



TRABAJO DE FIN DE GRADO

INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CONTRA LA HEPATITIS B EN PACIENTES TRATADOS CON RITUXIMAB

AUTORA: Andrea María Álvarez López

TUTORA: Dra. Cristina Hernán García

**GRADO EN MEDICINA
CURSO ACADÉMICO 2024/25**

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública HCUV

Facultad de Medicina – Universidad de Valladolid

Índice

Resumen	2
1. <i>Introducción</i>	3
1.1. Mecanismo de acción de las terapias anti-CD20.....	3
1.3. Riesgo de infección	4
1.4. Vacunación	5
2. <i>Objetivos</i>	7
3. <i>Material y métodos</i>	7
3.1. Diseño del estudio	7
3.2. Variables	7
3.3. Población del estudio	8
3.4. Programa de vacunación.....	8
3.5. Análisis estadístico	9
3.6. Aspectos éticos.....	9
4. <i>Resultados</i>	10
4.1. Características de los pacientes	10
4.2. Enfermedades asociadas	10
4.3. Respuesta a la vacunación	10
5. <i>Discusión</i>	13
6. <i>Conclusiones</i>	16
<i>Bibliografía</i>	17

Resumen

Introducción: La aparición del Rituximab y los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, conllevan a un estado de inmunosupresión que favorecen el riesgo de contraer infecciones, incluyendo aquellas prevenibles mediante vacunas, como la infección por el virus de la hepatitis B. Pese a la baja prevalencia en España, ha aumentado el número de ingresos y fallecimientos atribuidos a cirrosis o carcinoma hepatocelular por este virus

Objetivos: Evaluar la inmunogenicidad de la vacunación frente a la hepatitis B en pacientes tratados con rituximab, así como determinar la tasa de respuesta a la vacunación mediante la medición de anticuerpos anti-HBs y otros factores asociados.

Métodos: Se estudiaron 112 pacientes en tratamiento con rituximab durante los últimos cinco años que hubiesen recibido la vacuna del virus de la hepatitis B durante el año 2023. Las principales variables a analizar incluyeron el nivel de anticuerpos frente a hepatitis B (anti-HBs) medido al mes post-vacunación, la tasa de respuesta protectora, definida según la OMS como niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL tras la vacunación. Se emplearon hasta 7 vacunas diferentes cuya pauta dependía de varios factores, entre ellos el tiempo antes del tratamiento, disponibilidad de vacunas, ajuste de dosis al tratamiento con rituximab y elección del facultativo de Medicina Preventiva adaptada a las necesidades individuales del paciente.

Resultados: La tasa de respondedores (antiHBs >10 mUI/mL) en el primer mes post-vacunación fue del 64,3%. No se observaron diferencias respecto a la edad, sexo y presentación de rituximab. Se observaron menores tasas de respuesta en pacientes con enfermedades autoinmunes (43,6%) y enfermedades hematológicas malignas (57,1%), siendo la diferencia en la tasa de respuesta entre diagnósticos estadísticamente significativa. Además, la tasa de respuesta con la vacuna Fendrix fue la más elevada en el total de la muestra (72,7%).

Conclusiones: Los pacientes en tratamiento con rituximab presentan menor respuesta a la vacunación, disminuyendo mucho su efectividad y alejándose de la potencial respuesta protectora, favoreciéndose una reactivación del virus de la hepatitis B. Por ello, es necesario plantear estrategias que mejoren la protección a corto y largo plazo de estos pacientes.

1. Introducción

Desde los años 90, con la aparición del rituximab, los anticuerpos monoclonales anti-CD20 han revolucionado el tratamiento de diversas enfermedades, marcando un antes y un después y siendo gold-standard en muchas de ellas (1).

El papel fisiológico concreto del antígeno CD20 no es completamente conocido, pero se trata de una forma muy eficiente de deplecionar el compartimiento de células B. Debido a este efecto inmunosupresor, los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir infecciones, incluyendo aquellas que son prevenibles mediante vacunas.

En concreto, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB), con una distribución mundial, aunque España se considera un país de baja prevalencia, siendo una enfermedad de declaración obligatoria. Según los Indicadores del Ministerio de Sanidad de abril de 2025, la prevalencia de casos HBsAg positivo en población de 20-80 años en el ámbito de la atención primaria (2017-2018) fue de 0,22% (2).

En el año 2023 se notificaron en España 369 casos de hepatitis B aguda, siendo Castilla y León una de las tasas más altas, con 1,76 por cada 100.000 habitantes según el informe de Vigilancia Epidemiológica de la Hepatitis B en España en 2023 publicado en febrero de 2025 por el Instituto de Salud Carlos III (3). Sin embargo, pese a su baja prevalencia en España, se ha observado un aumento del número de ingresos y de fallecimientos atribuidos a cirrosis o carcinoma hepatocelular causados por este virus, a menudo entre población inmigrante originaria de zonas endémicas.

1.1. Mecanismo de acción de las terapias anti-CD20

CD20 es una fosfoproteína no glicosilada de superficie presente en la mayoría de las células B tanto sanas como malignas (4). Aparece de forma temprana en los linfocitos B inmaduros y se pierde en las células plasmáticas completamente diferenciadas.

Una de las propiedades que hacen de CD20 una diana terapéutica atractiva es que no se expresa en las células madre hematopoyéticas, ni en las células plasmáticas diferenciadas, lo que limita la toxicidad del tratamiento y permite conservar la reserva de células madre, esencial para la recuperación de linfocitos B tras el tratamiento.

Los anticuerpos anti-CD20 varían en su estructura y sitio de unión, lo que repercute en su mecanismo de acción y en su aplicación clínica. Existen dos categorías principales: tipo 1 y 2. rituximab pertenece al tipo 1 e induce la transformación de CD20 en un conjunto de lípidos ubicados en la membrana plasmática, que sirven de plataforma para la transducción de señales, especialmente importantes para la señalización BCR y la activación del complemento (5). Los anticuerpos de tipo 1 se unen al doble de moléculas

CD20 por célula diana en comparación con los de tipo 2. Esto parece hacerlos más vulnerables a la degradación proteolítica y subsecuente disminución de la expresión de CD20, en un fenómeno denominado “modulación antigénica”, provocando una disminución en la respuesta de los pacientes al tratamiento (6).

