

Actualización en vacunación contra la hepatitis B: situaciones especiales y nuevas vacunas. Revisión de tema

Update on Vaccination against hepatitis B: special situations and new vaccines. Review article

Rosendo Castellanos-Suaréz¹ ; Karen Yurianny Saavedra-González² ; Andrei Joseph Cadena-Martínez² 

¹ Médico especialista en Medicina Interna y Docencia Universitaria. Profesor del Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correo: rosendoc@uis.edu.co

² Estudiante de X semestre de Medicina de la Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Fecha de recibido: 6 de noviembre de 2023 - Fecha de aceptado: 17 de marzo de 2024

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La vacuna ADN recombinante contra el virus de la hepatitis B es la vacuna estándar debido a su alta efectividad. Sin embargo, algunos pacientes tienen respuestas insuficientes. Este artículo busca describir la vacunación contra el virus de la hepatitis B en situaciones especiales y el desarrollo de nuevas vacunas. Se realizó una búsqueda en PubMed y ScienceDirect con términos como “Non-responsiveness”, “HIV”, “renal patients”, “dialysis patients”, “biological therapy” y “Hepatitis B vaccine”; se seleccionaron 41 artículos para revisión. En condiciones como infección por el virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad renal crónica, terapia biológica y no respondedores, debido a factores genéticos, inmunológicos y variables individuales, existe un mayor riesgo de no generar anticuerpos suficientes para alcanzar un estado de inmunización adecuado. Actualmente, se han desarrollado nuevas vacunas (Fendrix®, Heplisav-B®, PreHevbrio®) que han mostrado tener mejores resultados, por lo que es necesario considerar una vacunación diferente a la estándar en situaciones especiales.

Palabras clave: Vacunas contra hepatitis B. No respondedores. VIH. Insuficiencia renal crónica. Diálisis renal. Terapia biológica. PreHevbrio®. Fendrix®. Heplisav-B®. Vacuna contra la Hepatitis B AS04.

¿Cómo citar este artículo? Castellanos-Suaréz R, Saavedra-González KY, Cadena-Martínez AJ. Actualización en vacunación contra la hepatitis B: situaciones especiales y nuevas vacunas. Revisión de tema. MÉD.UIS. 2024;37(1):133-145. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v37n1-2024011>

Abstract

The recombinant DNA vaccine against Hepatitis B virus is the standard vaccine due to its high effectiveness. However, some patients have inadequate responses. This article seeks to describe HBV vaccination in special situations and the development of new vaccines. A search was conducted on PubMed and ScienceDirect using terms such as “Non-responsiveness,” “HIV,” “renal patients,” “dialysis patients,” “biological therapy,” and “Hepatitis B vaccine,” selecting 41 articles for review. In conditions such as HIV infection, chronic kidney disease, biological therapy, and non-responders due to genetic, immunological, and individual variables, there is a greater risk of not generating sufficient antibodies to achieve adequate immunization status. New vaccines (Fendrix®, Heplisav-B®, PreHevbrio®) have been developed which have shown better results, thus necessitating consideration of alternative vaccination approaches in special situations.

Keywords: Hepatitis B Vaccines. Non-responsiveness. HIV. Renal Insufficiency, Chronic. Renal Dialysis. Biological therapy. PreHevbrio®. Fendrix®. Heplisav-B®. Hepatitis B vaccine ASo4.

Introducción

La hepatitis B es una infección viral, potencialmente mortal, que puede tener manifestaciones clínicas agudas y crónicas¹. En la fase aguda, se puede presentar desde una hepatitis anictérica, subclínica y silente, hasta una hepatitis con ictericia que puede llegar a ser grave o, en menor frecuencia, fulminante. La infección puede resolverse espontáneamente en 4 a 8 semanas con recuperación completa o cursar hacia la cronicidad². En la fase crónica, la enfermedad puede fluctuar entre períodos de actividad e inactividad con estabilización de las aminotransferasas, también conocido como portador inactivo; el periodo de actividad implica un riesgo significativo para el desarrollo tanto de cirrosis como de hepatocarcinoma^{1,3}.

El virus de la hepatitis B (VHB) se transmite a través del contacto con fluidos corporales infectados: sangre, relaciones sexuales, uso de drogas inyectables infectadas y transmisión vertical (madre-hijo)⁴. Entre los factores de riesgo están las conductas sexuales de riesgo, violencia sexual, uso de técnicas invasivas, ser del personal de salud, entre otros (ver Tabla 1).

A nivel molecular, el VHB tiene un genoma que se divide en 4 marcos de lectura abierta (S, P, C y X), los cuales contienen genes que codifican proteínas del core, de la envoltura, de la polimerasa y de las proteínas X^{7,8,5}. Dentro del fragmento S, se encuentran las regiones Pre-S1, Pre-S2 y S, que codifican a las proteínas de la envoltura: la proteína grande, la proteína mediana y la proteína pequeña

(HBsAg) (ver Figura 1). Estas proteínas son las principales encargadas de la respuesta inmune humoral^{7,10}.

Tabla 1. Factores de riesgo para infección por VHB

Factores de riesgo para infección por el VHB	
Ocupacional: personal salud, cuerpos de seguridad del Estado, colaboradores en autopsias (prosectores y encargados del embalsamamiento), personas que ejercen la prostitución, internos o personal de instituciones penitenciarias.	Conductas sexuales de riesgo: múltiples parejas sexuales, contacto sexual de pacientes con hepatitis B aguda, crónica y portadores inactivos.
Pacientes en programa de hemodiálisis o trasplante	Personas con infección por VIH
Pacientes con hepatopatías crónicas o hepatitis C positivos	Personas diagnosticadas recientemente con una infección de transmisión sexual
Mujeres transgénero	Habitantes de calle
Usuarios de drogas por vía parenteral	Uso frecuente de técnicas invasivas: acupuntura, tatuajes, piercings
Hijos de madres portadoras del VHB	Viajeros a zonas endémicas del VHB

VHB (Virus de la hepatitis B), VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana).

Fuente: elaborada por los autores, adaptada de Goldman-Cecil, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología y Asociación Española de Pediatría^{4,5,6}.

