerpos iniciales, hasta la administración de cada dosis de vacunación y hasta la toma de anticuerpos de control. Se realizó el análisis exploratorio de los datos evaluando y confirmando los datos extremos, se realizó un análisis descriptivo y se representaron gráficamente en una línea de tiempo y en tablas de frecuencia con medianas y rangos intercuartílicos.

Se elaboraron tablas de frecuencia para cada grupo de variables (sociodemográficas, clínicas y relacionadas con la vacunación) con información global y por cada institución. Las tablas de frecuencia incluyeron datos de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y descripción de medias con su correspondiente desviación estándar o mediana con rangos intercuartílicos para variables cuantitativas según correspondía a la distribución.

Se realizó un análisis bivariado mediante tablas de contingencia entre las variables de exposición y la variable dependiente (Ausencia de seroconversión) para cálculo de la estimación de asociaciones mediante RR con intervalos de confianza del 95% y prueba de hipótesis utilizando Chi2 o Test exacto de Fisher para las variables categóricas y T de Student o test de Mann- Whitney para las variables continuas según distribución de las mismas evaluada en el análisis univariado, Valores de P <0,05 serán considerados estadísticamente significativos, como parte de la exploración a las variables cuantitativas con significancia estadística se les realizo un análisis de curvas ROC con el fin de establecer puntos de corte apropiados para una estratificación optima.

Se realizó la evaluación de posibles Confusores y posibles interacciones descritas en la literatura utilizando análisis estratificado y test de homogeneidad de Mantel y Haenszel. Posteriormente se ejecutó un análisis de correlación mediante el índice de correlación de Pearson representado por tablas de doble salida, se evaluaron los niveles de correlación con significancia estadística ($p<0,05$) Teniendo en cuenta las características seleccionadas en el análisis bivariado, se evaluó la colinealidad entre las variables mediante coeficiente de correlación de Pearson, encontrando una correlación fuerte entre el recuento de linfocitos T CD4+ iniciales y de control ($r=0,819$, $p< 0,001$) por lo que para el análisis multivariado se utilizaron 2 modelos base. Adicionalmente, se encontró una correlación moderada entre el delta de CD4 y los linfocitos TCD4+ de control ($r= 0,435$, $p=0,00$), las comorbilidades y la edad ($r=0,481$, $p<0,001$). Como era de esperarse las variables peso, IMC y categoría de peso presentaron una correlación fuerte por lo que fueron evaluadas de manera individual en los modelos. Posteriormente se elaboró el análisis multivariado de regresión logística incluyendo las variables con relevancia clínica y aquellas con $P<0,2$ en el análisis bivariado. Se modeló utilizando el método backward eliminando uno a una las variables y evaluándolas con el LR

Test (P<0,05) y criterio de información de Akaike tras cada modificación hasta encontrar el modelo más parsimonioso y con AIC más bajo, incluyendo posibles interacciones identificadas en el análisis estratificado. La significancia estadística de las variables en el modelo será determinada por el Test de Wald.

la bondad de ajuste del modelo fue evaluada con la prueba de Hosmer y Lemeshow.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de conformidad con los principios establecidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki (2013) y cumpliendo la normatividad nacional estipulada en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud sobre la Investigación en Salud.

De acuerdo con el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 esta investigación se considera de riesgo mínimo, dado que, si bien se basa en métodos de investigación documental retrospectivos sin intervenciones propuestas hacia los individuos que participan en el estudio, se cuenta con algunas variables que tratan aspectos sensitivos de su conducta y que se requiere que los investigadores tengan acceso a información confidencial para poder realizar el control de calidad de los datos.

El principal riesgo potencial del estudio es la violación de la privacidad de los individuos; sin embargo, para la minimización de estos, los investigadores han tenido un gran compromiso en mantener la privacidad de toda la información obtenida a partir de este estudio, y con este fin no se recopilaron en físico o de manera digital documentos identidad, nombres o datos personales que permitan la identificación de los individuos, trabajando los datos mediante la asignación de códigos. Toda la información relacionada con el estudio se ha guardado solo en formato digital en el computador del investigador principal, el cual tiene contraseña de ingreso en una carpeta protegida.

Teniendo en cuenta las características del estudio no se requirió la implementación de un consentimiento informado

El principio de Justicia tratándose de una población vulnerable se cumple, y con los resultados del estudio se buscan reconocer esta población en su diferencia, para ofrecer un mejoramiento en la administración de una intervención a futuro que beneficiará su manejo óptimo

Previo al inicio de la investigación el protocolo fue sometido a evaluación por el comité de ética e investigación de la universidad del Valle y aprobado con el código E037- 022 y con cuyo aval fue aceptado en las IPS participantes. El estudio solo fue iniciado una vez se contó con el aval de este.

Como investigadora principal no declaro conflictos de interés

Resultados

Descripción de la población de estudio

En total, se incluyeron 512 pacientes (90 en CLS y 422 en RCPR) con quienes se estimó la prevalencia de ausencia de anticuerpos contra VHB. De este total, fueron incluidos en la cohorte 224 pacientes (62 en

CLS y 162 en RCPR). En ambas instituciones la principal razón de exclusión fue que la fecha de ingreso estaba por fuera del periodo de estudio, seguido de la no solicitud de Anti-HBs al ingreso al programa y la evidencia de infección por VHB (Figura 3)

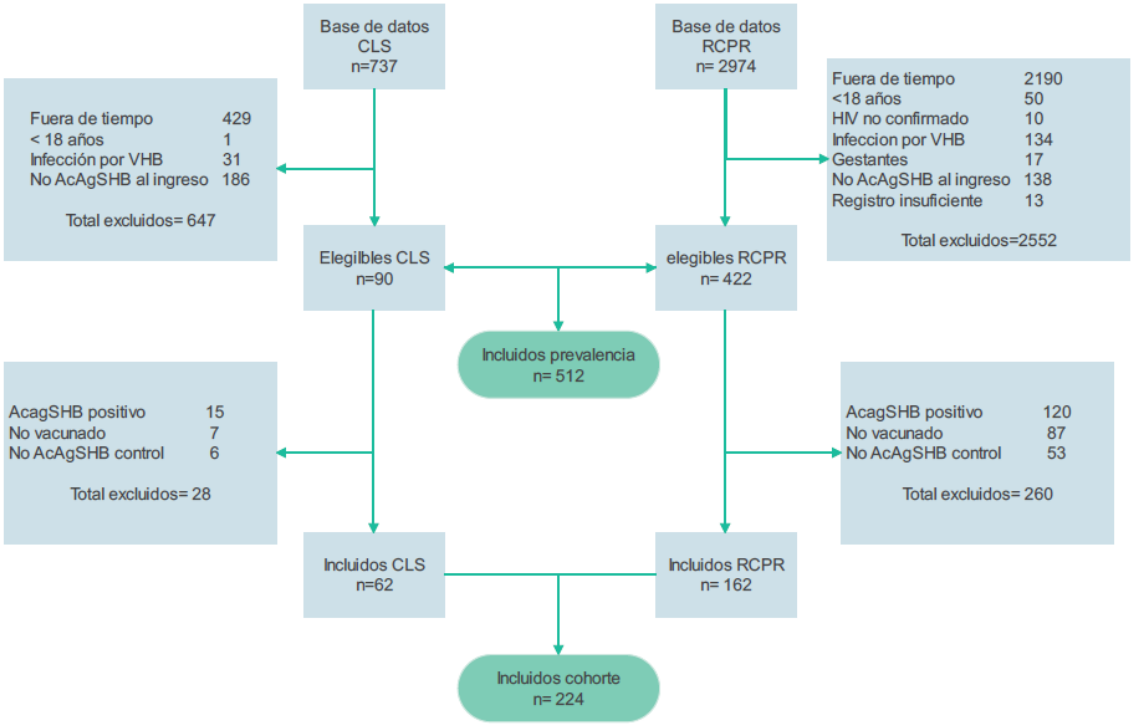


Figura 3 Diagrama de flujo de selección de participantes

Prevalencia de seronegatividad al ingreso

La prevalencia promedio ponderada de ausencia de anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B al ingreso (seronegatividad) fue de 73,78% (IC95%: 73,41 – 74,17), siendo de 83,33% en la CLS, y de 71,76% en RCPR.

Descripción de la cohorte

La cohorte fue seguida desde su ingreso a la institución correspondiente (día 0) hasta la toma de anticuerpos de control postvacunación, con una mediana de 714 días (RIC= 520 a 1028,5 días). El tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la toma de los anticuerpos basales tuvo una mediana de 5 días (RIC= -2,5 a 217 días). Los valores negativos en este seguimiento se deben a que algunos individuos tuvieron valoraciones y toma de laboratorios en otras instituciones antes del ingreso, se contó con la historia clínica completa de remisión, y por lo tanto fueron incluidos en el seguimiento. Se incluyeron todos los individuos que recibieron al menos una dosis de la vacuna contra el VHB. Los tiempos de administración de las vacunas, tuvieron mediana de 173,5 días (RIC= 61 a 515 días) entre la toma de anticuerpos iniciales y la primera dosis, 250 días (RIC=133 a 602 días) entre el ingreso y la segunda dosis y 417 días (RIC= 303,5 a 789,5 días) entre el ingreso y la tercera dosis. (Figura 4)

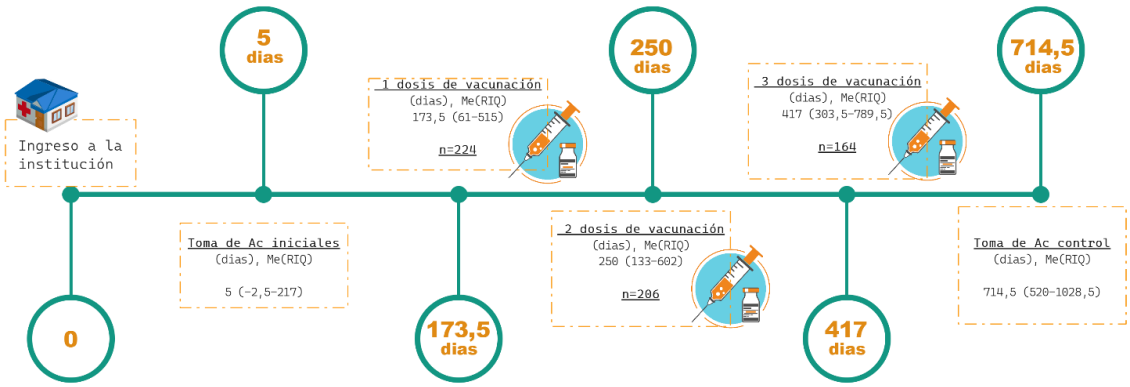


Figura 4.. Hitos en el seguimiento de la cohorte.