1.2. Rituximab

El origen de los anticuerpos monoclonales está en el desarrollo de los hibridomas, resultado de la fusión entre una célula de mieloma, con gran capacidad proliferativa, y una célula B productora de anticuerpos, lo que mereció el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1984 (7). Rituximab se convirtió en el cuarto anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA (aprobado en Europa en 1998), siendo el primero en aplicarse como tratamiento oncológico.

Es una inmunoglobulina IgG kappa quimérica humana-murina (8) obtenida mediante ingeniería genética y con una farmacocinética compleja. Tiene una vida media de aproximadamente 3 semanas e inicialmente se elimina de la circulación de forma rápida, por unión a su diana y posteriormente de forma más lenta, por catabolismo (9).

El aclaramiento del rituximab podría depender, según varios estudios, del sexo, siendo mayor en mujeres, y de la cantidad de células diana presentes, siendo mayor en tumores con gran proliferación y disminuyendo a medida que avanza su respectiva terapia (10).

Se emplea como terapia de inducción y mantenimiento de enfermedades hematológicas como en algunos tipos de linfomas y leucemias. Actualmente también tiene aplicación en enfermedades inmunomediadas, cuya incidencia y prevalencia está en aumento, afectando a más de 11 millones de personas en España. Según un estudio realizado por la Sociedad Española de Reumatología en 2016, hay una alta prevalencia, especialmente de artritis reumatoide, con un 0.82% y artritis psoriásica, con un 0.58% (11). También destaca el lupus eritematoso sistémico (LES), una inflamación multiorgánica por activación policlonal de células B y presencia de múltiples anticuerpos, donde el rituximab ha sido usado durante años fuera de ficha técnica. Otros ejemplos de aplicación del rituximab en este campo son la esclerosis múltiple, la púrpura trombocitopénica inmune del adulto, síndrome antifosfolípido, pénfigo y penfigoide, miastenia gravis, neuromielitis óptica, así como en miopatías inflamatorias (12).

1.3. Riesgo de infección

La terapia anti-CD20 elimina los linfocitos B periféricos, siendo aproximadamente un 2% de la población total de linfocitos B. Sin embargo, apenas tienen efecto sobre los linfocitos B de memoria y células plasmáticas, ya que no expresan el antígeno CD20 en

su superficie. El nivel de linfocitos B periféricos comienza a recuperarse a los 6-9 meses tras el tratamiento (13).

Por lo tanto, estas terapias no están exentas de riesgos. Las infecciones han constituido un 35.8% de todas las reacciones adversas asociadas con terapias biológicas en pacientes españoles con enfermedades reumáticas durante el 2024 según el último informe anual del estudio BIOBADASER (14). Entre dichas infecciones se encuentran las oportunistas y las reactivaciones del VHB y tuberculosis.

El virus de la hepatitis B, miembro de la familia Hepadnaviridae, es el agente causal de la hepatitis aguda o crónica. Se transmite por sangre y otros fluidos corporales; en España la transmisión vertical ha desaparecido prácticamente gracias a las estrategias de salud pública. El VHB persiste en el cuerpo de todos los pacientes infectados, incluso en aquellos con evidencia serológica de infección resuelta. Después de la entrada del virión en los hepatocitos, el ADN viral se libera en el núcleo, donde se genera el ADN circular, que sirve como plantilla para la replicación viral. Este ADN juega un papel importante en el ciclo de vida del virus y en el mantenimiento de la enfermedad, ya que puede permanecer en el núcleo del hepatocito infectado durante toda la vida de la célula, sirviendo como reservorio de más ADN circular y nuevas partículas virales (15).

El curso natural de la infección depende de la interacción entre la replicación viral y el sistema inmune del huésped. Los linfocitos T específicos atacan directamente a las células infectadas para eliminarlas o suprimen la replicación viral mediante vías mediadas por citoquinas. Los anticuerpos producidos por los linfocitos B activados eliminan los virus circulantes, limitando la diseminación de la infección (16).

Aunque estos mecanismos de control inmunes son suficientes para limitar la replicación activa del VHB, no son lo suficientemente potentes como para erradicar todas las células infectadas que contienen el ADN circular latente o el VHB replicándose a bajos niveles, que escapan a dichos mecanismos de control. Estas células, por tanto, constituyen el grupo de células con VHB persistente, que es la fuente de la reactivación cuando los mecanismos de control inmunes están alterados o suprimidos, como es el caso de los pacientes en tratamiento con rituximab (17,18).

1.4. Vacunación

La evidencia sobre la capacidad de los pacientes tratados con anti-CD20 para responder tanto a la primovacunación como a las dosis de recuerdo es limitada y conflictiva (19).

En España la vacunación contra la hepatitis B está incluida en el calendario vacunal infantil, administrada a los 2, 6 y 11 meses de edad y está recomendada también para

determinados grupos de alto riesgo, con una pauta de 4 dosis a los 0-1-2-6 meses. Existen otras pautas de vacunación acelerada antes de iniciar el tratamiento con anti-CD20, con el objetivo de alcanzar una respuesta más rápida (20). Sin embargo, hay estudios que muestran que esta pauta es menos inmunogénica en esta población (21).

La principal ventaja de la pauta habitual es su eficacia e inmunidad a largo plazo. La administración gradual de las dosis a lo largo de varios meses permite una estimulación mantenida del sistema inmune, produciendo una respuesta robusta y duradera. Esto es particularmente crucial en el contexto de la terapia anti-CD20, que conlleva inmunosupresión a largo plazo (22).

Una posible estrategia sería retrasar el tratamiento, siempre que sea posible, hasta haber realizado la vacunación. Actualmente se desconoce el tiempo necesario entre la vacunación y el inicio del tratamiento para que la vacunación sea efectiva. Además, esta recomendación puede conllevar consecuencias por el retraso en el tratamiento, en pacientes con enfermedad activa o potencialmente grave (21).