Estructura del virus de la Hepatitis B

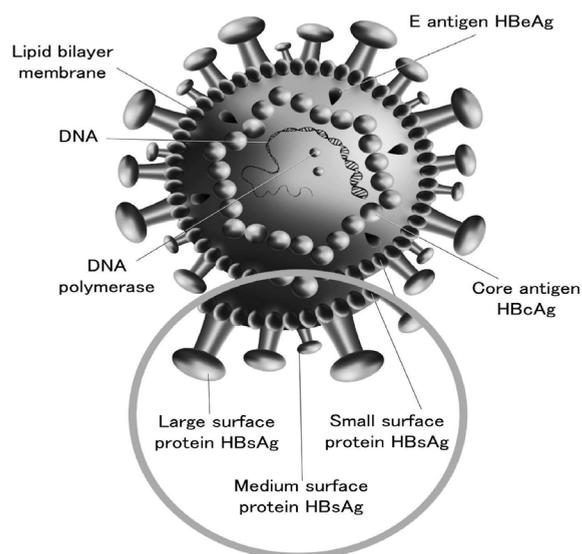


Figura 1. Estructura del virus de la hepatitis B
Fuente: elaboración propia, adaptado de Moonnoom¹¹.

La vacuna es el medio principal para prevenir la infección y las complicaciones de este virus. La primera vacuna para el VHB se desarrolló en 1980; se calificó como la primera forma de inmunización preventiva de un tipo de cáncer (hepatocarcinoma). Esta consistía en plasma sanguíneo obtenido de pacientes portadores crónicos, sin embargo, supuso un riesgo considerable de infección de otros agentes infecciosos como el VIH, lo que dificultó la obtención de grandes cantidades de donantes que fueran portadores¹². Por esta razón, en 1984, se desarrolló la llamada vacuna de segunda generación, la cual usa la tecnología de ADN recombinante que contiene un gen para la síntesis de HBsAg, usando como vehículo la *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza) y adyuvancia con aluminio. Esta vacuna se utiliza ampliamente en todo el mundo como parte del esquema de vacunación actual^{12,13}.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estimó una cobertura de vacunación contra el VHB del 81% para el 2019 y 0,1% de prevalencia de hepatitis B en menores de 5 años en las Américas¹⁴. En Colombia, en el 2019, el Ministerio de Salud reportó una cobertura del 92,5 %¹⁵. Aunque los datos epidemiológicos de la cobertura de vacunación son prometedores, esta infección sigue siendo relevante en el mundo

debido a que continúa estando presente. En el 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó 820 000 muertes, 296 millones de personas con infección crónica por VHB y se estiman 1,6 millones de nuevos casos anuales en el mundo¹⁶. En el 2022, el Instituto Nacional de Salud de Colombia reportó 2622 casos de infección por VHB en el país, lo cual muestra un aumento de casos en comparación con el 2021, que fue de 1974 casos diagnosticados^{17,18}. De los 1974 casos, el 76,3 % se dio por transmisión sexual, 15,7 % por transmisión horizontal, 7 % por transmisión parenteral/percutánea y 1 % por transmisión materno-infantil¹⁸.

Si bien la vacuna ADN recombinante (segunda generación) alcanza una eficacia superior al 95 % tras las tres dosis, existen diferentes factores que influyen en la respuesta inmunológica a la vacuna y que provocan una disminución o alteración de esta. Estos factores incluyen la obesidad, el tabaquismo, la edad mayor a 40 años, las infecciones y el abuso de drogas^{2,19}.

Asimismo, se han descrito en la literatura condiciones especiales que también han reportado niveles menores de inmunogenicidad y que han supuesto un reto científico para la creación de vacunas que puedan permitir el desarrollo normal de anticuerpos mediante la inmunización activa. En estas condiciones, se encuentra la infección por VIH, la enfermedad renal crónica, la terapia biológica, los pacientes “no respondedores” y la enfermedad celíaca^{20,21}. Adicionalmente, en los casos de violencia sexual y accidente biológico, es necesario usar un esquema de vacunación diferente al estándar.

Es por esto que es de vital importancia que el médico conozca estas condiciones especiales en la vacunación de hepatitis B y las diferentes alternativas que existen en la actualidad, teniendo en cuenta que es recomendable optar por un manejo individualizado del paciente. En consecuencia, el objetivo de este artículo es describir la vacunación contra el virus de la hepatitis B en los pacientes con VIH, no respondedores, pacientes renales y pacientes en terapia biológica. Además, se incluyen las nuevas opciones de vacunas disponibles en el mercado, con base en la literatura reciente. Se decidió incluir las anteriores enfermedades debido a la relevancia que pueden tener en nuestro contexto latinoamericano.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en los buscadores Pubmed y ScienceDirect en julio del 2023. Para ello, se usaron los términos “Non-responsiveness”, “HIV”, “renal patients”, “dialysis patients” y “biological therapy, junto a la palabra MESH “Hepatitis B vaccine” en búsquedas individualizadas, cada una con una búsqueda avanzada que limitara los términos en título/abstract. Se filtraron los artículos con resultados por año a partir del 2014, debido a la poca bibliografía que se encontraba de los últimos 5 años.

Las ecuaciones arrojaron un total de 289 artículos, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión mediante la lectura minuciosa del título y abstract. Posteriormente, se eliminaron los artículos duplicados y se seleccionaron 40 artículos que abarcaban la información necesaria para responder al objetivo del presente artículo (ver Figura 2). Adicionalmente, se agregó 1 artículo que contribuía con información sobre la respuesta inmunológica en pacientes que reciben terapia biológica, debido a los pocos artículos encontrados sobre este tema. Este artículo fue sugerido por la base de datos durante la revisión de uno de los resultados de la ecuación de búsqueda.

Los criterios de inclusión se dividieron por tipo de artículo (artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis), por contenido (enfoque en respuesta inmunitaria a la vacuna para VHB en las condiciones buscadas), idioma (español o inglés) y accesibilidad completa gratuita. Se excluyeron artículos con población pediátrica o gestante, así como aquellos cuyo objetivo principal era estudiar enfermedades, condiciones y/o virus distintos a los incluidos en la búsqueda.

Desarrollo del tema

VIH

Las personas VIH positivas tienen un alto riesgo de infección por VHB, ya que tienen formas de transmisión en común. Esta población cursa por un estado proinflamatorio y un compromiso del sistema inmune que los hace más susceptibles a desarrollar una respuesta débil o a no responder a la vacunación para VHB, y a tener una progresión más rápida de la enfermedad hepática por el VHB, que puede terminar en una cirrosis o un hepatocarcinoma²².