Ausencia de seroconversión

La incidencia de ausencia de seroconversión postvacunación fue de 37,10% en CLS y de 40,74% en RCPR, para una incidencia promedio ponderada de 39,73% (IC95%: 39,52- 39,95)

Descripción de la población

En la cohorte, la mediana de edad fue de 34,8 años (RIC=27,1 -46,6), siendo más jóvenes los pacientes de la institución 2 con una mediana de 32,1 años (25,9 - 42,5) Vs 42,9 (33,2 – 51,7) en la institución 1, aproximadamente 7 de cada 10 individuos de la cohorte fueron de sexo masculino (70,09%), blancos o mestizos (64,29%); más de la mitad de los individuos eran heterosexuales (55,36%) con un 35,71% de personas homosexuales, de los cuales el 100% eran HSH; el 58,3% presentaron como escolaridad máxima la secundaria, el 51,79% se encontraban solteros durante el seguimiento, el 94,64% de las personas habitaban en zona urbana y la mayoría de individuos provenían de la ciudad de Cali (76,69%), habitando cerca del 60% en estratos 1,2 y 3 y siendo 187 (83,48%) afiliados al régimen subsidiado. (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis descriptivo de las características sociodemográficas por institución.

Caracteristicas Sociodemograficas		Total N=224 (%)	CLS n=62 (%)	RCPR n=162 (%)
Edad (años), Me (RIQ)		34,8 (27,1 -46,6)	42,9 (33,2 - 51,7)	32,1 (25,9 - 42,5)
Sexo				
	Masculino	157 (70,09)	43(69,35)	114(70,37)
	Femenino	67 (29,91)	19(30,65)	48(29,63)
Orientacion sexual				
	Homosexual	80 (35,71)	18(29,03)	62(38,27)
	Bisexual	5 (2,23)	0	5(3,09)
	Heterosexual	124 (55,36)	41(66,13)	83(51,23)
	Transexual	6 (2,68)	1(1,61)	5(3,09)
	Sin dato	9 (4,02)	2(3,23)	7(4,32)
Escolaridad				
	Ninguna	2 (0,89)	0	2(1,23)
	Básica primaria	48 (21,43)	18(29,03)	30(18,52)
	Secundaria	80 (35,71)	18(29,03)	62(38,27)
	Técnico/Tecnología	41 (18,30)	10(16,13)	31(19,14)
	Profesional	11 (4,92)	4(6,45)	7(4,32)
	Sin dato	42 (18,75)	12(19,35)	30(18,52)
Estado civil				
	Casado (a) o unión libre	70 (31,25)	18(29,03)	52(32,10)
	Soltero (a)	116 (51,79)	25(40,32)	91(56,17)
	Viudo(a)	23 (10,27)	14(22,58)	9(5,56)
	Separado (a)	9 (4,02)	5(8,07)	4(2,47)
	Sin dato	6 (2,68)	0	6(3,70)
Estrato socio-económico				
	Uno	14 (6,25)	11(17,74)	3(1,85)
	Dos	77 (34,38)	30(48,39)	47(29,01)
	Tres	40 (17,86)	18(29,03)	22(13,59)
	Cuatro	5 (2,23)	2(3,23)	3(1,85)
	Cinco	1 (0,44)	1(1,61)	0
	Sin dato	87 (38,84)	0	87(53,70)
Zona				
	Urbana	212 (94,64)	57(91,94)	155(95,68)
	Rural	9 (4,02)	5(8,06)	4(2,47)
	Sin dato	3 (1,34)	0	3(1,85)
Procedencia				
	Cali	172 (76,79)	51(82,26)	121(74,69)
	Buenaventura	16 (7,14)	0	16(9,88)
	Otros Mpio del Valle	30 (13,39)	10(16,13)	20(12,34)
	Mpio del Cauca	2 (0,89)	1(1,61)	1(0,62)
	Sin dato	4 (1,79)	0	4(2,47)
Raza				
	Blanco/Mestizo	144 (64,29)	42(67,74)	102(62,96)
	Afrocolombiano	47 (20,98)	14(22,59)	33(20,37)
	Indígena	1 (0,45)	1(1,61)	0
	Sin dato	32 (14,28)	5(8,06)	27(16,67)
Aseguramiento				
	Subsidiado	187 (83,48)	58(93,55)	129(79,63)
	Contributivo	36 (16,07)	4(6,45)	32(19,75)
	Sin dato	1 (0,45)	0	1(0,62)

Con respecto a las características clínicas, El 41% de las personas en la cohorte fueron clasificadas como estadio II según la CDC (2014), con una distribución similar entre las 2 instituciones; La mediana de recuento de CD4 previo a la vacunación fue de 360 células (RIC= – 581), con un incremento en el recuento en los datos previos a la toma de anticuerpos de control post vacunales hasta 456 células (RIC=314 – 651), observándose un aceptable control en las cargas virales tanto pre vacunación como previo a la toma de anticuerpos de control. En cuanto al tratamiento, como era esperado teniendo en cuenta las guías de atención vigentes, durante el seguimiento más del 98,2% de los individuos recibieron tratamiento con base en inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa, , en su mayoría acompañados de un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa

(68,30%), o de inhibidores de proteasa (20,09%); durante el periodo en que fueron vacunados, 66 pacientes (29,46%) recibieron profilaxis para infecciones oportunistas, siendo más frecuente en RCPR respecto a la CLS (34,57% vs 16,13%), y Trimetroprim sulfametoxazol el medicamento usado con mayor frecuencia (24,11%). Se documentó que el 40,18% de los individuos presentaron alguna coinfección, siendo la sífilis la más frecuente (18,30%). El 21,88% de los individuos presentaban alguna enfermedad crónica no transmisible, con una mayor frecuencia en la CLS (33,87% vs 17,28%), la hipertensión arterial fue la condición más prevalente (9,82%); el 29,91% reportaron algún grado de consumo de alcohol, en especial el consumo social (<3 veces al mes) (21,43%); el 20,54% eran fumadores activos al momento de la valoración, y el 18,75% consumían al menos una sustancia psicoactiva, con el consumo de marihuana como el más frecuente (14,29%).
La valoración antropométrica y de función renal fueron tomadas de los datos obtenidos en la fecha de inicio del esquema de vacunación, la mediana de peso fue de 65Kg (RIC= 57,5-67,8), con una talla promedio de 167,02 cm (DE ± 9,00), categorizando a la mayoría de los individuos con un peso adecuado para su talla (57,14%), mientras el 35,72% de personas se encontraban en rango de sobrepeso u obesidad. El promedio de creatinina fue de 0,86 mg/dl (DE ± 0,19) y la tasa de filtración glomerular calculada por CKD-Epi fue de 103 ml/min/1,73m^2(100 – 107). (Tabla 4).

En cuanto a las características asociadas a la vacunación, la mediana de títulos de anticuerpos iniciales fue de 0,6mUI/ml (RIC= 0-2), y el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de VIH y el inicio del esquema de vacunación tuvo una mediana de 390 días (RIC=160-955), siendo más largo en la CLS. El 91,97% recibió la dosis recomendada de 20µg, 18 individuos (8,04%) recibieron una sola dosis de vacunación, y 164 individuos (73,21%) cumplieron con un esquema de 3 dosis, de los cuales el 52% lo completó en los tiempos sugeridos 0, 1 y 6 meses siendo mucho mayor el cumplimiento en la CLS (91,94%) que en RCPR (30,86%). La mediana de días entre la última dosis administrada y la toma de anticuerpos fue de 224 días (126 – 405) y de estos el 53,57% tuvieron la toma de los anticuerpos antes de 200 días. Adicionalmente, se encontró que el 18,47% de las personas habían recibido al menos una dosis de vacunación contra el VHB durante la adultez antes del ingreso a la IPS, entre los individuos que recibieron 40 µg (n=20) el 85% (n=17) habían recibido vacunación previamente y el 90% de ellos recibieron el esquema completo de 3 dosis. El 69,2% de las personas recibieron vacunación concomitante, siendo la vacuna contra la influenza la más frecuentemente coadministrada (52,23%), (Tabla 5)

Análisis bivariado

En el análisis de los factores sociodemográficos, la mediana de edad fue estadísticamente significativa mayor en los individuos que presentaron ausencia de seroconversión (36,8 años RIC [30,1 – 48]) en comparación con los pacientes con títulos de anticuerpos >10MUI/L (32,8 años [25,6 - 45,5], *p= 0,023),* las demás variables sociodemográficas no presentaron asociaciones estadísticamente significativas. (Tabla 6)

Tabla 4. Análisis descriptivo de las características clínicas y antecedentes por institución