Por otro lado, respecto al uso de vacunas adyuvadas antihepatitis B, desde 2005 está aprobada en España, la vacuna Fendrix, una vacuna de DNA recombinante, adsorbida y adyuvada con el sistema AS04C, cuyo objetivo es potenciar la inmunidad humoral y celular. El AS04C contiene el lípido MPL, un estimulante de la respuesta inmune que actúa como agonista del receptor Toll-4 (TLR4) de las células presentadoras de antígeno (23) y contribuye a la activación de la respuesta inmune innata, con la expresión de citoquinas proinflamatorias. Estas citoquinas potencian la respuesta adaptativa estimulando la maduración de las células presentadoras de antígeno, reprimiendo la tolerancia al inhibir la actividad de las células T reguladoras. El MPL también promueve la producción de INF-gamma para una respuesta inmune de tipo Th1, necesaria en la protección contra patógenos intracelulares.

Las sales de aluminio tienen una larga trayectoria como adyuvante en vacunas, promoviendo la formación de anticuerpos y la respuesta Th2, efectiva contra patógenos extracelulares, pero no contra los intracelulares. A nivel molecular, estimulan NLRP3, un componente del inflamasoma, que actúa en el procesamiento de algunas citoquinas, aunque en estudios in vitro se ha visto que por sí solas no estimulan la producción de dichas citoquinas, sino que es necesaria la sinergia con MPL, aunque sigue siendo controvertido.

En ficha técnica, la vacunación con Fendrix está indicada en la prevención de la hepatitis B en pacientes renales. No obstante, existen numerosos estudios de la utilización de esta vacuna en otros grupos de riesgo como los pacientes con inmunosupresión severa

por tratamiento o enfermedad que avalan el uso por una mejoría en la respuesta inmunitaria.

2. Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar la inmunogenicidad de la vacunación frente a hepatitis B en pacientes tratados con rituximab.

Como objetivos específicos se detallan los siguientes:

1. Determinar la tasa de respuesta a la vacuna frente la hepatitis B en pacientes tratados con rituximab mediante la medición de anticuerpos anti-HBs
2. Comparar la inmunogenicidad de diferentes tipos de vacunas frente la hepatitis B en pacientes tratados con rituximab y evaluar factores asociados a la tasa de respuesta.

3. Material y métodos

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo. Realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en pacientes con uso de rituximab que habían recibido vacunación frente la hepatitis B en el año 2023 como parte de su calendario de inmunizaciones individualizado.

3.2. Variables

Las principales variables a analizar incluyeron el nivel de anticuerpos frente a hepatitis B (anti-HBs), medido al mes post-vacunación, la tasa de respuesta protectora, definida según la OMS como niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL tras la vacunación, pacientes con anti-HBs <10 mUI/mL considerados como no respondedores y niveles de AcHBs > 100 mUI/mL considerados como respuesta robusta.

Otras variables consideradas son el tipo de vacuna administrada, así como el número de dosis. Las variables secundarias incluyen características socio demográficas asociadas, la evolución temporal de los anticuerpos anti-HBs y los factores de riesgo asociados. Las variables recogidas incluían: edad, sexo, exitus, tipo de enfermedad, tratamiento inmunosupresor, tipo de vacuna administrada, número de dosis administradas, fecha de vacunación de las dosis administradas, pauta completa, coadministración con otras vacunas, grupos de riesgo en el que se incluyen los pacientes y comorbilidades.

3.3. Población del estudio

Criterios de inclusión:

El estudio está compuesto por pacientes en tratamiento con rituximab que hubiesen recibido la vacuna del virus de la Hepatitis B (VHB) en las consultas de inmunización en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el año 2023.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, con antecedentes de hepatitis B crónica o enfermedad hepatitis viral activa, así como aquellos en tratamiento con otros inmunosupresores al mismo tiempo que rituximab.

3.4. Programa de vacunación

Las vacunas empleadas en los pacientes de la muestra fueron las siguientes:

- Hbvaxpro 10 mcg: se trata de una vacuna antihepatitis B de DNA recombinante indicada para la inmunización activa frente a todos los subtipos de VHB en individuos a partir de los 16 años. Se pueden administrar dos pautas de vacunación: pauta normal (0-1-6 meses) y pauta rápida (0-1-2-12 meses).
- Hbvaxpro 40 mcg: se trata de una vacuna antihepatitis B de DNA recombinante indicada para la inmunización activa frente a todos los subtipos de VHB en adultos en prediálisis y diálisis. Se puede administrar la siguiente pauta de vacunación: pauta normal (0-1-6 meses).
- Fendrix: se trata de una vacuna antihepatitis B de DNA recombinante adsorbida y adyuvada, indicada en la inmunización activa frente a todos los subtipos de VHB en pacientes con insuficiencia renal, prehemodializados y hemodializados, a partir de los 15 años. Se recomienda administrar la siguiente pauta de vacunación: pauta normal (0-1-2-6 meses). En este caso, si el ciclo primario de vacunación se ha realizado con Fendrix, debe completarse con la misma vacuna.
- Engerix B 20 mcg JPC: se trata de una vacuna antihepatitis B de DNA recombinante y adsorbida, indicada en la inmunización activa frente a todos los subtipos conocidos de VHB a partir de los 16 años. Se recomienda seguir las siguientes pautas de vacunación: pauta normal (0-1-6 meses), pauta acelerada (0-1-2-12 meses) y pauta ultrarrápida (0-7-21 días y 12 meses), en aquellos casos en los que se viaje a zonas endémicas.
- Vaxelis: se trata de una vacuna frente a difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B (en forma de ADN recombinante), poliomielitis y Haemophilus tipo b. Está indicada en la vacunación primaria y de recuerdo en lactantes y niños a partir de las 6 semanas de

edad. La pauta de vacunación primaria consiste en la administración de dos o tres dosis, con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis.