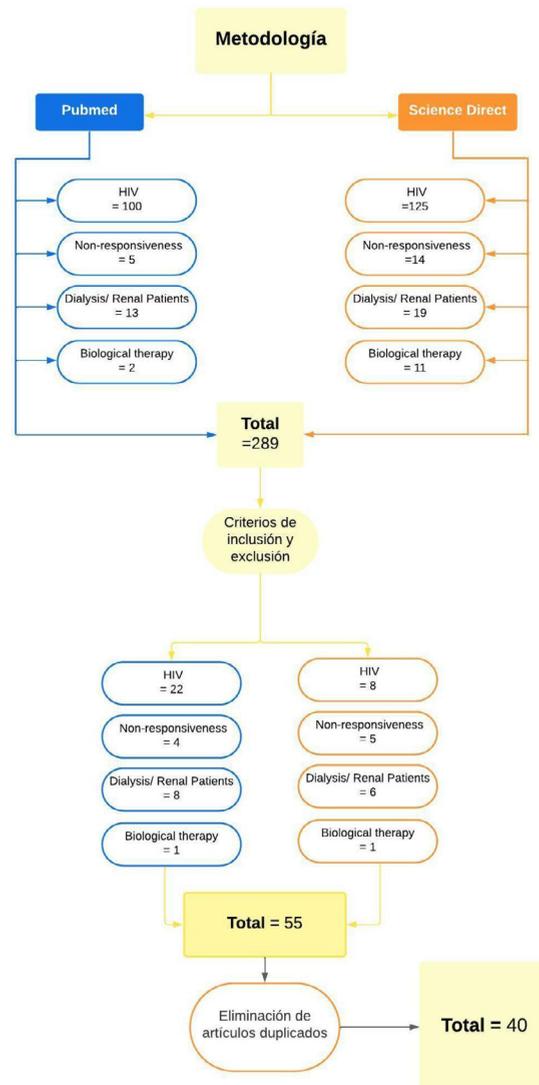


Figura 2. Diagrama de flujo de la metodología de búsqueda. Fuente: elaboración propia.

La vacuna ADN recombinante (Engerix-B®) con el esquema estándar de 20 µg ha variado en su respuesta inmunológica en esta población, dando un rango promedio entre el 30 al 85 %; sin embargo, son diversos los factores que pueden influir en esta respuesta, como el recuento de CD4, la edad, la carga viral, la previa vacunación y el tiempo de uso de los antirretrovirales^{22, 23, 24}.

Las explicaciones de esta hiporrespuesta son diversas. Un estudio demuestra una relación entre el nivel de CXCL-13 (biomarcador del centro

germinal) con la respuesta a la vacuna: en los pacientes en donde se encontró un nivel alto de este biomarcador antes de la vacunación, hubo una menor respuesta postvacuna. Además de esto, las respuestas conservadas de las células Th1 específicas de antígeno se han encontrado en los pacientes VIH respondedores²⁵.

Por otro lado, la implicación de un recuento específico de CD4 en la respuesta inmunológica ha variado en los estudios. Algunos sugieren que un recuento <350 células/ μ l es un factor de riesgo de no respuesta, mientras que otros estudios utilizaron de base en su investigación un recuento <200 células/ μ l. Lo que se recomienda es que en los pacientes VIH donde el recuento de CD4 sea bajo, se busque una alternativa diferente a la vacunación estándar, ya sea aplicando dosis más altas o aplicando una vacuna diferente a la de segunda generación^{26, 27, 28, 29}. De igual forma, se recomienda medir los anticuerpos de superficie de la hepatitis B entre 6 y 12 meses después de finalizar el esquema de vacunación, con el objetivo de identificar un fracaso temprano de la protección, ya que un estudio demostró una disminución significativa de la seropositividad después de 180 días de completado el esquema³⁰.

Ahora bien, la senescencia humoral ha demostrado ser un factor importante en la seroconversión. Se ha observado una relación inversa entre la respuesta a la vacuna y la edad en varios estudios^{23, 29, 31}. En una investigación realizada por Chatkittikunwong y colaboradores, con una muestra de 120 personas VIH positivas, se descubrió que aquellos mayores de 40 años mostraban una menor tasa de seroconversión²⁶.

La alternativa de una dosis más alta de la vacuna recombinante en los pacientes VIH positivos ha sido ampliamente estudiada^{32, 33, 34}. La mayoría de estudios sugieren que existe una mayor respuesta en los pacientes a los que se les aplica una dosis de 40 o 60 μ g, alcanzando una tasa de seroconversión que varía entre el 90 % y el 95 %, a diferencia de los pacientes vacunados con dosis estándar donde se alcanza entre 70 % hasta un 85 %^{31, 35}.

En adición, Feng Y. y colaboradores realizaron un estudio con 182 pacientes, divididos en dos grupos de 91 personas cada uno. Ambos grupos recibieron tres dosis de vacuna administradas a los 0, 1 y 6 meses. Uno de los grupos recibió un esquema de

inmunización con dosis más altas (60 μ g), mientras que al otro se le administró el esquema estándar (20 μ g). Después de 7 a 42 meses de completar el esquema de vacunación, se observó una disminución en la tasa de respuesta del 90,3 % al 51,6 % en el grupo con dosis más altas, y del 84,1 % al 44,6 % en el grupo con el régimen estándar. Esto sugiere que las dosis más altas pueden ofrecer una mayor durabilidad en la respuesta inmunitaria en comparación con el régimen estándar³⁶. También se ha evidenciado que las dosis de refuerzo pueden contribuir a una mayor persistencia de los anticuerpos en el tiempo³⁷.

Otra alternativa para los pacientes con VIH son las nuevas vacunas contra el VHB. La vacuna PreHevbrio® (Sci-B-Vac), también llamada vacuna de triple antígeno, utiliza las proteínas de Pre-S1 y Pre-S2 junto con el antígeno de superficie del VHB. Esta vacuna ha alcanzado una protección hasta del 84 % a través de un esquema de 0, 1 y 6 meses con 10 μ g de vacuna en los pacientes VIH positivos (ver Figura 1)³⁸.

También está la vacuna HepB-CpG® (HepB-CpG), la cual usa la misma tecnología de ADN recombinante, pero con el adyuvante CpG 1018, el cual activa el receptor tipo toll 9 (TLR9) que desencadena una cascada inmunoestimuladora que puede inducir una respuesta que genera linfocitos T y B de memoria, lo cual resulta en una estimulación inmunitaria directa. El uso de esta vacuna en pacientes VIH negativos ha mostrado una seroconversión del 90-100 % y, en pacientes VIH positivos, hasta del 87 %³⁹.