Caracteristicas clínicas		Total N=224 (%)	CLS n=62 (%)	RCPR n=162 (%)
CD4 prevacunación, Me(RIQ)		360 (261-581)	407 (314-619)	339 (223 - 576)
CD4 control Ac, Me(RIQ)		456 (314-651)	443 (322 - 665)	458,5 (314 - 643)
Cv prevacunación, Me(RIQ)		40 (0-3115)	0 (0 - 40)	135,5 (40 - 7977)
Cv control Ac, Me(RIQ)		40 (0-40)	0 (0 - 0)	40 (20 -40)
Clasificacion CDC(2014)				
	I	52 (23,21)	6(9,68)	46(28,40)
	II	92 (41,07)	25(40,32)	67(41,36)
	III	80 (35,71)	31(50)	49(30,25)
TARV durante seguimiento				
Por grupo farmacológico	Inhibidor NTR	220 (98,21)	60 (96,67)	160 (98,77)
	Ihnibidor No NTR	153 (68,30)	45 (72,58)	108 (66,67)
	Inhibidor de integrasa	24 (10,71)	8 (12,90)	16 (9,88)
	Inhibidor de proteasa	47 (20,98)	7 (11,29)	40 (24,69)
	No TARV	2 (0,89)	2 (3,23)	0
Esquema TARV	Inh NTR/ Inh No Nuc	153 (68,30)	45(72,58)	108 (66,67)
	Inh NTR/ Inh integrasa	22 (9,83)	8 (12,90)	14 (8,64)
	Inh NTR/ Inh proteasa	45 (20,09)	7 (11,29)	38 (23,46)
	Inh integrasa/ Inh proteasa	2 (0,89)	0	2 (1,23)
	No TARV	2 (0,89)	2 (3,23)	0
Coinfecciones				
General	Si	90 (40,18)	22 (35,48)	68 (41,98)
	No	134 (59,82)	40 (64,52)	94 (58,02)
Especifico				
	Tuberculosis	13 (5,80)	3 (4,84)	10 (6,17)
	Sifilis	41 (18,30)	12 (19,35)	29 (17,90)
	Hepatitis C	0	0	0
	Micosis	12 (5,36)	2 (3,23)	10 (6,17)
	Otras	37 (16,52)	7 (11,29)	30 (18,52)
Profilaxis antibiotica				
General	Si	66 (29,46)	10 (16,13)	56 (34,57)
	No	158 (70,54)	52 (83,87)	106 (65,43)
Específico	TMP/Sx	54 (24,11)	7 (11,29)	47 (29,01)
	Fluconazol	28 (12,50)	2 (3,23)	26 (16,05)
	Azitromicina	4 (1,74)	0	4 (2,47)
	Isoniazida	9 (4,91)	2 (3,23)	7 (4,32)
	Otros	2 (0,89)	1 (1,61)	1 (0,62)
Consumo de alcohol				
General	No consume	153 (68,30)	50 (80,65)	103 (63,58)
	Consumo de alcohol	67 (29,91)	12 (19,35)	55 (33,95)
	Sin dato	4 (1,79)	0	4 (2,47)
Especifico	Bebedor ocasional (< 3 veces/me	48 (21,43)	6 (9,68)	42 (25,93)
	Bebedor frecuente (1 -3 veces/se	17 (7,59)	6 (9,68)	11 (6,79)
	Bebedor regular (>4 veces/semar	2 (0,89)	0	2 (1,23)
Tabaquismo				
General	No	176 (78,57)	49 (79,03)	127 (78,40)
	Si	46 (20,54)	13 (20,97)	33 (20,37)
	Sin dato	2 (0,89)	0	2 (1,23)
Especifico	Ocasional (hasta 5 pqt/año)	21 (9,38)	6 (9,68)	15 (9,26)
	Moderado (De 6 – 15 pqt/año)	21 (9,38)	5 (8,06)	16 (9,88)
	Pesado >16 Pqt/año	4 (1,79)	2 (3,23)	2 (1,23)
Uso de SPA				
General	No	182 (81,25)	47 (75,81)	135 (83,33)
	Si	42 (18,75)	15 (24,19)	27 (16,67)
Especificos	Marihuana	32 (14,29)	11 (17,74)	21 (12,96)
	Simpaticomiméticos	20 (8,93)	7 (11,29)	13 (8,02)
	Opioides	3 (1,34)	2 (3,23)	1 (0,62)
	Benzodiacepinas	2 (0,89)	1 (1,61)	1 (0,62)
	Otros	2 (0,89)	2 (3,23)	0

Tabla 4. Continuación

Peso (Kg), Me(RIQ)		65 (57,5-67,8)	64,4 (55,8-75)	65 (58,5 - 76)
Talla(cm), $\bar{X}$(DE)		167,02 (± 9,00)	166,37 (± 9,46)	168 (± 8,83)
IMC, Me(RIQ)		23 (21-26)	23 (20-25)	23 (21-27)
Categoria de peso				
	Bajo peso (<18,5)	16 (7,14)	5 (8,06)	11 (6,79)
	Peso normal (18.5-24,9)	128 (57,14)	39 (62,90)	89 (54,94)
	Sobrepeso (25-29.9)	57 (25,45)	14 (22,58)	43 (26,54)
	Obesidad grado I (30 – 34.9)	19 (8,48)	3 (4,84)	16 (9,88)
	Obesidad grado II (35- 39.9)	4 (1,79)	1 (1,61)	3 (1,85)
	Obesidad grado III (>40)	0	0	0
Comorbilidades				
General	No	175 (78,13)	41 (66,13)	134(82,72)
	Si	49 (21,88)	21 (33,87)	28 (17,28)
Especificas	HTA	22 (9,82)	11(17,74)	11 (6,79)
	DM	3 (1,34)	2 (3,23)	1 (0,62)
	Hipotiroidismo	9 (4,02)	4 (6,45)	5 (3,09)
	Enfermedad cardiovascular (ACV,	4 (1,79)	3 (4,84)	1 (0,62)
	Enfermedades pulmonares (EPO(	7 (3,13)	2 (3,23)	5 (3,09)
	Autoinmunidad	2 (0,89)	1 (1,61)	1 (0,62)
	Falla cardiaca	2 (0,89)	2 (3,23)	0
	Neoplasias	10 (4,46)	3 (4,84)	7 (4,32)
Creatinina(mg/dl), $\bar{X}$(DE)			0,86 (± 0,20)	0,95 (± 0,19)
TFG			107 (89-120)	100 (85-115)

Tabla 5. Análisis descriptivo de las características asociadas a la vacunación por institución

Caracteristicas asociadas a la vacunacion		Total N=224 (%)	CLS n=62 (%)	RCPR n= 162 (%)
AcAgSHB iniciales (mUI/ml), Me(RIQ)		0,6 (0-2)	1,94 (0,53 - 2)	0,225 (0 - 2,5)
AcAgSHB post vacunación(mUI/ml), Me(RIQ)		27,39 (2,5 - 288)	38,58 (2 - 323)	27,06 (2,5 - 268)
Tiempo entre Dx y vacunación(d), Me(RIQ)		390 (160-955)	838,5 (453 - 1180)	253 (134-713)
Numero de dosis recibidas de vacuna	Uno	18 (8,04)	0	18 (11,11)
	Dos	42 (18,75)	2 (3,23)	40 (24,69)
	Tres	164 (73,21)	60 (96,77)	104 (64,20)
Dosis recibida				
	20 µg	204 (91,97)	46 (74,19)	158 (97,53)
	40 µg	20 (8,93)	16 (25,81)	4 (2,47)
Tiempo entre D1 y D2 (d), Me(RIQ)		33,5 (30-58)	30 (28-37)	39 (31-74,5)
Tiempo entre D2 y D3 (d), Me(RIQ)		154 (146-184,5)	152,5 (147 - 156)	165 (132 - 201,5)
Esquema en tiempos sugeridos				
	No	117 (52,23)	5 (8,06)	112 (69,14)
	Si	107 (47,77)	57 (91,94)	50 (30,86)
Tiempo entre ultima dosis y Ac de control (d), Me(RIQ)		224 (126-405)	153 (84 - 217)	279,5 (157 - 480)
Tiempo ultima dosis y Ac de control (d) >200 (dias)				
	No	104 (46,43)	44 (70,97)	60 (37,04)
	Si	120 (53,57)	18 (29,03)	102 (62,96)
Vacunación previa				
	No	181 (81,53)	37 (61,67)	144 (88,89)
	Si	41 (18,47)	23 (38,33)	18 (11,11)
Administración de vacunas concomitante				
General	No	69 (30,80)	32 (51,61)	37 (22,84)
	Si	155 (69,20)	30 (48,39)	125 (77,16)
Especifica	Influenza	117 (52,23)	14 (22,58)	103 (63,58)
	Neumococo 13	80 (35,71)	16 (25,81)	64 (39,51)
	Neumococo 23	57 (25,45)	5 (8,06)	52 (32,10)
	VHA	2 (0,89)	2 (3,23)	0
	Covid-19	1 (0,45)	0	1(0,62)

En cuanto a las características clínicas, como se ha descrito en la literatura previamente, el recuento bajo de linfocitos T CD4+, tanto al momento de la vacunación como previo a la toma de anticuerpos, se asoció estadísticamente con la ausencia de seroconversión, en especial el conteo postvacunación, encontrándose que individuos con un valor de linfocitos T CD4+ menores o iguales a 200 células presentaron 2,3 veces el riesgo de seronegatividad tras la vacunación en comparación con las personas con un recuento alto (IC95% 1,76 – 3,05, p= 0,0001). La obesidad, definida como un índice de masa corporal ≥30, presentó una mayor incidencia de seronegatividad tras la vacunación (RR=1,73 (1,21 - 2,51), p=0,012). El uso de quimioprofilaxis para patógenos oportunistas se asoció con un riesgo incrementado 1,6 veces el de la población no expuesta (IC95% 1,19 - 2,22, p= 0,03). Por otro lado, la carga viral ni el uso de terapia antirretroviral estuvieron asociados con la ausencia de seroconversión. (Tabla 7)

Tabla 6. Análisis bivariado entre exposiciones sociodemográficas y ausencia de seroconversión

Caracteristicas sociodemograficas	Ausencia de seroconversion				Valor de p
	Si (Ac<10mUI/ml) n=89 (%)	No (Ac>10mUI/ml) n= 135 (%)	RR IC95%	IC 95%	
Edad (años), Me (RIQ)	36,8 (30,1 - 48)	32,8 (25,6 - 45,5)			0,023
Edad Categorizada					
Adulto joven/Medio (≤44 años)	58 (36,94)	99 (63,06)	.	.	0,192
Adulto maduro/Mayor (≥45 años)	31 (46,27)	36 (53,73)	1,25	(0,90 -1,74)	
Sexo					
Femenino	23 (34,33)	44 (65,67)	.		0,28
Masculino	66 (42,04)	91 (57,96)	1,22	(0,84 -1,79)	
Orientacion sexual (n=215)					
Heterosexual	53 (42,74)	71 (57,26)	.		
Homosexual	28 (35,00)	52 (65,00)	0,82	(0,57 - 1,17)	0,27
Transexual/Bisexual	4 (36,36)	7 (63,64)	0,85	(0,38 - 1,91)	0,68
Escolaridad (n=182)					
Ninguna/Primaria	22 (44,00)	28 (56,00)	.		
Secundaria	32 (40,00)	48 (60,00)	0,91	(0,60 - 1,37)	0,65
Tecnico/Profesional	15 (28,85)	37 (71,15)	0,66	(0,39 - 1,11)	0,11
Estado Civil (n=218)					
Soltero	42 (36,21)	74 (63,79)	.		
Casado/Union libre	30 (42,86)	40 (57,14)	1,18	(0,82 - 1,70)	0,36
Separado/Viudo	15 (46,88)	17 (53,13)	1,29	(0,83 - 2,01)	0,27
Estrato (n=137)					
Uno/Dos	35 (38,46)	56 (61,54)	.		0,674
Tres/Cuatro/Cinco	16 (34,78)	30 (65,22)	0,9	(0,56 - 1,45)	
Zona (n=221)					
Urbana	85 (40,09)	127 (59,91	.		0,488
Rural	2 (22,22)	7 (77,78)	0,55	(0,16 - 1,90)	
Procedencia (n=220)					
Cali	70 (40,70)	102 (59,30)	.		0,508
Otros Municipios	17 (35,42)	31 (65,58)	0,87	(0,57 - 1,32)	
Raza (n=192)					
Blanco/mestizo	61 (42,07)	84 (57,93)	.		0,474
Afrocolombiano	17 (36,17)	30 (63,83)	0,86	(0,56 - 1,31)	
Aseguramiento (n=223)					
Contributivo	15 (41,67)	21 (58,33)	.		0,768
Subsiado	73 (39,04)	114 (60,96)	0,94	(0,61 - 1,43)	