- Recombivax B: se trata de una vacuna antihepatitis B de DNA recombinante indicada en la inmunización activa frente a todos los subtipos de VHB en niños, adolescentes y adultos en riesgo de exposición al virus, así como en adultos en prediálisis y diálisis. Se recomienda emplear las siguientes pautas de vacunación: pauta normal (0-1-6 meses) y pauta rápida (0-1-2-12 meses).
- Twinrix: se trata de una vacuna antihepatitis A inactivada y antihepatitis B de ADN recombinante empleada en adultos y adolescentes a partir de los 16 años. Se recomienda administrar las siguientes pautas: pauta normal (0-1-6 meses) y pauta ultrarrápida (0-7-21 días-12 meses).

La elección de la pauta depende de varios factores, entre ellos el tiempo antes del tratamiento, disponibilidad de vacunas, ajuste de dosis al tratamiento con rituximab y la elección del facultativo de Medicina Preventiva adaptada a las necesidades individuales del paciente.

3.5. Análisis estadístico

La base de datos anonimizada ha sido proporcionada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En el análisis descriptivo se han calculado porcentajes, frecuencias para variables categóricas y medias y desviaciones estándar para variables numéricas. Se han realizado comparaciones entre los niveles de anticuerpos anti-HBs en distintos puntos de tiempo empleando pruebas no paramétricas. Además, se ha comparado la respuesta a la vacuna entre los diferentes tipos de vacuna administrada mediante el test de Chi-cuadrado con una significación estadística de $p < 0,05$, evaluando la tasa de seroconversión (anticuerpos > 10 mUI/mL).

Para ajustar por posibles factores de confusión, se ha llevado a cabo un análisis multivariable usando regresión logística ($p < 0,05$), considerando variables como edad, comorbilidades y dosis de rituximab.

El análisis estadístico ha sido realizado mediante el paquete estadístico SPSS V27 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

3.6. Aspectos éticos

Este estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y en concordancia con la normativa vigente de la Ley de Protección de Datos de Carácter

Personal. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes de forma verbal para la autorización de la revisión de la historia clínica, asegurando la comprensión de la naturaleza, los objetivos, los riesgos y los beneficios potenciales del estudio.

Además, se debe garantizar la confidencialidad de la información personal y médica de los participantes, protegiendo su privacidad en todo momento, por lo cual todos los datos se subieron a la plataforma RedCap de forma anonimizada. Se ha obtenido el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIm) del Área de Salud de Valladolid.

4. Resultados

4.1. Características de los pacientes

Fueron evaluados un total de 112 pacientes, de los cuales hubo 4 exitus (3.6%). La media de edad de los pacientes fue de 57.35 (DS 11.37) años, siendo 60 (53.6%) mujeres.

Respecto al tratamiento con rituximab, 99 (88.4%) estaban siendo tratados con Ruxience 500 mg vial y 13 (11.6%) con Truxima vial 500mg/50ml.

4.2. Enfermedades asociadas

Se clasificaron en cuatro categorías diagnósticas las distintas enfermedades que padecían los pacientes. Treinta y nueve pacientes (34.8%) se agruparon bajo la categoría de enfermedades autoinmunes, 56 (50%) como enfermedades neurodegenerativas, 14 (12.5%) como enfermedades hematológicas malignas y 3 (2,7%) como trasplante de órgano sólido (Figura 1).

4.3. Respuesta a la vacunación

La proporción de respondedores ($\text{anti-HBs} \geq 10 \text{ mUI/mL}$) en el primer mes post-vacunación fue de un 64,3 % (Figura 2). De los respondedores, un 35,7% desarrollaron una respuesta robusta con $\text{anti-HBs} > 100 \text{ mUI/mL}$.

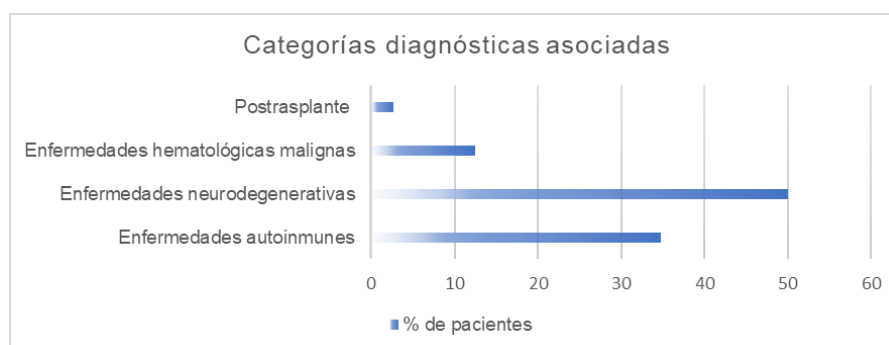


Figura 1: Categorías diagnósticas asociadas

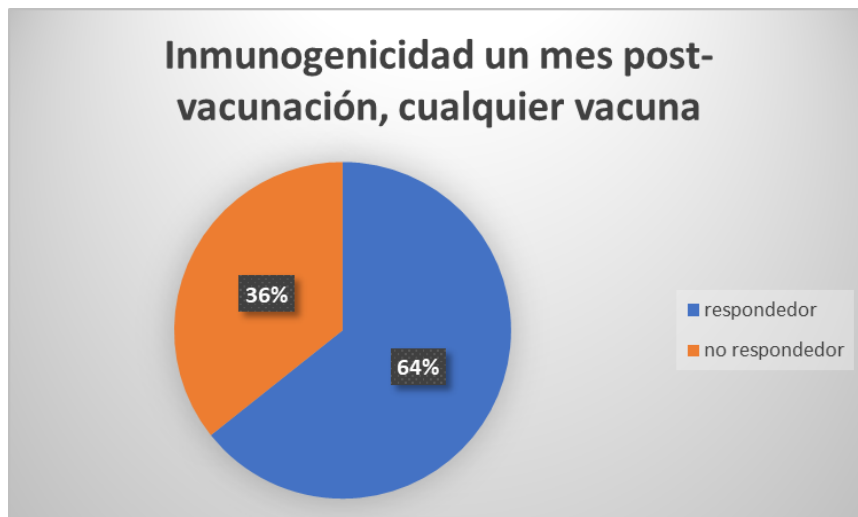


Figura 2: Respuesta vacunal frente a hepatitis B al mes post-vacunación La mediana de anticuerpos anti-HBs alcanzada por los pacientes de la muestra fue de 312 mUI/mL (rango 53,6-1000).