Por último, se encuentra la vacuna Fendrix® (HepB-ASo4), también llamada de tercera generación, por su tecnología de ADN recombinante, complementada por el adyuvante ASo4. Esta vacuna se destaca por su capacidad mejorada de presentación de antígenos a través de una mayor síntesis de citocinas y regulación de la molécula CD86, que ha mostrado una respuesta de hasta el 100 % en pacientes VIH positivos, sin registrar reacciones adversas significativas^{40, 41}.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Las personas con enfermedad renal crónica tienen un deterioro del funcionamiento renal que puede progresar a un estadio en donde sea crucial recurrir a la hemodiálisis como medida vital. Aunque este tratamiento genera diversos beneficios para el paciente, también implica riesgos significativos a nivel inmunológico⁴².

La prevalencia de hepatitis B en pacientes con hemodiálisis es más alta que en la población general, debido a que tienen una mayor exposición a transfusiones sanguíneas y a técnicas invasivas que pueden llegar a estar contaminadas⁴³. Por esta razón, la vacunación contra el VHB es fundamental dentro de las estrategias de tratamiento de estos pacientes. No obstante, la seroconversión no es tan alta; oscila entre el 50-80 %⁴⁴. Esta hiporrespuesta se explica porque en estos pacientes hay un deterioro de la inmunidad humoral específica del VHB, caracterizado por disminución en la función de las células presentadoras de antígeno y a su vez en los linfocitos T auxiliares. Sumado a lo anterior, los pacientes en hemodiálisis también pueden estar inmunocomprometidos debido a la producción exagerada de IL-6 y TNF alfa, así como una baja producción de IL-10⁴⁵.

Algunos estudios han relacionado la baja respuesta a la vacuna de ADN recombinante con los niveles bajos de albúmina (<30 g/L) y la desnutrición, categorizando la primera como un indicador de respuesta a la vacuna^{42, 46}. Por otra parte, la edad, al igual que en los pacientes con VIH, se mostró como un factor de riesgo para la no seroconversión en los pacientes de hemodiálisis. Un estudio con una muestra total de 108 personas mostró que el grupo de pacientes de hemodiálisis entre 18 a 55 años, el 76 % respondió a la vacuna contra VHB; el grupo de 56 a 75 años, el 36,5 % y el grupo de 76 a 95 años, solo el 22,2 %, lo cual concuerda con lo que la literatura afirma sobre la senescencia humoral⁴⁴. También se encontró que los pacientes VHC positivos tienen un riesgo 5,5 veces mayor de no tener respuesta, mientras que los pacientes con un IMC >30 kg/m² presentan un riesgo 2,4 veces mayor y aquellos con tratamiento de diálisis >5 años tienen un riesgo 3,5 veces mayor⁴³.

Siguiendo la línea de evidencia científica de la vacuna de segunda generación en este grupo de pacientes, la literatura indica que la dosis debe ser de 40 µg en el esquema habitual^{43, 47, 48}. La respuesta a esta vacuna, como se mencionó anteriormente, ha variado entre los estudios; algunos demuestran que puede alcanzar una seroconversión por encima del 85 %, mientras que en otros se ha encontrado que es del 60 % o incluso menos. Sin embargo, hay algunas consideraciones que pueden influir, como la previa vacunación contra el VHB. En un estudio se observó respuesta adecuada en el 88,9 % de los pacientes

que habían recibido vacunación antes de iniciar la hemodiálisis y 78,5 % en los que fueron inmunizados después de iniciar la hemodiálisis^{47, 49}. Además, es relevante mencionar que la vía de administración también ha sido un aspecto por tener en cuenta en la respuesta observada en estos pacientes. Una revisión sistemática evaluó la seroconversión de los pacientes en hemodiálisis a los cuales se les aplicó la vacuna de ADN recombinante intradérmica versus pacientes a los que se les aplicó intramuscular; se concluyó que había una mayor respuesta en los pacientes con aplicación intradérmica⁵⁰.

Ahora bien, las nuevas vacunas son también una opción importante por considerar en los pacientes con enfermedad renal crónica. Para iniciar, la vacuna HBV-ASo4 (Fendrix®), desde su creación, ha sido ampliamente estudiada en estos pacientes y se ha encontrado una alta seguridad y adecuada inmunogenicidad asociada en gran medida al nuevo adyuvante. La dosis y el esquema usado de esta vacuna en los pacientes renales es de 0,5 ml intramuscular en 0, 1, 2 y 3 meses. La seroconversión oscila entre el 81 % y el 95 %^{41, 51}. Un estudio evaluó las tasas de seroconversión en 102 pacientes con enfermedad renal crónica en etapa de prediálisis después de cada dosis y meses posteriores al completar el esquema de vacunación; se reportó una tasa de seroconversión del 12 % después de la primera dosis, del 58 % después de la segunda, del 89 % después de la tercera y del 95 % un mes después de completar el ciclo de vacunación. Además, se observaron tasas de seguimiento del 88 % después de 50 meses de la vacunación. Esto es un panorama muy favorable para los pacientes renales, debido a que mantener títulos >10 mUI/mL de anti-HBs en el tiempo es uno de los retos en estos pacientes⁵².

Pasando a la vacuna PreHevbrio® o Sci-B-Vac (vacuna triple antígeno), esta se usa en dosis de 10 µg en intervalo de 0, 1 y 6 meses. Un ensayo clínico aleatorizado evaluó la seroconversión en pacientes renales usando PreHevbrio® versus Engerix-B® (40 µg) en grupos de 43 personas cada uno, se encontró una tasa de respuesta del 73,2 % y 69,8 % respectivamente. Asimismo, se estudiaron los títulos de anticuerpos a los 7 meses y se encontraron niveles más altos en los pacientes con la vacuna triple antígeno⁴⁸.

Por último, la vacuna HepB-CpG (Heplisav-B®) tiene un esquema de vacunación en los pacientes renales de únicamente 2 dosis. Un estudio amplio,

que incluyó a pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis de mantenimiento, comparó la seroconversión entre Heplisav-B® y la vacuna estándar. Se encontró que el 62,9 % de los pacientes que recibieron Heplisav-B® mostraron seroconversión en comparación con el 50,1 % de los pacientes que recibieron la vacuna estándar. Sin embargo, se decidió colocar 2 dosis de refuerzo de la vacuna HepB-CpG para un total de 4 dosis para que fuera equiparable con las 4 dosis de la Engerix-B®, se encontró que la seroconversión aumentó al 82 %, por lo que se concluyó que se debe reevaluar la cantidad de dosis en los pacientes en diálisis⁵³.