Para las características asociadas a la vacunación se confirmó la asociación con el número de dosis recibidas, siendo la administración de 3 dosis la que se asoció estadísticamente con una disminución de la incidencia de seronegatividad tras la vacunación (RR= 0,54 IC95% 0,37 – 0,79 p=0,011). No se observó asociación de los tiempos de administración entre las dosis, pero si en el momento de la evaluación de anticuerpos de control, denotándose que mientras más tardía fuera de medición de

anticuerpos de control post vacunales, mayor probabilidad de encontrarlos negativos (p=0,01). (Tabla 8)

Tabla 7. Análisis bivariado entre exposiciones clínicas y ausencia de seroconversión

Caracteristicas clínicas	Ausencia de seroconversion Si (Ac<10mUI/ml) n=89 %	No (Ac>10mUI/ml) n= 135 %	RR	IC 95%	Valor de p
CD4 prevacunación, Me (RIQ)	314 (200-501)	401 (303-631)			0,0007
>200 células	67 (35,45)	122 (64,55)			
≤200 células	22 (62,86)	13 (37,14)	1,77	(1,29 – 2,43)	0,002
CD4 post-vacunación, Me (RIQ)	363 (244-566)	511 (365-720)			0,0002
>200 células	74 (35,92)	132 (64,08)			
≤200 células	15 (83,33)	3 (2,22)	2,31	(1,76 – 3,05)	0,0001
Delta CD4, Me (RIQ)	58 (-10 - 135)	90 (-8 - 191)			0,1266
Carga viral prevacunación, Me (RIQ)	57 (40-2074)	40 (0-3351)			0,2992
CV post vacunación, Me (RIQ)	40 (0-41)	36 (0-40)			0,0665
Estadio CDC(2014)					
1	19 (36,53)	33 (63,46)	.		
2	33 (35,87)	59 (64,13)	0,98	(0,63 - 1,54)	0,93
3	37 (46,25)	43 (53,75)	1,27	(0,82 - 1,94)	0,27
TARV durante seguimiento					
Por grupo farmacológico					
Inhibidor NTR					
No	0 (0)	4 (100)			
Si	89 (40,45)	131 (59,55)			0,101
Ihnibidor No NTR					
No	30 (42,25)	131 (57,75)			
Si	59 (38,56)	94 (61,44)	0,91	(0,65 - 1,27)	0,599
Inhibidor de integrasa					
No	77 (38,50)	123 (61,50)			
Si	12 (50,00)	12 (50,00	1,30	(0,84 - 2,01)	0,277
Inhibidor de proteasa					
No	71 (40,11)	106 (59,89)			
Si	18 (38,30)	29 (61,70)	0,95	(0,64 - 1,43)	0,821
No TARV					
No	89 (40,09)	133 (59,91)			
Si	0 (0)	2 (100)	.	.	0,249
Esquema TARV (n=222)					
Inh NTR/ Inh No Nuc	59 (38,56)	94 (61,44)	.		
Inh NTR/ Inh proteasa	18 (40,00)	27 (60,00)	1,03	(0,69 - 1,56)	0,861
Comb. con inh integrasa	12 (50,00)	12 (50,00)	1,29	(0,82 - 2,02)	0,288
Profilaxis antibiotica					
No	53 (33,54)	105 (66,46)	.		0,03
Si	36 (54,55)	30 (45,45)	1,62	(1,19 - 2,22)	
Por farmaco usado					
Tmp/Sx					
No	58 (34,12)	112 (65,88)			
Si	31 (57,41)	23 (42,59)	1,68	(1,23 - 2,29)	0,002
Fluconazol					
No	70 (35,71)	126 (64,29)			
Si	19 (67,86)	9 (32,14)	1,9	(1,38 - 2,61)	0,001
Otros					
No	83 (39,71)	126 (60,29)			
Si	6 (40,00)	9 (60,00)	1,01	(0,53 - 1,91)	0,982

Coinfecciones					
No	48 (35,82)	86 (64,18)	.		0,144
Si	41 (45,56)	49 (54,44)	1,27	(0,92 - 1,75)	
Especifico					
Tuberculosis					
No	85 (40,28)	126 (59,72)			
Si	4 (30,77)	9 (69,23)	0,76	(0,33 - 1,75)	0,496
Sifilis					
No	73 (39,89)	110 (60,11)			
Si	16 (39,02)	25 (60,98)	0,98	(0,64 - 1,49)	0,918
Micosis					
No	80 (37,74)	132 (62,26)			
Si	9 (75,00)	3 (25,00)	1,98	(1,37 - 2,87)	0,014
Otras					
No	70 (37,43)	117 (62,57)			
Si	19 (51,35)	18 (48,65)	1,37	(0,95 - 1,97)	0,114
Comorbilidades					
No	65 (37,14)	110 (62,86)	.		0,134
Si	24 (48,98)	25 (51,02)	1,31	(0,93 - 1,86)	
Consumo de alcohol (n=220)					
No	60 (39,22)	93 (60,78)	.		0,88
Si	27 (40,30)	40 (59,70)	1,02	(0,72 - 1,46)	
Tabaquismo (n=222)					
No	67 (38,07)	109 (61,93)	.		0,349
Si	21 (45,65)	25 (54,65)	1,19	(0,83 - 1,73)	
Uso de SPA					
No	71 (39,01)	111 (60,99)	.		0,646
Si	18 (42,86)	24 (57,14)	1,09	(0,74 - 1,63)	
Peso(Kg), Me (RIQ)	69 (59,5-79,5)	64 (56-74,5)			0.0211
Talla(Cm), M(SD)	167,41 (± 8,50)	166,77 (± 9,33)			0.6037
IMC, Me (RIQ)	23 (21-27)	23 (20-25)			0.1582
Categoria peso					
IMC ≤24,9	54 (37,50)	90 (62,50)	.		
IMC 25 -29,9	20 (35,09)	37 (64,91)	0,94	(0,62 - 1,41)	0,749
IMC ≥30	15 (65,22)	8 (34,78)	1,73	(1,21 - 2,51)	0,012
Creatinina(mg/dl), M(SD)	0,91 (± 0,20)	0,93 (± 0,19)			0.4370
TFG, Me (RIQ)	104 (84-118)	103 (87-118)			0.9933

Análisis múltiple

Como factores independientes asociados con la ausencia de seroconversión se encontró la edad, el IMC y la interacción entre sexo y tabaquismo. Por el contrario, fueron protectores, el número de dosis, el recuento de CD4 y los títulos de anticuerpos al ingreso. Se observó que los individuos con índice de masa corporal ≥30 presentan más de 5 veces la oportunidad de ausencia de seroconversión al compararse con los individuos con un IMC <25; adicionalmente, por cada año de incremento en la edad, la oportunidad de ausencia de seroconversión aumenta en un 3,2%. El tabaquismo fue factor que incrementó la ausencia de seroconversión particularmente para el sexo femenino, en quienes se encontró un incremento de más de 6 veces la oportunidad de ausencia de seroconversión en comparación con las mujeres que no fuman, destacando también que el sexo masculino en ausencia de tabaquismo fue un factor de riesgo para ausencia de seroconversión. Por el contrario, las personas que recibieron dos y tres dosis presentaron un menor riesgo de ausencia de seroconversión. Específicamente, los que recibieron dos dosis presentaron un riesgo 0,242 veces menor (p = 0,035), y los que recibieron tres dosis tuvieron un riesgo 0,202 veces menor (p = 0,008). Los participantes con un recuento de linfocitos TCD4+ inferior o igual a 200 células presentaron un riesgo 7,83 veces mayor de ausencia de seroconversión en comparación con aquellos con un recuento de CD4 igual o inferior a 200 (p = 0,003). No se encontró una asociación significativa entre los títulos de anticuerpo al ingreso y la seroconversión. Sin embargo, hubo una tendencia hacia una menor seroconversión a medida que los títulos de anticuerpo al ingreso disminuían (p = 0,075).

Tabla 8. Análisis bivariado entre las características asociadas a la vacunación y ausencia de seroconversión