En el análisis bivalente se evaluó la asociación entre las variables recogidas y la respuesta de la vacuna del VHB. La distribución de las variables de estudio se recoge en la Tabla 1.

La media de edad en los pacientes respondedores (niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/mL) fue de 56,14 (DE 11,75) años, mientras que la media de edad en los no respondedores (anti-HBs < 10 mUI/mL), fue de 58,61 (DE 10,92) años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad de los pacientes ($p=0,251$).

En relación con el sexo, el porcentaje de respondedores en los varones fue del 47,4 %. En cuanto a las mujeres, el porcentaje de respondedoras fue del 52,6%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo de los pacientes ($p=0,839$). El 43,6% de los pacientes que padecían enfermedades autoinmunes respondieron a la vacunación frente al VHB. De los pacientes con enfermedades neurodegenerativas, se obtuvieron un 80,4 % de respondedores. En cuanto a las enfermedades hematológicas malignas, un 57,1% de pacientes respondieron con anti-HBs y, por último, de los pacientes trasplantados se obtuvo un 50% de respuesta. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto al diagnóstico ($p = 0,03$).

Para un primer ciclo, se utilizaron diferentes vacunas, el 47,3% ($n=53$) fue vacunados con vacuna recombinante Engerix B 20 mg, un 22,3% ($n=25$) fueron vacunados con HBVAXPRO 10, un 19,6% (22) fueron vacunados con FENDRIX, un 3,6% ($n=4$) fueron vacunados con pautas mixtas, un 4,5% ($n=5$) con HBVAXPRO 2,7% ($n=3$) fueron vacunados con otras vacunas.

CARACTERÍSTICAS		TOTAL (N = 112)	NO RESPONDEDORES	RESPONDEDORES	P VALOR
Edad media		57.35 (DS 11.37)	58,6 (DE 10,92)	56,14 (DE 11,75)	0,251
Sexo, n (%)	Hombres	52 (46,4%)	25 (45,5%)	27 (47,4%)	0,839
	Mujeres	60 (53,6%)	30 (54,5%)	30 (52,6%)	
Tratamiento, n (%)	Ruxience 500 mg vial	99 (88,4%)	46 (30,8 %)	53 (63,6%)	0,123
	Truxima vial 500 mg/50 ml	13 (11,6%)	9 (30,8%)	4 (69,2 %)	
Etiología	Enfermedades autoinmunes	39 (34,8%)	22 (56,4%)	17 (43,6%)	0,03
	Enfermedades neurodegenerativas	56 (50%)	11 (19,6%)	45 (80,4%)	
	Enfermedades hematológicas malignas	14 (12,5%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	
	Trasplantados	3 (2,7%)	1 (35,7%)	2 (64,3%)	

Tabla 1. Características de los pacientes y su respuesta categorizada en no respondedores (Anti-HBs <10 mUI/mL) y respondedores (AntiHBs ≥10 mUI/mL) al mes postvacunación.

Tipo de Vacuna	Porcentaje (%)	Número (n)
Engerix B 20 mcg (recombinante)	47,3	53
HBVAXPRO 10	22,3	25
FENDRIX	19,6	22
Pautas mixtas	3,6	4
HBVAXPRO	4,5	5
Otras vacunas	2,7	3

Tabla 1. Distribución de pacientes según el tipo de vacuna utilizada en el primer ciclo de vacunación

La tasa de respuesta por vacuna fue la siguiente, del total de los vacunados con Engerix 20 mg respondieron el 69,8%, un 72,7% respondieron a la vacunación con vacuna Fendrix, un 40% con Hbvaxpro 10 mg, un 40% con vacuna HBvaxpro 40 mg y un 100% de los pacientes vacunados con pautas mixtas y otras. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p=0,02).

	Total (N =112)	No respondedores	Respondedores
Engerix 20 mcg	53	16 (30,2%)	37 (69,8%)
Fendrix	22	6 (27,3%)	16 (72,7%)
HBVAXPRO 10 mcg	25	15 (60%)	10 (40%)
HBVAXPRO 40 mcg	5	3 (60%)	2 (40%)
Pautas mixtas	4	0 (0%)	4 (100%)
Otras	3	0 (0%)	3 (100%)

Tabla 3. Respuesta a diferentes tipos de vacunas durante el primer ciclo

Las personas con diagnóstico de enfermedades autoinmunes obtuvieron diferentes tasas de respuesta según vacuna. Un 50% respondió con AchBs >10 UI/ml con la vacuna Engerix B20 mg, un 66,7% con vacuna Fendrix, un 28,6% con HBvaxpro 10 mg y un 25% con HBvaxpro 40 mg. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,225$)

Las tasas de respuestas positivas en los pacientes con enfermedades neurodegenerativas según vacunas fueron, 77,1% con vacuna Engerix 20 mg, 88,9% con Fendrix, 66,7% con HBvaxpro 10 y del 100% con pautas mixtas y otras. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,588$). En relación con los pacientes con enfermedades hematológicas, las tasas de respuestas positivas fueron 66,7% (4) para Engerix 20 mg, 50% (1) para Fendrix, 25% (1) para HBvaxpro 10 y 100% (1) para HBvaxpro 40 mg. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,48$).

5. Discusión

En este Trabajo de Fin de Grado se ha analizado la respuesta a la vacunación contra el virus de la Hepatitis B en pacientes inmunosuprimidos en tratamiento con rituximab por diferentes patologías.

La media de edad fue de 57 años y, aunque no se han hecho agrupaciones de edad en nuestro estudio, todos los estudios realizados indican que existe una menor tasa de seroprotección en pacientes de mayor edad, así como una mayor vulnerabilidad a padecer diversas infecciones (24), hallazgo que no se ha podido evidenciar con nuestra población. Este estudio incluyó 53,6% mujeres y 46,4% hombres, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos.