Terapia biológica

La terapia biológica no solo hace parte del esquema de tratamiento de las enfermedades autoinmunes, sino que se ha ido incluyendo para los pacientes que tienen un difícil manejo con el tratamiento convencional de enfermedades como el asma, cáncer, esclerosis múltiple, dislipidemia, enfermedad de Alzheimer, entre otras. No obstante, el uso de esta terapia aumenta el riesgo de adquirir infecciones oportunistas como la tuberculosis o la reactivación del virus de la hepatitis B, lo que podría ser fatal para el paciente⁵⁴. Es por esta razón que la vacunación para el VHB hace parte de las medidas de prevención en la población en tratamiento con terapia biológica⁵⁵.

Ahora bien, la respuesta a la vacunación contra el virus del VHB se ha encontrado hasta del 80 %, sin embargo, múltiples factores pueden influir como el medicamento que se usa, la enfermedad, la edad o las dosis necesarias para alcanzar una respuesta adecuada^{54, 55, 56}. Se ha encontrado que los pacientes con enfermedades autoinmunes que han usado tratamiento con corticoides han tenido peor respuesta a la vacunación para VHB, de igual forma, la edad también es un predictor de mala respuesta en los pacientes que usan terapia biológica^{54, 56}. Fernández-Prada y colaboradores estudiaron la respuesta a la vacuna Fendrix® en una población de 301 pacientes mayores de 18 años con enfermedades autoinmunes en tratamiento con terapia biológica y encontraron que la progresión de la enfermedad estaba relacionada con menor respuesta a la vacuna. También mostraron que había una relación entre la tasa de seroconversión y el diagnóstico del paciente: las personas con diagnóstico de artritis psoriásica y psoriasis tuvieron tasas de seroconversión 19 y 9 veces más, respectivamente, que los pacientes con otras enfermedades autoinmunes⁵⁶.

No respondedores

Se entiende por “no respondedor” al individuo que, tras un mes de haber finalizado el esquema de vacunación contra el VHB, no logra producir títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/mL, lo cual indica que no ha desarrollado una protección contra la hepatitis B. Alrededor del 5 % al 15 % de la población vacunada con el régimen de 3 dosis con vacuna de ADN recombinante se clasifica como no respondedora, lo que presenta un reto particular para los trabajadores de la salud^{57, 58}. Dado su elevado riesgo de sufrir accidentes biológicos, estos profesionales están obligados a mantener niveles adecuados de protección contra el VHB. En un estudio realizado en Taiwán, se encontró que, de 256 trabajadores del sector de la salud en un centro médico, el 13,6 % no respondió a la vacunación⁵⁹.

La falta de respuesta a la vacunación puede ser atribuida a diversas causas en pacientes sanos, entre las cuales se destacan factores genéticos, factores inmunológicos y variables individuales^{60, 61}. Un estudio reciente ha identificado Polimorfismos de un Solo Nucleótido (SNP) en los genes CXCR5 y CXCL13 como determinantes importantes de la eficacia de la vacuna. Específicamente, se ha observado que los alelos G de rs3922 y rs676925 en el gen CXCR5 están vinculados con una mayor probabilidad de no respuesta a la vacuna. De manera similar, el alelo menor G en rs676925 también incrementa el riesgo de falta de respuesta. Además, el polimorfismo rs497916 en el gen CXCR5 muestra que los genotipos TT y CT están asociados con una mayor predisposición a no responder adecuadamente a la vacunación contra el VHB⁶². Sumado a lo anterior, diversos estudios sostienen que ciertos alelos del sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) han sido vinculados con una respuesta subóptima a la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB). Sin embargo, otros estudios llegan a la conclusión de que no existe una correlación⁵⁷. Estos resultados plantean una significativa área de investigación en el campo genético enfocado en la vacunación.

Otros factores que pueden influir en la hiporrespuesta son el marcador para anticuerpos contra el antígeno core (anti-HBc) positivo, el género masculino, el número de dosis y una edad superior a 40 años al momento de la vacunación. Un estudio encontró que, por cada año adicional, las personas presentan un

aumento de 0,7 % de probabilidad de no desarrollar seroprotección^{59,60}.

En relación a las nuevas vacunas, un estudio realizado por Krawczyk A y colaboradores reveló que la vacuna de triple antígeno (Sci-B-Vac™) demostró eficacia en un grupo de 21 pacientes voluntarios no respondedores o con baja respuesta (<100 UI/L). Posterior a la inmunización, se realizaron ensayos de interferón (IFN)-ELISPOT que detectaron una proliferación de linfocitos T específicos para PreS/S en el 53 % y 83 % de los pacientes no respondedores y pacientes con baja respuesta, respectivamente⁵⁸. De igual forma, Körber y colaboradores encontraron que de 11 pacientes con historia previa de no respondedores a la vacuna Engerix® or Twinrix®, el 90,9 % (10/11) consiguieron tener una inmunización correcta con la vacuna triple antígeno (Sci-B-Vac™). El paciente que no respondió tenía factores de riesgo como hipertensión, obesidad y tabaquismo⁶¹.

Panorama de las nuevas vacunas en Colombia

Las vacunas recientemente desarrolladas contra la hepatitis B representan una prometedora opción para pacientes que se encuentran en situaciones especiales, ya que existe la posibilidad de que no respondan adecuadamente a la vacunación tradicional debido a factores tanto genéticos como inmunológicos.

En su informe de abril de 2022, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) emitieron recomendaciones actualizadas para la vacunación contra el virus de la hepatitis B en adultos. En estas recomendaciones se destacan las nuevas vacunas Heplisav-B® y PreHevbrio®, además de las vacunas recombinantes tradicionales (ver Tabla 2)⁶³. Sin embargo, es importante destacar que, en Colombia, estas actualizaciones aún no se han implementado por completo.

En la guía de “Lineamiento para el tamizaje y la vacunación contra el virus de la hepatitis B a poblaciones vulnerables”, del Ministerio de Salud de Colombia del 2021, que se enfoca en poblaciones con factores de riesgo por una mayor exposición que conlleve a la adquisición del virus, no se contemplan las diferentes alternativas de vacunas, sino que solamente se presenta la vacuna Euvax B, que contiene HBsAg y gel de hidróxido de aluminio como adyuvante³.

Tabla 2. Recomendación de vacunación para el VHB en adultos por la CDC

	Dosis (microgramos)	Plan de vacunación
Recombivax HB®	10	3 dosis: 0,1 y 6 meses
	40 (pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos ≥ 20)	4 dosis: 0,1,2 y 6 meses
Engerix- B®	20	3 dosis: 0,1 y 6 meses
	40 (pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos ≥ 20)	4 dosis: 0,1,2 y 6 meses
Heplisav-B®	20	2 dosis: 0 y 1 mes.
PreHevbrio®	10	3 dosis: 0,1 y 6 meses

Fuente: elaborada por los autores, adaptada de Weng MK y colaboradores⁶³.