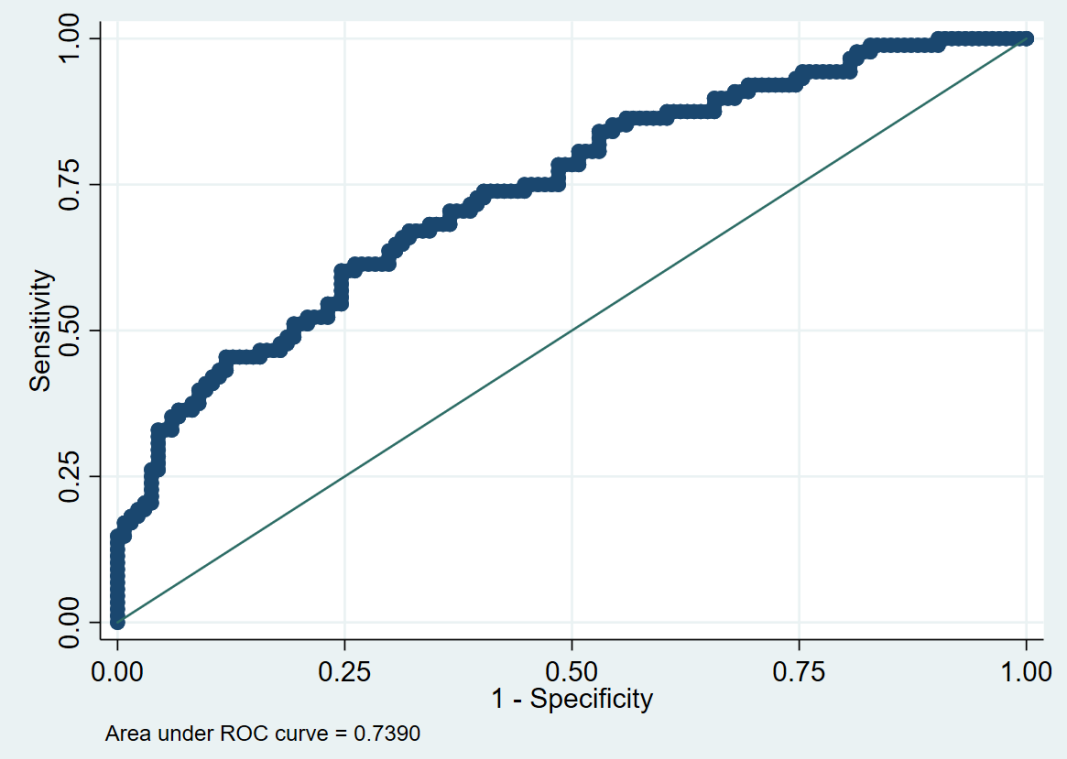
Caracteristicas asociadas a la vacuna	Ausencia de seroconversion Si (Ac<10mUI/ml) n=89 %	No (Ac>10mUI/ml) n= 135 %	RR	IC 95%	Valor de p
AcAgSHB iniciales (mUI/ml), Me(RIQ)	0,4 (0 – 2)	0,7 (0 -2,04)			0,219
Tiempo entre Dx y vacunación(d), Me(RIQ)	3,85 (161 – 9,82)	391 (160 – 915)			0,71
Numero de dosis recibidas			.		
Uno	12 (66,67)	6 (33,33)	.		
Dos	18 (42,86)	24 (57,14)	0,64	(0,39 - 1,04)	0,09
Tres	59 (35,98)	105 (64,02)	0,54	(0,37 - 0,79)	0,011
Dosis recibida					
20 µg	83 (40,69)	121 (51,31)	.		
40 µg	6 (30.00)	14 (70,00)	0,74	(0,37 – 1,47)	0,351
Tiempo entre D1 y D2 (d), Me(RIQ) (n=206)	32,5 (30 – 51,5)	34,5 (30 – 60)			0,619
Tiempo entre D2 y D3 (d), Me(RIQ) (n=164)	154 (146 – 181)	154 (144 – 186)			0,700
Esquema en tiempos sugeridos					
No	49 (41,88)	68 (58,12)	.		
Si	40 (37,38)	67 (62,62)	0,89	(0,64 – 1,23)	0,492
Tiempo entre ultima dosis y Ac de control (d), Me	261 (161 – 455)	196 (106 – 373)			0,01
Tiempo entre tercera dosis y Ac de control >200 (dias) (n=164)					
No	29 (32,22)	61 (67,78)	.		
Si	30 (40,54)	44 (59,46)	1,26	(0,84 - 1,89)	0,269
Tiempo ultima dosis y Ac de control (d) >200 dias					
No	34 (32,69)	70 (67,31)	.		
Si	55 (45,83)	65 (54,17)	1,4	(1,00 - 1,96)	0,045
Vacunación previa					
No	74 (40,66)	108 (59,34)	.		
Si	15 (35,71)	27 (64,29)	0,89	(0,56 – 1,36)	0,555
Administración de vacunas concomitante					
No	27 (39,13)	42 (60,87)	.		
Si	62 (40,00)	93 (60,00)	1,02	(0,72 - 1,45)	0,923

Tabla 9. Análisis múltiple

Variable	OR ajustado	IC 95%	Valor p
Edad	1,032	(1,001 - 1,053)	0,012
Categoría de peso			
IMC < 25	.		
IMC 25 - 29	1,030	(0,508 - 2,087)	0,935
IMC > 30	5,153	(1,886 - 14,073)	0,001
CD4 Pre-toma de anticuerpos			
>200	.		
≤200	7,83	(2,05 – 29,85)	0,003
Número de dosis			
1	.		
2	0,242	(0,065 - 0,903)	0,035
3	0,202	(0,064 - 0,659)	0,008
Tabaquismo / Sexo			
No tabaquismo / Femenino	.		
No tabaquismo / Masculino	2,604	(1,198 - 5,660)	0,016
Tabaquismo / Femenino	6,813	(1,067 - 80,922)	0,014
Tabaquismo / Masculino	2,375	(0,908 - 6,209)	0,078
Títulos de anticuerpo al ingreso	0,852	(0,694 - 1,045)	0,075

El modelo presentó un pseudo R2 de McFadden con un valor de 0,1496, y ajustó bien de acuerdo con la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (p= 0.3506). La capacidad de discriminación del modelo logístico por curva ROC fue de 0,7469, por lo que la discriminación se considera aceptable.

Figura 5.. Capacidad de discriminación del modelo logístico por curva ROC



Discusión

Hallazgos principales

El presente trabajo de investigación evaluó la prevalencia de población susceptible a la infección por VHB, la incidencia de ausencia de seroconversión tras la vacunación y los factores asociados a esta en los individuos VIH positivos que ingresan a control periódico de su patología en dos instituciones de salud especializadas de la ciudad de Cali. Los resultados muestran una alta susceptibilidad a la infección por VHB en esta población, una relativa baja respuesta a la vacunación y que la edad avanzada, el conteo de linfocitos TCD4 <200 células, la obesidad y el tabaquismo en el sexo femenino se asocian con la ausencia de seroconversión mientras que un esquema de vacunación completo se asocia a una adecuada formación de anticuerpos protectores.

La prevalencia de individuos sin niveles considerados protectores de Anti-HBs fue del 73,78% (IC95%: 73,41 – 74,17) que se encuentra entre el 53% reportado en Brasil (29,48) y el 85,22% en Chile(30). La variación en la prevalencia entre los estudios puede verse influenciada por que la mediana de edad en la población de Cali es menor a la reportada en las demás regiones por lo que

podría impactar la inmunidad residual de la vacunación en la infancia, sumado a la diferencia en los diseños de investigación, y en Chile, en particular, por las diferencias en el menor acceso a la vacunación en el sistema de salud público comparado con el privado, explicando una menor proporción de individuos susceptibles a la infección por el VHB en el sistema de salud privado, mientras que en Colombia los programas de vacunación se crean en el marco de un plan de beneficios en salud unificado e intentan garantizar una cobertura universal. En la publicación de la cuenta de alto costo sobre la situación de la población VIH en Colombia 2022 indican que el 13,36% de los reportados no fueron tamizados ya que presentaban "títulos de anticuerpos protectores" contra el virus de la hepatitis B (>100 mU/ml), el 64,24% fueron tamizados para hepatitis B y encontrados negativos y posiblemente susceptibles a la infección, estando el porcentaje restante reportado con infección crónica o con tamizaje positivo para VHB(50), resaltando que estos datos provienen de fuentes secundarias, y son derivados de los lineamientos de tamización para infección por VHB planteados por las guías de práctica clínica colombiana(68)Cabe destacar adicionalmente que este dato es obtenido de la población prevalente en los programas de atención en los que se esperaría una cobertura vacunal mayor.

La incidencia de ausencia de seroconversión tras la vacunación en este estudio fue de 39,73% (IC95%: 39,52- 39,95), que es similar al 40,12% reportado en Brasil (48), muy cercano al valor esperado del 35% después de 3 dosis intramusculares de 20 µg de vacuna contra el VHB según un ensayo clínico multicéntrico en Francia (16) e inferior al 52,8% observado en Estados Unidos (10) Las diferencias en las frecuencias observadas de ausencia de seroconversión son atribuibles, inicialmente a la edad de la población a estudio, ya que al ser más jóvenes tienen menor impacto de la senescencia inmune, a los esquemas de vacunación y al momento en que se realiza el control de los anticuerpos postvacunales; un ejemplo es Brasil, donde el esquema recomendado por el Ministerio de Salud para la población VIH+ es de 4 dosis dobles (40µg) y se reportó una ausencia de respuesta del 9%(11) y del 19,90%,(53) esto debido a una aparente mejor adherencia tanto al número de dosis como a la toma temprana controlada de los anticuerpos de control en aproximadamente 60 días postvacunacion , mientras que para la cohorte en Cali, el 73% de los individuos recibieron 3 dosis estándar de 20 µg y la mediana de toma de anticuerpos fue de 224 días, un periodo mayor que el sugerido para el control en los lineamientos internacionales.

A mayor edad se incrementa el riesgo de la ausencia de seroconversión. Como se mencionó previamente, en la población estudiada la mediana de edad fue menor que la descrita para otras publicaciones (11,16,48,53). Para Latinoamérica, los estudios realizados en Brasil no encontraron ninguna relación entre la edad y la formación de anticuerpos protectores y esta diferencia con los resultados presentados podría ser explicada nuevamente por sus políticas vacunales como demostraron los datos de Launay y colaboradores (16), quienes describieron que la edad fue un factor asociado con la respuesta vacunal solo para el brazo de paciente con dosis estándar en donde, los grupos etarios mayores a 42 años presentaron disminución en la seroconversión, mientras que para los individuos tratados con cuatro dosis dobles no se encontró asociación; por otro lado, al comparar los resultados obtenidos en el estudio de Aguilar-Urbina y colaboradores en Perú(12), donde se administra un esquema de vacunación similar al aplicado en Cali los hallazgos fueron similares.

Con respecto a los factores clínicos, el 41,07% de los individuos se encontraron en estadio 2 de la CDC 2014, un resultado comparable a lo descrito en los datos nacionales(49,50), sin encontrarse

una asociación entre el estadio y la ausencia de seroconversión al igual que se ha reportado en toda la literatura disponible, esto probablemente soportado en que la respuesta vacunal no se ve afectada tanto por el nadir inmunológico del paciente como por el estado inmune al momento de la vacunación(69). En este aspecto, el recuento bajo de linfocitos TCD4+ se ha presentado como un factor frecuentemente asociado a la ausencia de seroconversión en los estudios revisados (12,13,16,70,71), destacando que hay una discordancia importante en los criterios usados para el análisis y evaluación de esta variable (por ejemplo, puntos de corte <500, <350, <200 cel/mm3) (13), e incluso en varios casos la exclusión de individuos con CD4<200 células (53) , lo que explica la heterogeneidad en encontrar la asociación con el desenlace. Por el contrario, y si bien la supresión de la carga viral para VIH ha sido reportada en múltiples estudios como una de las variables asociadas con mejoría en la respuesta a la vacunación(11,21,58,71,72) en el trabajo presentado hasta 79,46% de los individuos tuvieron carga viral indetectable (<40 copias) durante el seguimiento sin encontrarse asociaciones significativas de la carga viral con ausencia de seroconversión. Cabe destacar que la mayoría de los estudios citados son de hace más de 10 años y en la actualidad es notorio que la cobertura de terapia antirretroviral y la tolerabilidad de los medicamentos ha mejorado lográndose una mayor adherencia a los tratamientos con un consecuente mejor control virológico, lo que podría explicar la falta de asociación en la descripciones más recientes. En el 2014, un estudio realizado en los Estados Unidos comparando la respuesta a la vacuna contra la hepatitis B en individuos VIH+ controladores elite vs no controladores con y sin terapia antirretroviral demostró que las personas VIH+ controladores elite o no controladoras, pero con terapia antirretroviral altamente efectiva tenían una incidencia de seroconversión similar y significativamente mayor a la de los individuos sin terapia antirretroviral(20), estos últimos a su vez presentaban un conteo de CD4 más bajos y una carga viral más alta que los del grupo comparador. En la presente cohorte, el 99,11% de las personas se encontraban en tratamiento con terapia antirretroviral, y no se encontró asociación de ninguno de los grupos farmacológicos con la ausencia de seroconversión.