Estos hallazgos concuerdan con la tendencia epidemiológica de la Hepatitis B en nuestra población, que afecta especialmente a la población de mediana edad en ambos sexos (3). En este trabajo no se ha observado ninguna diferencia significativa relacionada con el sexo entre respondedores y no respondedores ($p=0,852$), en contraposición con lo reportado en estudios como el de Anticoli et al. (26,27) en el que se produjo una mayor respuesta vacunal en el sexo femenino, con unos niveles de anti-HBs superiores al de los varones e incluso una persistencia de estos durante más de diez años tras la última dosis de la vacuna. Según este estudio, podría estar relacionado con el impacto de las hormonas sexuales y en concreto de los estrógenos en la diferenciación de las células B y la producción de IgG e IgM, así como en la localización en el cromosoma X de varios genes relacionados con la inmunidad que podrían producir una respuesta más intensa en la vacunación.

Hoy en día existen pocos artículos que evalúen la respuesta a diferentes tipos de vacunas, incluyendo adyuvadas en pacientes en tratamiento con anti-CD20, en concreto rituximab (15).

La tasa de respondedores que se obtuvo en nuestro estudio al mes post-vacunación fue del 64,3%. Según un estudio de Hernán-García et al. (29) en el que se evidenció una respuesta del 77.4% en enfermos renales crónicos prediálisis y 66.7% en hemodiálisis vacunados con Fendrix. Estos niveles de protección gracias a la vacunación se asemejan a los que se esperaría encontrar para población inmunosuprimida. Un esquema completo de vacunación frente al VHB en población adulta sana conlleva la administración de tres dosis de la vacuna con una pauta de 0-1-6 meses. Una respuesta protectora con unos títulos de anti-HBs >10 mUI/ml cabría esperarse en más de un 90-95% de la población e incluso la mayoría de los individuos vacunados pueden llegar a desarrollar unos niveles de anti-HBs superiores a 100 mUI/ml al cabo de 6-8 semanas tras completar un ciclo.

Por otro lado, en un estudio de Yang et al. (28), se observaron unas tasas de seroprotección más elevadas en adultos jóvenes, lo que apoya un comienzo de la vacunación a edades más tempranas para mejorar la eficacia. Además, en este mismo estudio se analizaron otros factores que podrían influir en la respuesta vacunal, determinando que la edad avanzada, el sexo masculino, un índice de masa corporal >25 , el hábito tabáquico y las comorbilidades reducen la respuesta a la vacuna de la hepatitis B.

En nuestro estudio, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$) con respecto al grupo diagnóstico y la respuesta a la vacunación, teniendo

menores tasas de respondedores los diagnósticos de enfermedades autoinmunes (43,6%) y enfermedades hematológicas malignas (57,2%) que a los pacientes con enfermedades neurodegenerativas (80,4%). Se han encontrado diferentes tasas de respuesta en el análisis de las diferentes patologías estudiadas, lo que sugiere que existen mecanismos inmunológicos subyacentes que pueden afectar a la respuesta inmunitaria vacunal.

A este respecto, nuestro estudio evidencia que las respuestas vacunales en los diferentes grupos diagnósticos varían según el tipo de vacuna utilizada. De entre todas las posibles vacunas utilizadas en estos grupos de riesgo, con la que se alcanzan niveles más altos de respuesta es con la vacuna adyuvada Fendrix en la totalidad de la muestra.

Además, las tasas de respuesta a estas vacunas son también mayores en el grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes y enfermedades neurodegenerativas. Esto responde a la premisa de que existe evidencia científica que demuestra que el uso de vacunas adyuvadas como la Fendrix en pacientes inmunosuprimidos en tratamiento con anti-CD20 induce una mayor y más temprana tasa de seroconversión en comparación con las no adyuvadas (17,18). Por ejemplo, estudios con vacunas no adyuvadas como la Engerix B han documentado menor tasa de seroconversión (21).

En un estudio de Kuiper et al. (29), se analizó una muestra de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con inmunosupresores sistémicos entre los que se encuentran la prednisona, azatioprina o anti-TNF alfa. Se compararon las tasas de respuesta en vacunados con Fendrix que habían recibido un esquema de vacunación modificado, en el que se incluía una dosis inicial doble, de los que habían recibido un esquema estándar. Los resultados que se obtuvieron fueron unas tasas de seroprotección del 86,2% y del 88,9%, respectivamente; lo que indica que la respuesta general encontrada en nuestro estudio es más baja a diferencia de otros pacientes con otros tratamientos inmunosupresores y con otras patologías, y mucho más baja que en la población sana. Por lo que podemos concluir que el rituximab produce una afectación en la respuesta inmunitaria de las vacunas, disminuyendo la efectividad y alejándose de la potencial respuesta protectora. Estos hallazgos son compatibles con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde se observa que las tasas de respuesta a la vacunación frente a hepatitis B son bajas en estos pacientes.

Una limitación de este trabajo ha sido el tiempo de observación de los participantes, debido a los pacientes fallecidos (3,6%), así como los pacientes que no han podido seguirse por otras causas. Además, aunque nuestra muestra es significativa, 112

pacientes, en futuras líneas de investigación se recomienda aumentar el tamaño muestral para asegurar mayor potencia estadística.

La importancia de nuestro trabajo radica en la aportación de evidencia científica en un campo en el que existe muy poca literatura científica y pocos estudios realizados en este tipo de población. Además, estos resultados sugieren que debemos plantearnos estrategias que mejoren las tasas de respuesta a la vacunación frente a hepatitis B y que aseguren la protección a largo plazo. A este respecto, destacamos la importancia de la elección adecuada del tipo de vacuna, el momento de vacunación, la pauta vacunal, realización de controles serológicos posteriores y un seguimiento a largo plazo. Debemos plantearnos también la posibilidad de revacunaciones a lo largo del tiempo para mantener los anticuerpos suficientes y la administración de otras pautas. Tras los resultados de Fendrix frente al resto de vacunas, con tasas presumiblemente más altas, podemos concluir o plantearnos vacunar con vacunas adyuvadas de entrada para alcanzar mejores coberturas.