En cuanto a los pacientes VIH, la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Salud de Colombia para pacientes VIH adultos, jóvenes y gestantes, recomienda la vacunación para el VHB independientemente del recuento de CD4, sin embargo, no menciona ninguna vacuna en específico⁶⁴.

Por otra parte, el consenso colombiano sobre vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica, de diciembre del 2022, recomienda tres alternativas en cuanto a esquemas de vacunación en pacientes adultos sin esquema de vacunación completo o títulos serológicos anti-Hbs <10 mUI/mL, de los cuales uno utiliza la vacuna Heplisav-B® con su adyuvante CpG 1018 mediante el esquema de 2 dosis con al menos 4 semanas de diferencia entre dosis⁶⁵ (ver Tabla 3). Del mismo modo, la Asociación Española de Pediatría (AEP) presenta dentro de sus opciones de vacunación una de las nuevas vacunas, la Fendrix®, para pacientes mayores de 15 años con insuficiencia renal. En Colombia, las guías aún no reflejan la recomendación de Fendrix®, a pesar de la evidencia científica a favor de esta, especialmente en pacientes renales⁶⁶. De hecho, dentro de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, se especifica que es de uso en pacientes en prehemodiálisis o hemodiálisis⁶⁷.

Tabla 3. Recomendación de vacunación para el VHB en adultos por el consenso colombiano sobre vacunación en pacientes con enfermedad renal crónica de diciembre del 2022

Plan de vacunación para el VHB en pacientes con enfermedad renal crónica	
Heplisav-B®	2 dosis: con al menos 4 semanas de diferencia entre dosis
Engerix-B® o Recombivax®	3 dosis: 0,1 y 6 meses con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y la segunda dosis, de 8 semanas entre la segunda y la tercera dosis o de 16 semanas entre la primera y la tercera
Twinrix®	3 dosis: 0,1 y 6 meses 4 dosis: 0, 7, 21-30 días y una dosis de refuerzo 12 meses después de la última dosis

Fuente: elaborada por los autores, adaptada de Silva E. y colaboradores⁶⁵.

Por último, hay dos situaciones especiales de vacunación mencionadas en la introducción que no se incluyeron en la búsqueda, pero que son de gran importancia en el contexto médico colombiano. Estas son: casos de violencia sexual y accidentes biológicos. El Ministerio de Salud y Protección Social, mediante la resolución 459 de 2012, establece el protocolo de atención integral en salud para víctimas de violencia sexual, en donde se establece la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B y la inmunoglobulina⁶⁸. De igual forma, en Colombia es obligatorio el uso del KIT de profilaxis postexposición en víctimas de abuso sexual durante las primeras 72 horas postexposición, dentro del cual se encuentra tanto la vacuna como la inmunoglobulina⁶⁹.

En cuanto al accidente biológico, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia establece en el protocolo para exposición de riesgo biológico laboral o no laboral que, en caso de que la persona afectada no cuente con títulos de anticuerpos adecuados para hepatitis B (superiores a 10 mIU/mL), se debe realizar la vacunación junto con la aplicación de la inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG) en sitios diferentes de aplicación, preferiblemente con la dosis recomendada por el fabricante dentro de las primeras 24 horas postexposición, puesto que la efectividad es del 70-90 % para prevenir la infección por el VHB. No obstante, también establece que puede llegar a aplicarse la inmunoglobulina en un plazo máximo de 7 días cuando fue por exposición percutánea o 14 días si fue exposición sexual. Además, en casos donde se rechace la vacunación,

se deben aplicar dos dosis de inmunoglobulina con un intervalo de 4 semanas⁷⁰.

Conclusiones

La infección por VIH y la enfermedad renal crónica son enfermedades que, a nivel inmunológico, pueden afectar la respuesta a la vacunación contra el VHB. Además, la terapia biológica, especialmente en el contexto de una enfermedad autoinmune, puede interferir negativamente en la generación adecuada de anticuerpos en la vacunación. Asimismo, los pacientes no respondedores son aquellos que, posiblemente debido a factores genéticos y ambientales, tienen una respuesta más baja que la población general sana. Por esta razón, es esencial que la vacunación se aborde de manera individualizada, teniendo en cuenta el contexto clínico y considerando las diversas alternativas de vacunas de nueva generación, disponibles en la actualidad, para la inmunización contra el VHB. En esta revisión se mencionan algunas situaciones especiales y las nuevas vacunas disponibles, las cuales se pueden considerar para investigaciones poblacionales y para ser incluidas en las guías que se desarrollen.

Conflictos de intereses

Se declara que no existe conflicto de interés alguno por parte de los autores para el desarrollo del presente artículo; nuestro interés es netamente académico.

Referencias bibliográficas

1. Tripathi N, Mousa OY. Hepatitis B. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555945/>
2. Dirección de Promoción y Prevención. Área Funcional Población y Desarrollo. *Lineamiento para el tamizaje y la vacunación contra el virus de la hepatitis B a poblaciones vulnerables priorizadas, 2021*. Colombia. Ministerio de Salud; 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/lineamientos-vacunacion-hepatitis-B-poblaciones-vulnerables.pdf> [citado 13 de