Se encontró que los individuos con un IMC superior a 30 tenían más de 5 veces la probabilidad de no experimentar seroconversión en comparación con aquellos con un IMC menor a 24 (OR 5,153 IC95%: 1,886 - 14,073, p=0,001). Estos resultados difirieron de otros estudios que evaluaron el peso y el IMC. Por ejemplo, en el estudio realizado por Potsch, a pesar de contar con un porcentaje importante de pacientes obesos, no encontró una asociación significativa al categorizar el IMC en grupos, posiblemente debido a la categorización utilizada (<25 kg/m2)(11), dado que, por ejemplo, en el caso de la cohorte presentada, el sobrepeso definido como un IMC entre 25 – 29 kg/m^2 no tuvo un impacto significativo (OR=1,030, IC95% 0,508 - 2,087 P=0,935). Por otro lado, en un estudio donde se evaluó el IMC como una variable continua se observó asociación entre un IMC bajo y mejores tasas de seroconversión(16). Estos hallazgos sugieren que la obesidad es un factor modificable que podría influir en las tasas de seroconversión en la población con VIH.

En relación al tabaquismo, en la revisión de la literatura, existen fundamentos teóricos previos que respaldan la asociación entre el hábito de fumar y la ausencia de seroconversión en pacientes con VIH, y se ha observado que el tabaquismo modifica los niveles de receptor de factor de necrosis tumoral soluble, el cual se ha identificado como un indicador predictivo para la respuesta a la vacuna de VHB (18). El estudio de Potsch y colaboradores registró un 18% de tabaquismo, pero no se encontró una asociación significativa con la ausencia de seroconversión(11) . Por otro lado, los datos

de Launay en Francia con un 36% de tabaquismo, describió mejores tasas de seroconversión en los pacientes no fumadores en comparación con los fumadores (16) y varias revisiones han destacado el rol de fumar como un modificador de la respuesta vacunal (7–9,54). En esta cohorte, el tabaquismo mostró una interacción significativa con el sexo femenino y se identificó como un factor importante asociado a la ausencia de seroconversión en el análisis multivariado con un OR estimado en 6,813 (IC95%: 1,067 - 80,922, p=0,014). Sin embargo, es importante tener en cuenta que el número de mujeres fumadoras en el estudio fue pequeño, con tan solo 6 personas, lo que genera preocupación acerca de la existencia de sesgo de datos escasos (sparse data bias)(73), que podría estar generando una sobreestimación del OR descrito en el análisis multivariado. Por lo tanto, se requiere la realización de más estudios con un diseño adecuado que permita evaluar esta interacción y confirmar los resultados obtenidos.

El esquema completo de vacunación de 3 dosis fue administrado al 73,2% de los participantes, una proporción mayor en comparación con otros estudios (20,47), destacando que una parte de los trabajos observacionales solo evaluaron a pacientes con una serie completa de vacunas (10,12,53,70) lo que le da al presente trabajo una visión de la práctica clínica real, en la que se puede observar el impacto positivo de la cantidad adecuada de dosis en la protección contra la ausencia de seroconversión, disminuyéndose hasta 5 veces la oportunidad anti-HBs negativo post vacunación en los individuos con 3 dosis en comparación con los que reciben solo una. Adicionalmente, en todos los pacientes que recibieron el esquema completo de vacunación, se evaluó la adherencia a la administración de las dosis de acuerdo con los tiempos recomendados (0, 1, 6 meses) encontrando que poco más 65% de las personas cumplieron con la administración en los tiempos establecidos. Sin embargo, esta adherencia no mostró ninguna asociación significativa con el desarrollo de anticuerpos protectores, algunos datos de estudios adicionales en población sana han demostrado que los tiempos entre la primera y segunda vacuna pueden ser tan largos como 10 meses sin implicar cambios significativos en las tasas de seroproteccion, y que los tiempos entre la segunda y tercera dosis tan largos como 11 meses tampoco generan cambios significativos en la respuesta vacunal(17,74,75), por lo que queda implícito que la administración de la vacuna contra la hepatitis B deja cierto espacio para la flexibilidad, dejando en consideración que la estricta adherencia a los tiempos de administración no parece ser un factor determinante en la respuesta de seroconversión en esta población y podría facilitar la administración de los esquemas de 3 dosis.

Otros hallazgos

La distribución entre hombres y mujeres difiere de la descrita en otros estudios latinoamericanos, donde la proporción era cercana al 50% (11,47,48,53), a excepción de datos de Chile donde más de 90% eran hombres (30), y en los cuales no se encontró impacto de esta variable con la inmunogenicidad; contrariamente Launay y colaboradores describieron una asociación positiva entre el sexo femenino y una mejor respuesta vacunal (OR 2,03 IC95% 1,11 – 3,73)(16). A pesar de que el sexo no presentó una asociación estadísticamente significativa en el estudio bivariado, al análisis multivariado se encontró asociación del sexo masculino en ausencia de tabaquismo como factor de riesgo para ausencia de seroconversión en comparación con las mujeres. Llama la atención que a pesar del impacto de estado socioeconómico bajo descrito como un factor asociado a baja seroconversión en otras regiones de Latinoamérica(30,47,48), en el presente trabajo no presentó asociación debido, en parte, a bajo poder estadístico por los datos faltantes.

Se estudiaron la presencia de coinfecciones oportunistas o infecciones de transmisión sexual y la quimioprofilaxis antibiótica para patógenos oportunistas, aspectos que hasta el momento han sido poco explorados en la literatura científica. En el caso de las coinfecciones, no se encontró un efecto importante en el desarrollo de anticuerpos protectores, siendo la sífilis la coinfección más frecuentemente documentada independiente del conteo de linfocitos TCD4, y llamando la atención la ausencia de casos de VHC, considerando que se realizó, según las guías vigentes, búsqueda activa en todos los participantes de la cohorte. Para la variable de quimioprofilaxis antibiótica, se observó una asociación inicial con mayor ausencia de seroconversión en los pacientes que recibieron esta profilaxis. Sin embargo, al realizar un análisis estratificado según el conteo de linfocitos TCD4+, se encontró que posiblemente había una confusión por indicación. En otras palabras, los pacientes con recuentos bajos de linfocitos TCD4+ tenían una mayor indicación de recibir profilaxis antibiótica, lo que posiblemente influyó en los resultados.

Otros hallazgos importantes están relacionados a la baja adherencia a las guías de práctica clínica del país vigentes desde el 2021 en cuanto a los estudios iniciales de tamizaje para VHB y para vacunación, ya que cerca del 30% de los individuos que ingresaron en el tiempo considerado para el estudio no fueron elegibles por no contar con los datos serológicos completos (Anti-HBS, Anti-Core total y anti-HBs), entre los que contaron con estudios completos y fueron aptos para la cohorte aproximadamente el 20% no recibieron ni una sola dosis de vacunación, y finalmente entre los vacunados alrededor del 15% no les fue realizado el control de anticuerpos post vacunal. Estos hallazgos sirven para alertar a los centros de referencia en el manejo de los pacientes con VIH ya que esto significa la pérdida de la oportunidad de identificación temprana del estado serológico de esta población, así como la oportunidad de proponer vacunación reduciendo el riesgo de coinfección VIH/VHB.

Finalmente, la asociación entre un mayor tiempo de toma de anticuerpos post vacunales y la presencia de títulos de Anti-HBs <10MU/ml es coherente con lo que se ha descrito en algunas publicaciones, donde la población VIH+ suele presentar una pérdida más rápida de los anti-HBs (69,75,76), y en general las guías de vacunación internacionales recomiendan que los anticuerpos sean medidos entre la semana 4 y 16 posteriores a la última vacuna administrada(1,77,78). En Colombia, se recomienda su medición a la semana 8 post vacunación, por lo que es necesario mejorar la adherencia a esta guía con el fin de identificar que tanto la ausencia de seroconversión sea debida al momento en el que se realiza la toma de muestra para el control postvacunal. La importancia de la medición de los niveles de anti-HBs para confirmar la presencia de una respuesta serológica protectora radica en la correlación entre los niveles de anticuerpos alcanzados con la protección contra la infección, ya que se ha demostrado que en individuos con anticuerpos menores a <10 MUI/ml hasta en un 11% desarrollarán infección por VHB, comparado con un 5% en individuos con una seroconversión adecuada(51), en los pacientes que se consideran respondedores la conducta recomendada en las guías de manejo vigentes tras un control de anti-HBS <10 MUI/ml se basa en un “booster” de 1 sola dosis, en lugar de un esquema de revacunación completo.

Fortalezas y limitaciones

Entre los aspectos destacables del diseño metodológico y el desarrollo de la investigación se encuentra que el tamaño de muestra alcanzado permitió conseguir una adecuada precisión en los

resultados de prevalencia e incidencia, así como identificar factores asociados con la ausencia de seroconversión, una vez eran incluidos en el estudio, considerando que entre los criterios de inclusión se requerían el control de anticuerpos completo, no se presentaron pérdidas durante el estudio, por lo que se mantuvo el poder estadístico.

Se procuró identificar y medir variables de exposición que no habían sido consideradas en estudios previos encontrando asociaciones con descripciones previas escasas como, por ejemplo, el impacto de la obesidad, o datos como las coinfecciones o el uso de profilaxis antibiótica entre otros.

Una de las fortalezas destacadas de este estudio es que abordó situaciones comunes que ocurren en la práctica clínica diaria con vacuna en momentos diferentes al esquema estándar, demoras en la toma de anticuerpos y la posibilidad de recibir un número incompleto de dosis. Este enfoque más realista refleja las condiciones a las que se enfrentan los pacientes en la vida cotidiana y proporciona información valiosa sobre la efectividad y la respuesta inmune en situaciones prácticas. Además, permite obtener resultados más representativos de la población en general, ya que incluye a aquellos pacientes que no cumplen estrictamente con los protocolos, obteniendo una visión más completa y contextualizada.