6. Conclusiones

Nuestros datos permiten concluir que el tipo de diagnóstico se asocia con peores respuestas a la vacunación, así como una respuesta robusta temprana. La importancia de la elección del tipo de vacuna es evidente, con tasas más altas de respuesta con vacunas adyuvadas frente a las no adyuvadas.

Se han encontrado diferentes tasas de respuesta en el análisis de las diferentes patologías estudiadas, lo que sugiere que existen mecanismos inmunológicos subyacentes que pueden afectar a la respuesta inmunitaria vacunal.

Es importante el seguimiento a lo largo del tiempo de la respuesta serológica y plantearse la utilización de dosis de refuerzo para mantener la inmunidad a largo plazo si fuera necesario.

Es crucial el desarrollo de programas de vacunación actualizados y ajustados a este grupo de pacientes, manteniéndolos actualizados con el objetivo de asegurar una respuesta inmune adecuada a lo largo de la vida del paciente, teniendo en cuenta que la vacunación al nacimiento podría conferir cierta protección inicial antes del tratamiento con rituximab.

Finalmente, es necesario realizar nuevos estudios para explorar los mecanismos inmunológicos que influyen la persistencia de los anticuerpos, así como para determinar las pautas de vacunación óptimas para una protección prolongada, teniendo en cuenta la compleja y variable farmacocinética del rituximab.

Bibliografía

1. Casan JML, Wong J, Northcott MJ, Opat S. Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Dec 2;14(12):2820.
2. Ministerio de Sanidad. Indicadores clave: Hepatitis B y C. 2025 Apr.
3. Unidad de vigilancia de VIH I y hepatitis B y C. INFORME DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA HEPATITIS B EN Redacción y elaboración: Este informe ha sido elaborado por. Madrid; 2025 Feb.
4. Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun*. 2005;8:140–74.
5. Beers SA, French RR, Chan HTC, Lim SH, Jarrett TC, Vidal RM, et al. Antigenic modulation limits the efficacy of anti-CD20 antibodies: Implications for antibody selection. *Blood*. 2010 Jun 24;115(25):5191–201.
6. Tipton TRW, Roghanian A, Oldham RJ, Carter MJ, Cox KL, Mockridge CI, et al. Antigenic modulation limits the effector cell mechanisms employed by type I anti-CD20 monoclonal antibodies. *Blood*. 2015 Mar 19;125(12):1901–9.
7. Mitra S, Tomar PC. Hybridoma technology; advancements, clinical significance, and future aspects. *Journal of Genetic Engineering & Biotechnology*. 2021 Dec 1;19(1):159.
8. Alwayn IPJ, Xu Y, Basker M, Wu C, Buhler L, Lambrigts D, et al. Effects of specific anti-B and/or anti-plasma cell immunotherapy on antibody production in baboons: Depletion of CD20- and CD22-positive B cells does not result in significantly decreased production of anti- α Gal antibody. *Xenotransplantation*. 2001;8(3):157–71.
9. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, Foà R, Gaidano G, Gamba E, et al. Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *MAbs*. 2013;5(6):826–37.
10. Li J, Zhi J, Wenger M, Valente N, Dmoszynska A, Robak T, et al. Population pharmacokinetics of rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;52(12):1918–26.
11. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases in Adult Population in

- Spain (EPISER 2016 Study): Aims and Methodology. *Reumatología Clínica* (English Edition). 2019 Mar 1;15(2):90–6.
12. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol*. 2023;14.
 13. St.Clair EW. Good and bad memories following rituximab therapy. *Arthritis Rheum*. 2010 Jan;62(1):1–5.
 14. Estudio BIOBADASER. REGISTRO ESPAÑOL DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS DE TERAPIAS DIRIGIDAS EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS (Fase III). Madrid; 2024.
 15. Romão VC, Ávila-Ribeiro P, Gonçalves MJ, Cruz-Machado R, Guerreiro AB, Teixeira V, et al. Hepatitis B vaccination associated with low response in patients with rheumatic diseases treated with biologics. *RMD Open*. 2023 Dec 6;9(4):e003597.
 16. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy: a Case Series and Appraisal of Society Guidelines. *J Gen Intern Med*. 2022 Feb 1;38(2):490.
 17. María FP, María BGA, Darío RFO, Paula AP, Vicent LRJ, Inés FP, et al. Immunogenicity of the hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04C in patients with biological therapies. *Vaccine*. 2023 Jan 16;41(3):744–9.
 18. Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressant and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2017 May 1;152(6):1297–309.
 19. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. *Blood Adv*. 2021 Jun 22;5(12):2624–43.
 20. Koc ER, Turan OF, Saridas F, Menguc B, Minaz SN, Ozkaya G. Efficacy of Accelerated Vaccination against Hbv to Achieve Antibody formation in Multiple Sclerosis Patients Receiving Anti-Cd20 Therapy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(5):697–701.

21. Maillart E, Todesco E, Assoumou L, Beigneux Y, Lubetzki C, Papeix C, et al. Humoral response after accelerated schedule of HBV vaccination in MS patients before anti-CD20 therapy. *J Neurol*. 2024 May 1;271(5):2871–4.
22. Carvajal R, Guananga-Álvarez D, Tur C, Esperalba J, Rodríguez-Barranco M, Rando-Segura A, et al. Effect of the Number of Vaccine Doses Before Starting Anti-CD20 Therapy on Seroprotection Rates Against Hepatitis B Virus in People With MS. *Neurology*. 2025 Jan 16;104(3):e210281.
23. Didierlaurent AM, Morel S, Lockman L, Giannini SL, Bisteau M, Carlsen H, et al. AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. *The Journal of Immunology*. 2009 Nov 15;183(10):6186–97.
24. Noordeen F, Theneshkar S, Arunasalam S. Protective immunity in a sample of healthy adults following vaccination with a more cost effective recombinant HBsAg vaccine. *Journal of Clinical Virology Plus*. 2022 Feb 1;2(1).
25. Unidad de vigilancia de VIH I y hepatitis B y C. INFORME DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA HEPATITIS B EN Redacción y elaboración: Este informe ha sido elaborado por. Madrid; 2025 Feb.
26. Anticoli S, Capanna S, Volpin A, Melis P, Ortona E, Vonesch N, et al. Sex differences in response to HBV vaccination in a cohort of health care workers. *Vaccine X*. 2025 Jan 1;22.
27. Trevisan A, Giuliani A, Scapellato ML, Anticoli S, Carsetti R, Zaffina S, et al. Sex disparity in response to hepatitis B vaccine related to the age of vaccination. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 1;17(1).
28. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Scientific Reports*. 2016 Jun 21;6.
29. Kuiper VP, van der Plas P, Hoogerwerf MA, Koopman JPR, van der Meulen AE, Roukens AHE, et al. A comparison of two Fendrix hepatitis B vaccination schedules in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2022 Oct 12;40(43):6201–5.