- septiembre de 2023]
3. Grupo de enfermedades transmisibles endoepidémicas y relacionadas con salud sexual. *Protocolo de Vigilancia de Hepatitis B, C y coinfección/superinfección Hepatitis B-Delta*. Colombia. Instituto Nacional de Salud; 2022. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/Pro_Hepatitis%20BCD.pdf [citado 13 de septiembre de 2023]
 4. Goldman-Cecil. *Tratado de medicina interna*. 25 ed. España: Elsevier; 2016.
 5. Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Recomendaciones de vacunación para adultos y mayores 2018-2019*. Madrid. IMC; 2018. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/SEGG-VACUNACION-2018-2019.pdf> [citado 13 de septiembre de 2023]
 6. AEP: Asociación Española de Pediatría. *Hepatitis B*. [citado 13 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hepatitisB.pdf>
 7. Sánchez-Orozco LV, Panduro-Cerda A. Genómica y proteómica del virus de la Hepatitis B. *Investigación en Salud* [Internet]. 2005;VII(1):12-18. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=14270103>
 8. Desfilis-Serra MA. *Virus de la Hepatitis B*. SEIMC. 2003. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/VHBrev.pdf>
 9. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *Anales Sis San Navarra*. 2004;27(Suppl 2):7-16.
 10. Martínez-Méndez DK, Barboza L, Hernández-Valles RC. Genotipos de Hepatitis B: Importancia clínica. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2007;27(1):349-363.
 11. Moonnoom. Diagrama de la estructura de partícula del virus de la hepatitis B [Internet]. Dreamstime. 2018. Disponible en: <https://es.dreamstime.com/diagrama-de-la-estructura-part%C3%ADcula-del-virus-hepatitis-b-image106407525>
 12. Jaramillo CM, Navas MC. Variantes de escape del virus de la hepatitis B. *Rev chil infectol*. 2015;32(2):190-197.
 13. Mejía JA. Vacuna antihepatitis B: Vacunas y toxoides. En: Rodríguez Carranza R. eds. *Vademécum Académico de medicamentos*. Sexta edición. México: McGraw Hill; 2014. p. 642-643.
 14. Paho.org [Internet]. Vacunas contra la hepatitis [citado el 22 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/tag/vacunas-contra-hepatitis>
 15. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia avanza en la eliminación de la hepatitis B en niños. *Boletín de Prensa No 121 de 2019* (Jul. 28, 2019). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-avanza-en-la-eliminacion-de-la-hepatitis-B-en-ni%C3%B1os.aspx>
 16. Organización Mundial de la Salud [Internet]. *Hepatitis B: 2023* Jul 18. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
 17. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia avanza en la eliminación de las hepatitis B y C. *Boletín de prensa No 175 de 2023* (Jul 28, 2023). Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-avanza-en-la-eliminacion-de-las-hepatitis-B-y-C.aspx>
 18. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento HEPATITIS B, C y B-DELTA.. Código 340, 2021. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/HEPATITIS%20BCD%20INFORME%202021.pdf>
 19. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP, Santimaw JE, Lemon SM. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA*. 1985;254(22):3187-9.
 20. Filippelli M, Lionetti E, Gennaro A, Lanzafame A, Arrigo T, Salpietro C, et al.. Hepatitis B vaccine by intradermal route in non responder patients: an update. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10383-94.
 21. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, et al. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):838-45.
 22. Chang Y, Yao T, Shi J, Wu YT, Yang F, Yuan CL, et al. [Non/hypo-response to hepatitis B vaccination and influencing factors in HIV-infected patients in the context of different immunization schedules]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2022;43(5):696-701.
 23. Nie L, Hua W, Liu X, Pang X, Guo C, Zhang W, et al. Associated Factors and Immune Response to the Hepatitis B Vaccine with a Standard Schedule: A Prospective Study of People with HIV in China. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5):921.
 24. Martins S, Livramento AD, Andrigueti M, Kretzer

- IF, Machado MJ, Spada C, et al. Vaccination coverage and immunity against hepatitis B among HIV-infected patients in South Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2015;19(2):181-6.
25. Paris RM, Milagres LG, Moysi E, Okulicz JF, Agan BK, Ganesan A, et al. Lower Baseline Germinal Center Activity and Preserved Th1 Immunity Are Associated With Hepatitis B Vaccine Response in Treated HIV Infection. *Pathog Immun.* 2017;2(1):66-88.
 26. Seremba E, Ocama P, Ssekitoleko R, Mayanja-Kizza H, Adams SV, Orem J, et al. Immune response to the hepatitis B vaccine among HIV-infected adults in Uganda. *Vaccine.* 2021;39(8):1265-1271.
 27. 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;30(4):213-218.
 28. Feng YL, Chang Y, Shi J, Lan GH, Lu HY, Xiang SM, et al. [Immunization effect and persistence of hepatitis B vaccine in HIV-infected patients with different CD4+T cell levels]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2021;42(9):1559-1565.
 29. 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.* 2019;39(3):252-257.
 30. 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;25(3):201-206.
 31. Chatkittikunwong G, Khawcharoenporn T. Hepatitis B revaccination in HIV-infected vaccine non-responders: is double dosing always necessary?. *Int J STD AIDS.* 2016;27(10):850-855.
 32. Rey D, Piroth L, Wendling MJ, Mialhes P, Michel ML, Dufour C, et al. Safety and immunogenicity of double-dose versus standard-dose hepatitis B revaccination in non-responding adults with HIV-1 (ANRS HB04 B-BOOST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(11):1283-1291.
 33. Neukam K, Gutiérrez-Valencia A, Llaves-Flores S, Espinosa N, Viciano P, López-Cortés LF. Response to a reinforced hepatitis B vaccination scheme in HIV-infected patients under real-life conditions. *Vaccine.* 2019;37(20):2758-2763.
 34. Rech-Medeiros AF, Marcon PDS, Tovo CDV, de Mattos AA. Evaluation of response to hepatitis B virus vaccine in adults with human immunodeficiency virus. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):725-729.
 35. Vargas JI, Jensen D, Martínez F, Sarmiento V, Peirano F, Acuña P, et al. Comparative Efficacy of a High-Dose vs Standard-Dose Hepatitis B Revaccination Schedule Among Patients With HIV: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120929.
 36. Feng Y, Yao T, Chang Y, Gao L, Shao Z, Dong S, et al. Immunogenicity and persistence of high-dose recombinant hepatitis B vaccine in adults infected with human immunodeficiency virus in China: A randomized, double-blind, parallel controlled trial. *Vaccine.* 2021;39(27):3582-3589.
 37. Lara AN, Sartori AM, Fonseca MO, Lopes MH. Long-term protection after hepatitis B vaccination in people living with HIV. *Vaccine.* 2017;35(33):4155-4161.
 38. Alon D, Stein GY, Hadas-Golan V, Tau L, Brosh T, Turner D. Immunogenicity of Sci-B-Vac (a Third-Generation Hepatitis B Vaccine) in HIV-Positive Adults. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(3):143-146.
 39. 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;39(44):6529-6534.
 40. Fernández-Prada M, Rodríguez-Fonseca OD, Brandy-García AM, Alonso-Penanes P, Huerta-González I, Fernández-Noval F. Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31(2):105-109.
 41. Fabrizi F, Tarantino A, Castelnovo C, Martin P, Messa P. Recombinant Hepatitis B Vaccine Adjuvanted With AS04 in Dialysis Patients: A Prospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res.* 2015;40(6):584-592.
 42. Ghamar-Chehreh ME, Agah S, Khedmat H, Aghaei A, Alavian SM. Serum albumin level as an indicator of response to Hepatitis B vaccination in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(4):250-257.
 43. Asan A, Demirhan H, Sorkun HÇ, Özkan S, Aydın M, Akın D, Tatar B, Çatak B, Şener A, Köse Ş. Factors affecting responsiveness to hepatitis B immunization in dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(10):1845-1850.
 44. El-Charabaty E, Saifan C, Samarneh MM, El-Sayegh S. Variability in response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *J Clin Med Res.* 2015;7(5):315-318.