Este estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas para su interpretación. En primer lugar, el diseño retrospectivo implica dificultades inherentes al uso de historias clínicas como fuente de información dado el posible subregistro y la ausencia de datos, y esto plantea la presencia de sesgo de información no diferencial que se trató de minimizar mediante la revisión exhaustiva, no solo de los registros médicos, sino también las notas clínicas de todo el personal de salud tratante (nutrición, psicología, enfermería, etc.) y de reportes de laboratorios en físico cuando estuvieron disponibles, para reducir sesgos, la información fue recolectada por una sola persona, la investigadora principal, siguiendo un protocolo estandarizado de recolección de información y en un tiempo relativamente corto. Adicionalmente podría considerarse un sesgo de selección considerando que las instituciones principalmente dan manejo a individuos del régimen subsidiado siendo más del 80% de la población estudiada perteneciente a este grupo relativamente vulnerable con factores biopsicosociales no medidos que pudieran afectar el desenlace sumado a un probable sesgo de selección por referencia, ya que estas instituciones se consideran dentro de las que presentan altos estándares de atención en la ciudad, lo cual no permitiría extrapolar los resultados a otras instituciones de la ciudad.

Si bien el uso de regresión logística tiene la ventaja de permitir el estudio simultáneo de múltiples factores en un desenlace dicotómico y las variables fueron escogidas con base en la revisión de la literatura estableciendo una adecuada plausibilidad biológica para el desenlace, el hecho de que estime OR ajustados y no RR, obliga a la consideración que los riesgos tiendan a sobreestimarse y esto debe ser considerado para la interpretación de la información presentada. A pesar de esto, el modelo final indica que faltaron otras variables que puedan dar un mayor poder explicativo. Por ejemplo, no se consideró el tiempo en terapia antirretroviral u otras variables que podrían proporcionar información adicional. El tiempo de tratamiento antirretroviral puede influir en la respuesta inmune a la vacunación, y su evaluación en futuras investigaciones podría contribuir a una comprensión más completa de la eficacia de la vacuna.

Implicaciones en clínica y en salud pública

La información sobre la prevalencia e incidencia de ausencia de seroconversión después de la vacunación contra el virus de la hepatitis B en población VIH+ en Cali, Colombia revela la necesidad de tomar medidas concretas para mejorar las estrategias de vacunación y fortalecer el tamizaje y diagnóstico en el país. Los resultados indican una incidencia significativa de ausencia de respuesta inmunitaria después de la vacunación, lo que sugiere posibles deficiencias en los esquemas de vacunación actuales o en la aplicación de estos. En el momento de realización de este estudio, las GPC colombianas para la atención de población VIH+(68) no establecen un límite inferior de linfocitos TCD4+ que retrasen la administración de las vacunas y adicionalmente no se considera en las recomendaciones formas de administración diferenciales del esquema vacunal para esta población vulnerable (79), tampoco se tienen observaciones para los casos especiales de retraso entre la administración de las dosis, entre otros. Para abordar esta situación, es crucial evaluar y ajustar los esquemas de vacunación utilizados considerando factores como la dosis administrada y número ideal de dosis totales, según la evidencia disponible tomando ejemplos de otras países incluso dentro de la región que han demostrado una mejoría en la respuesta vacunal con los cambios en las políticas públicas.

El fortalecimiento del tamizaje y diagnóstico también es fundamental para detectar de manera temprana la infección por el virus de la hepatitis B y ofrecer intervenciones oportunas. Además, se deben promover el seguimiento de los protocolos claramente establecidos para el monitoreo de las personas vacunadas, con el fin de evaluar su respuesta inmunológica y detectar posibles casos de falta de seroconversión, buscando adicionalmente fortalecer la vigilancia epidemiológica para recopilar datos actualizados sobre este tema lo que permitirá una evaluación precisa de la efectividad de las estrategias de prevención implementadas y la identificación de grupos de población que requieren intervenciones adicionales (Individuos de edad avanzada, obesos, o con limitaciones la recuperación inmunológica, etc.)

Conclusiones

La prevalencia de individuos VIH+ sin niveles considerados protectores de Anti-HbS en Cali, Colombia, fue del 73,78% (IC95%: 73,41 – 74,17). Esta cifra se encuentra en un rango intermedio en comparación con otros resultados de Latinoamérica.

Se encontró una incidencia de ausencia de seroconversión del 39,73%, y se identificó que una mayor edad, el recuento menor o igual a 200 linfocitos TCD4+, el IMC mayor o igual a 30 y el tabaquismo en el sexo femenino fueron factores asociados de manera significativa e independiente a la ausencia de seroconversión, mientras que un mayor número de dosis disminuye la probabilidad de anti-HBs negativos después de la vacunación

Recomendaciones

Se hace necesario que los protocolos clínicos sean seguidos de manera estricta y que los profesionales de la salud vinculados en la atención de las personas que viven con VIH reciban entrenamiento constante para que las políticas públicas sean completamente implementadas, ofreciendo la vacunación contra la hepatitis B a todos los pacientes VIH positivos, reforzando la protección, prevención y posible reducción de costos y daños causados en relación con la coinfección VIH/VHB

Se aconseja a incluir en las guías colombianas de práctica clínica de atención a la población VIH+ recomendaciones específicas sobre los esquemas vacunales iniciales y de revacunación, asi como establecer la importancia de la administración de un esquema completo consistente en las 3 dosis.

Este estudio resalta la necesidad de realizar investigaciones adicionales que consideren la información local con el objetivo de desarrollar esquemas de vacunación más efectivos y mejor adaptados a la población o considerar el uso de vacunas con mayor potencial inmunogénico. Además, que es fundamental educar tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes sobre la importancia de cumplir con las pautas de vacunación específicas promoviendo una mejor comprensión de los beneficios de la vacunación y fomentando una mayor participación en los programas de inmunización.

Se invita a realizar investigaciones que evalúen el impacto del tabaquismo y su asociación con el género femenino en la respuesta vacunal en la población VIH positiva.

Bibliografía

1. Jeng WJ, Papatheodoridis G V, Lok ASF. Hepatitis B. The Lancet. 2023 Mar;401(10381):1039–52.
2. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. Vol. 4, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2018.
3. Organizacion Mundial de la Salud. Notas descriptivas. 2020 [cited 2022 Apr 26]. Hepatitis B. Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
4. Instituto Nacional de Salud. Informe del evento hepatitis B,C y B-delta, Colombia [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 21]. Available from: http://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/HEPATITIS%20B,%20C%20Y%20COINFECCION%20B-DELTA_2019.pdf
5. ONUSIDA. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 15]. Available from: https://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet
6. Instituto Nacional de Salud. Comportamiento del VIH / SIDA. Boletin epidemiológico semana 47. 2018;
7. Singh KP, Crane M, Audsley J, Avihingsanon A, Sasadeusz J, Lewin SR. HIV-hepatitis B virus coinfection. AIDS. 2017 Sep 24;31(15):2035–52.

8. Catherine FX, Piroth L. Hepatitis B virus vaccination in HIV-infected people: A review. Hum Vaccin Immunother. 2017 Jun 3;13(6):1304–13.

9. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018 Sep;121(3):320–7.

10. Bailey CL, Smith V, Sands M. Hepatitis B vaccine: a seven-year study of adherence to the immunization guidelines and efficacy in HIV-1-positive adults. International Journal of Infectious Diseases. 2008 Nov;12(6):e77–83.

11. Potsch DV, Camacho LAB, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuíno C, et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. Vaccine. 2012 Sep;30(41):5973–7.

12. Aguilar-Urbina EW, García-Tello AV, Hilario-Vargas J, Concepción-Urteaga LA, Maguiña-Vargas C. Factores asociados a respuesta inadecuada a la vacuna de hepatitis B en pacientes con VIH. Rev Gastroenterol Peru. 2019;39(3):252–7.

13. Tian Y, Hua W, Wu Y, Zhang T, Wang W, Wu H, et al. Immune Response to Hepatitis B Virus Vaccine Among People Living With HIV: A Meta-Analysis. Front Immunol. 2021 Dec 22;12.

14. Kamath GR, Shah DP, Hwang LY. Immune response to hepatitis B vaccination in drug using populations: A systematic review and meta-regression analysis. Vaccine. 2014 Apr;32(20):2265–74.

15. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The Effect of Age on Immunologic Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 2002 Dec;35(11):1368–75.

16. Launay O. 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 Apr 13;305(14):1432.

17. De Schryver A, Verstrepen K, Vandersmissen L, Vandermeeren N, Vernaillen I, Vranckx R, et al. Comparative immunogenicity of two vaccination schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy volunteers. J Viral Hepat. 2011 Apr;18(4):e5–10.

18. Younas M, Carrat F, Desaint C, Launay O, Corbeau P. Immune activation, smoking, and vaccine response. AIDS. 2017 Jan 2;31(1):171–3.

19. Khafagy A, AlJahdaly I, Goweda R. Hepatitis B Vaccine: Assessment of Immunologic Response, Coverage Rate, and Factors Influencing Seroreactivity. Clin Lab. 2020;66(07/2020).

20. Okulicz JF, Mesner O, Ganesan A, O'Bryan TA, Deiss RG, Agan BK. Hepatitis B Vaccine Responsiveness and Clinical Outcomes in HIV Controllers. PLoS One. 2014 Aug 21;9(8):e105591.

21. Kim HN, Harrington RD, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Independent clinical predictors of impaired response to hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Int J STD AIDS. 2008 Sep 1;19(9):600–4.

22. Yanny B, Konyn P, Najarian LM, Mitry A, Saab S. Management Approaches to Hepatitis B Virus Vaccination Nonresponse. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2019 Feb;15(2):93–9.

23. Khaimova R, Fischetti B, Cope R, Berkowitz L, Bakshi A. Serological response with Heplisav-B® in prior Hepatitis B vaccine non-responders living with HIV. Vaccine. 2021 Oct;39(44):6529–34.

24. Ministerio de salud y proteccion social - Republica de Colombia. Boletín de Prensa No 532 de 2020. 2020 [cited 2022 Apr 21]. A partir de 2021 Minsalud proveerá vacuna contra la hepatitis B para adultos. Available from: https://www.minsalud.gov.co/Paginas/A-partir-de-2021-Minsalud-proveera-vacuna-contra-la-hepatitis-B-para-adultos.aspx

25. Ministerio de Salud y Protección Social de la Republica de Colombia. https://www.ods.gov.co/es. 2019 [cited 2022 Apr 21]. La Agenda 2030. Available from: https://www.ods.gov.co/es

26. Wyles DL. Antiretroviral Effects on HBV/HIV Co-infection and the Natural History of Liver Disease. Clin Liver Dis. 2019 Aug;23(3):473–86.

27. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). The Lancet. 2002 Dec;360(9349):1921–6.

28. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. AIDS. 2005 Apr 8;19(6):593–601.

29. Calux SJ, Silva VCM, Compri AP, Lemos MF, Santos AP de T, Oba IT, et al. Hepatitis B: Prevalence and occult infection in HIV-infected patients. Rev Soc Bras Med Trop. 2020;53.