Autora: Andrea M^a Álvarez López
Tutora: Cristina Hernán García

Introducción

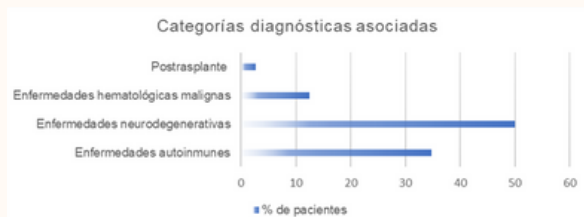
Los anticuerpos monoclonales, entre ellos el rituximab (anti-CD20), han supuesto una revolución en el tratamiento de diversas enfermedades durante las últimas décadas. Sin embargo, su efecto inmunosupresor predispone a la aparición de infecciones y a la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). La prevalencia en España del VHB es baja, pero la gravedad de sus consecuencias (cirrosis y hepatocarcinoma) hace necesaria la vacunación de estos pacientes, teniendo en cuenta su menor tasa de respuesta a causa de la inmunosupresión.

Objetivos

- Evaluar la inmunogenicidad de la vacunación frente a hepatitis B en pacientes tratados con rituximab.
- Determinar la tasa de respuesta a la vacuna frente la hepatitis B en pacientes tratados con rituximab mediante la medición de anticuerpos anti-HBs.
- Comparar la inmunogenicidad de diferentes tipos de vacunas y evaluar factores asociados a la tasa de respuesta.

Resultados

- Fueron evaluados un total de 112 pacientes, de los cuales hubo 4 exitus (3,6%) a lo largo del periodo estudiado.
- Tratamiento: 88,4% Ruxience 500 mg vial, 11,6% Truxima vial 500 mg/50 ml.



CARACTERÍSTICAS		TOTAL (N = 112)	NO RESPONDIDORES	SI RESPONDIDORES	P VALOR
Edad media		57,35 (DS 11,37)	58,6 (DE 10,92)	56,14 (DE 11,75)	0,251
Sexo, n (%)	Hombres	52 (46,4%)	25 (45,5%)	27 (47,4%)	0,839
	Mujeres	60 (53,6%)	30 (54,5%)	30 (52,6%)	
Tratamiento, n (%)	Ruxience 500 mg vial	99 (88,4%)	46 (30,8%)	53 (63,6%)	0,123
	Truxima vial 500 mg/50 ml	13 (11,6%)	9 (30,8%)	4 (69,2%)	
Etiología	Enfermedades autoinmunes	39 (34,8%)	22 (56,4%)	17 (43,6%)	0,03
	Enfermedades neurodegenerativas	56 (50%)	11 (19,6%)	45 (80,4%)	
	Enfermedades hematológicas malignas	14 (12,5%)	6 (42,9%)	8 (57,1%)	
	Trasplantados	3 (2,7%)	1 (35,7%)	2 (64,3%)	

Material y métodos

- Diseño: estudio observacional retrospectivo.
- Población: pacientes con uso de rituximab que habían recibido vacunación frente la hepatitis B en el año 2023 como parte de su calendario de inmunizaciones individualizado.



Criterios de inclusión

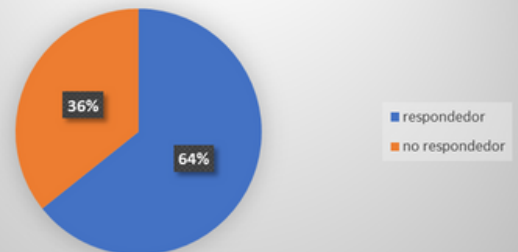
Pacientes en tratamiento con rituximab que hubiesen recibido la vacuna del VHB en las consultas de inmunización en el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el año 2023



Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Antecedentes de hepatitis B crónica o enfermedad hepática activa
- En tratamiento con otros inmunosupresores al mismo tiempo que rituximab

Immunogenicidad un mes post-vacunación, cualquier vacuna



	Total (N =112)	No respondedores	Respondedores
Engerix 20 mcg	53	16 (30,2%)	37 (69,8%)
Fendrix	22	6 (27,3%)	16 (72,7%)
HBVAXPRO 10 mcg	25	15 (60%)	10 (40%)
HBVAXPRO 40 mcg	5	3 (60%)	2 (40%)
Pautas mixtas	4	0 (0%)	4 (100%)
Otras	3	0 (0%)	3 (100%)

Conclusiones

- 1.El tratamiento con rituximab disminuye la respuesta a la vacunación, reduciendo su efectividad y alejándose de la potencial respuesta protectora, favoreciendo la reactivación del virus de la hepatitis B.
- 2.Existen pocos estudios realizados en este tipo de población que analicen la respuesta vacunal tras el tratamiento con fármacos anti-CD20.
- 3.El diagnóstico se asocia con peores tasas de respuesta a la vacunación.
- 4.Es necesario valorar estrategias que incrementen la seroprotección a corto y largo plazo de estos pacientes, como son el uso de vacunas adyuvadas como Fendrix, el empleo de diferentes pautas vacunales o la monitorización de los niveles de anticuerpos a largo plazo.
- 5.La farmacocinética del rituximab es compleja y aún se desconocen algunos aspectos que podrían estar relacionados con la tasa de respuesta, por lo que sería interesante realizar futuros estudios al respecto, así como ampliar el tiempo de seguimiento de los pacientes y el tamaño muestral, con el objetivo de aumentar la potencia estadística de los estudios.

Bibliografía