45. Friedrich P, Sattler A, Müller K, Nienen M, Reinke P, Babel N. Comparing Humoral and Cellular Immune Response Against HBV Vaccine in Kidney Transplant Patients. *Am J Transplant.* 2015;15(12):3157-3165.
46. Kengibe PY, Makulo JR, Nlandu YM, Lepira FB, Sumaili EK, Bukabau JB, et al. Response to single dose hepatitis B vaccine in Congolese non-HIV hemodialysis patients: a prospective observational study. *Pan Afr Med J.* 2019;34:122.
47. Ramaswami AP, Pawar B, Pawar G, Brown M. Prevalence of blood-borne viruses and hepatitis B vaccination status among haemodialysis patients in Central Australia. *IJID Reg.* 2022;5:111-116.
48. Elhanan E, Boaz M, Schwartz I, Schwartz D, Chernin G, Soetendorp H, et al. A randomized, controlled clinical trial to evaluate the immunogenicity of a PreS/S hepatitis B vaccine Sci-B-Vac™, as compared to Engerix B®, among vaccine naïve and vaccine non-responder dialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2018;22(1):151-158.
49. Kauke T, Link M, Rentsch M, Stangl M, Guba M, Andrassy J, et al. Antibody response to HBV vaccination on dialysis does not correlate with the development of deNovo anti-HLA antibodies after renal transplantation. *Transpl Immunol.* 2017;42:5-8.
50. Yousaf F, Gandham S, Galler M, Spinowitz B, Charytan C. Systematic review of the efficacy and safety of intradermal versus intramuscular hepatitis B vaccination in end-stage renal disease population unresponsive to primary vaccination series. *Ren Fail.* 2015;37(7):1080-1088.
51. Fabrizi F, Cerutti R, Garcia-Agudo R, Bellincioni C, Porata G, Frontini G, et al. Adjuvanted recombinant HBV vaccine (HBV-ASo4) is effective over extended follow-up in dialysis population. An open-label non randomized trial. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(6):905-912.
52. Fabrizi F, Cerutti R, Nardelli L, Tripodi F, Messa P. HBV vaccination with Fendrix is effective and safe in pre-dialysis CKD population. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(1):49-56.
53. Manley HJ, Aweh G, Frament J, Ladik V, Lacson EK. A real world comparison of HepB (Engerix-B®) and HepB-CpG (Heplisav-B®) vaccine seroprotection in patients receiving maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(2):447-454.
54. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019;52(1):1-8.
55. Richi P, Alonso O, Martín MD, González-Hombrado L, Navío T, Salido M, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2751-2756.
56. Fernández-Prada M, Brandy-García AM, Rodríguez-Fonseca OD, Alonso-Penanes P, Latorre-Royán JV, Fernández-Peón I, et al. Immunogenicity of the hepatitis B vaccine adjuvanted with ASo4C in patients with biological therapies. *Vaccine.* 2023;41(3):744-749.
57. Thomas RJ, Fletcher GJ, Kirupakaran H, Chacko MP, Thenmozhi S, Eapen CE, et al. Prevalence of non-responsiveness to an indigenous recombinant hepatitis B vaccine: a study among South Indian health care workers in a tertiary hospital. *Indian J Med Microbiol.* 2015;33(Suppl 1):32-6.
58. Krawczyk A, Ludwig C, Jochum C, Fiedler M, Heinemann FM, Shouval D, et al. Induction of a robust T- and B-cell immune response in non- and low-responders to conventional vaccination against hepatitis B by using a third generation PreS/S vaccine. *Vaccine.* 2014;32(39):5077-5082.
59. Yen YH, Chen CH, Wang JH, Lee CM, Changchien CS, Lu SN. Study of hepatitis B (HB) vaccine non-responsiveness among health care workers from an endemic area (Taiwan). *Liver Int.* 2005;25(6):1162-1168.
60. Mendivil S, Arana CA, Aguirre W. Factors associated with the non-development of immunogenicity in vaccinated adults against the hepatitis B virus. *Vacunas.* 2021;22(3):158-66.
61. Körber N, Pohl L, Weinberger B, Grubeck B, Wawer A, Knolle PA, et al. Hepatitis B Vaccine Non-Responders Show Higher Frequencies of CD24 high CD38 high Regulatory B Cells and Lower Levels of IL-10 Expression Compared to Responders. *Front Immunol.* 2021;10(12):713351.
62. Duan Z, Chen X, Liang Z, Zeng Y, Zhu F, Long L, et al. Genetic polymorphisms of CXCR5 and CXCL13 are associated with non-responsiveness to the hepatitis B vaccine. *Vaccine.* 2014;32(41):5316-22.
63. Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Moore KL. 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;71(13):477-83.
64. Ministerio de Salud y Protección Social, Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Versión para profesionales de salud.* Bogotá D.C., Colombia. 2021. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-vih-adultos-version-profesionales-salud.pdf>
 65. Silva E, Roncancio GE, Forero J, Mesa JG, Cárdenas JG, Estévez M, et al. Colombian consensus on vaccination in patients with chronic kidney disease. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2022;9(3):e649.
 66. AEP: Asociación Española de Pediatría [Internet]. Madrid: Comité Asesor de Vacunas. Hepatitis B. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP; 2023 Ene [citado 2023 septiembre 10]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-29>
 67. CIMA [Internet]. Ficha técnica Fendrix, suspension inyectable; 2023 Abr 26 [citado 2023 septiembre 27]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04299001/FT_04299001.html
 68. Colombia. Ministerio de Salud y Protección social. Lineamientos para garantizar la vacunación contra la hepatitis B a las víctimas de violencia sexual. Circular Minsalud DPS 0031 (Mayo 22, 2014).
 69. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Instructivo para el uso del kit de profilaxis post exposición para VIH, ITS y anticoncepción de emergencia en víctimas de violencia sexual (Julio 26, 2012).
 70. Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Promoción y Prevención, Grupo de Sexualidad y Derechos Sexuales y Reproductivos. *Protocolo para la atención por exposición de riesgo biológico laboral y no laboral, ante las infecciones de transmisión sexual, el virus de inmunodeficiencia humana, el virus de la Hepatitis B y el virus de la Hepatitis C.* Bogotá D.C., Colombia. 2017. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/protocolo-riesgo-biologico-its-vih-hepatitis.pdf>