30. Weitzel T, Rodríguez F, Noriega LM, Marcotti A, Duran L, Palavecino C, et al. Hepatitis B and C virus infection among HIV patients within the public and private healthcare systems in Chile: A cross-sectional serosurvey. PLoS One. 2020 Jan 9;15(1):e0227776.

31. Ramírez O CA, Fernández A DG, Valderrama B SL, Gómez Q CH, Támara R JR, Álvarez M CA. Vacunación para hepatitis B en pacientes adultos infectados con virus de inmunodeficiencia humana. Revista chilena de infectología. 2009 Feb;26(1).

32. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B. Gut. 2015 Dec;64(12):1972–84.

33. Chevaliez S, Hézode C, Bahrami S, Grare M, Pawlotsky JM. Long-term hepatitis B surface antigen (HBsAg) kinetics during nucleoside/nucleotide analogue therapy: Finite treatment duration unlikely. J Hepatol. 2013 Apr;58(4):676–83.

34. McGovern B. The epidemiology, natural history and prevention of hepatitis B: implications of HIV coinfection. Antivir Ther. 2007;12(Supp 3):H3–13.

35. Phung BC. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. World J Gastroenterol. 2014;20(46):17360.

36. Sun HY. Hepatitis B virus coinfection in human immunodeficiency virus-infected patients: A review. World J Gastroenterol. 2014;20(40):14598.

37. Rouet F, Chaix ML, Inwoley A, Msellati P, Viho I, Combe P, et al. HBV and HCV prevalence and viraemia in HIV-positive and HIV-negative pregnant women in Abidjan, Côte d'Ivoire: The ANRS 1236 study. J Med Virol. 2004 Sep;74(1):34–40.

38. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). The Lancet. 2002 Dec;360(9349):1921–6.

39. Bonacini, Maurizio; Louie, Stan; Bzowej, Natalie; Wohl AR. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort studyle. AIDS. 2004;18(15):2039–45.

40. Pondé RA de A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. Arch Virol. 2019 Nov 9;164(11):2645–58.

41. Porras A, De la Hoz F. Impacto de la vacunación contra hepatitis B en el Amazonas colombiano 18 años después de su introducción. Rev Fac Nac Salud Pública. 2012;30(1).

42. Schwarz TF, Behre U, Adelt T, Donner M, Suryakiran P V., Janssens W, et al. Long-term antibody persistence against hepatitis B in adolescents 14–15-years of age vaccinated with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in infancy. Hum Vaccin Immunother. 2019 Jan 2;15(1):235–41.

43. Poovorawan Y, Chongsrisawat V, Theamboonlers A, Crasta PD, Messier M, Hardt K. Long-term anti-HBs antibody persistence following infant vaccination against hepatitis B and evaluation of anamnestic response. Hum Vaccin Immunother. 2013 Aug 8;9(8):1679–84.

44. Ministerio de salud y proteccion social de Colombia. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de Hepatitis B Crónica. 2016;Guia N°56.

45. Pan American Health Organization. Country reports and PAHO/WHO-UNICEF. 2017 [cited 2022 Apr 25]. Hepatitis Vaccine Coverage Map - HepB3. Available from: https://ais.paho.org/imm/HepatitisCoverageMap.asp

46. Bautista Amorocho Henry CDYZFGAE. Marcadores serológicos y moleculares de infección por el virus de la hepatitis B en estudiantes universitarios colombianos. Rev Col Gastroenterol . 2012 Oct;27(4):282–90.

47. Pinto Neto LF da S, Vieira JV, Ronchi NR. Vaccination coverage in a cohort of HIV-infected patients receiving care at an AIDS outpatient clinic in Espírito Santo, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2017 Sep;21(5):515–9.

48. Martins S, do Livramento A, Andrigueti M, Kretzer IF, Machado MJ, Spada C, et al. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2015 Mar;19(2):181–6.

49. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del VIH y sida en Colombia 2021 [Internet]. Bogota D.C. ; 2021 [cited 2022 Apr 24]. Available from: https://cuentadealtocosto.org/site/vih/

50. Cuenta de Alto Costo (CAC), Fondo Colombiano de Enfermedad de Alto Costo. Situación del VIH en Colombia 2022. Bogota, D.C.; 2023.

51. Landrum ML, Hullsiek KH, Ganesan A, Weintrob AC, Crum-Cianflone NF, Barthel RV, et al. Hepatitis B vaccination and risk of hepatitis B infection in HIV-infected individuals. AIDS. 2010 Feb 20;24(4):545–55.

52. Doi H, Yoshio S, Yoneyama K, Kawai H, Sakamoto Y, Shimagaki T, et al. Immune Determinants in the Acquisition and Maintenance of Antibody to Hepatitis B Surface Antigen in Adults After First-Time Hepatitis B Vaccination. Hepatol Commun. 2019 Jun 22;3(6):812–24.

53. Rech-Medeiros AF, Marcon P dos S, Tovo C do V., de Mattos AA. Evaluation of response to hepatitis B virus vaccine in adults with human immunodeficiency virus. Ann Hepatol. 2019 Sep;18(5):725–9.

54. Mena G, García-Basteiro A, Bayas J. Hepatitis B and A vaccination in HIV-infected adults: A review. Hum Vaccin Immunother. 2015 Nov 2;11(11):2582–98.

55. Raven S, Hautvast J, Steenbergen J van, Akkermans R, Weykamp C, Smits F, et al. Diagnostic performance of serological assays for anti-HBs testing: Results from a quality assessment program. Journal of Clinical Virology. 2017 Feb;87:17–22.

56. Huzly D, Schenk T, Jilg W, Neumann-Haefelin D. Comparison of Nine Commercially Available Assays for Quantification of Antibody Response to Hepatitis B Virus Surface Antigen. J Clin Microbiol. 2008 Apr;46(4):1298–306.

57. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Escobedo-López K, Vilar-Compte D, Ruiz-Palacios G, Soto-Ramírez LE. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. AIDS Res Ther. 2006 Apr 6;3:9.

58. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfrieds W, Groger RK, Aberg JA. Undetectable Plasma HIV RNA Load Predicts Success after Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Persons. Clinical Infectious Diseases. 2005 Oct 1;41(7):1045–8.

59. Fuster F, Vargas JI, Jensen D, Sarmiento V, Acuña P, Peirano F, et al. CD4/CD8 ratio as a predictor of the response to HBV vaccination in HIV-positive patients: A prospective cohort study. Vaccine. 2016 Apr;34(16):1889–95.

60. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. Vaccine. 2005 Apr 22;23(22):2902–8.

61. Liu F, Guo Z, Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. Hum Vaccin Immunother. 2017 May 4;13(5):1014–7.

62. Asan A, Demirhan H, Sorkun HÇ, Özkan S, Aydın M, Akın D, et al. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. Int Urol Nephrol. 2017 Oct 15;49(10):1845–50.

63. Buynak EB. Vaccine Against Human Hepatitis B. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1976 Jun 28;235(26):2832.

64. Zanetti AR, Van Damme P, Shouval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. Vaccine. 2008 Nov;26(49):6266–73.

65. Ghosn J, Taiwo B, Seedat S, Autran B, Katlama C. HIV. The Lancet. 2018 Aug;392(10148):685–97.

66. Rosenberg C, Bovin N V., Bram LV, Flyvbjerg E, Erlandsen M, Vorup-Jensen T, et al. Age is an important determinant in humoral and T cell responses to immunization with hepatitis B surface antigen. Hum Vaccin Immunother. 2013 Jul 13;9(7):1466–76.

67. AIDSinfo. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2019.

68. Ministerio de Salud y Protección Social. guia de practica clinica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Version completa Colombia ; 2021.

69. Nicolini LA, Magne F, Signori A, Di Biagio A, Sticchi L, Paganino C, et al. Hepatitis B Virus Vaccination in HIV: Immunogenicity and Persistence of Seroprotection up to 7 Years Following a Primary Immunization Course. AIDS Res Hum Retroviruses. 2018 Nov;34(11):922–8.

70. Öztürk S, Özel AS, Ergen P, Şenbayrak S, Ağalar C. Hepatitis B immunization data of patients living with HIV/AIDS: a multi-centre study. Cent Eur J Public Health. 2022 Dec 31;30(4):213–8.

71. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of injections in HIV infected adult patients. Vaccine. 2009 Jan;27(1):17–22.

72. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE, et al. Hepatitis A and B Vaccination Practices for Ambulatory Patients Infected with HIV. Clinical Infectious Diseases. 2004 May 15;38(10):1478–84.

73. Greenland S, Mansournia MA, Altman DG. Sparse data bias: a problem hiding in plain sight. BMJ. 2016 Apr 27;i1981.

74. Yao J, Qiu Y, Chen Y, Jiang Z, Shen L, Shan H, et al. Optimal vaccination program for healthy adults in China. Hum Vaccin Immunother. 2015 Oct 3;11(10):2389–94.

75. Koc ÖM, van Oorschot E, Brandts L, Oude Lashof A. Timing of primary three-dose hepatitis B vaccination and postvaccination serologic testing among a large cohort of healthy adults. J Med Virol. 2022 Sep 17;94(9):4433–9.

76. Mizusawa M, Perlman DC, Lucido D, Salomon N. Rapid loss of vaccine-acquired hepatitis B surface antibody after three doses of hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. Int J STD AIDS. 2014 Mar 29;25(3):201–6.

77. Gupta A, Fine SM, Vail RM, et al. Prevention and Management of Hepatitis B Virus Infection in Adults With HIV. Johns Hopkins University; 2022.

78. Weng MK, Doshani M, Khan MA, Et al. Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19–59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2022 Apr;71(13):477–83.

79. Ministerio de Salud y Protección Social. LINEAMIENTO PARA EL TAMIZAJE Y LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B A POBLACIONES VULNERABLES PRIORIZADAS, 2021. Colombia : MinSalud; Jun, 2021.

Santiago de Cali, 9 de septiembre de 2022

Investigadores
LYDA ELENA OSORIO
LINA MARCELA MUÑOZ SOLANO
Escuela de Salud Pública
Facultad de Salud
Universidad del valle

Asunto: Aprobación a protocolo sin participación directa de seres humanos

Cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación en Salud en sesión plenaria, deja constancia que en la propuesta **"FACTORES ASOCIADOS A LA AUSENCIA DE SEROCONVERSIÓN TRAS LA VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES VIH+ CALI, 2017 - 2020"** Con código **E 037-022**, se trabajará con historias clínicas.

Esta propuesta fue revisada y aprobada. Se considera que no involucra la participación directa de seres humanos y cumple con los lineamientos éticos.

Se deja copia en nuestro archivo para futuras consultas o constancia de esta decisión.

Atentamente,

BEATRIZ EUGENIA FERNÁNDEZ HURTADO
Presidente
Comité de Ética en Investigación en Salud