



ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Asociación entre tratamiento inmunosupresor y la ausencia de respuesta vacunal frente a VHB

Olechowska, Nikola K.^{1,2}; González-Blanco, Inés^{1,*}; Raya-Porres, Manuel^{1,2}

¹Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

²Academia de Alumnos Internos de la Universidad de Granada

*Autor de correspondencia: inesgonzalezblanco2@gmail.com

Fecha de recepción: 26/02/2024

Fecha de revisión: 01/03/2024

Fecha de aceptación: 26/04/2024

Resumen

Introducción: El virus de la hepatitis B (VHB) constituye un gran desafío en la sociedad actual, ya que esta enfermedad tiene graves consecuencias en la salud pública. Existen vacunas disponibles para evitar la transmisión, sin embargo, la medicina debe enfrentar el desafío representado por el gran porcentaje de no respondedores a la vacuna contra el VHB. El objetivo de este estudio fue evaluar los factores predisponentes de la respuesta a la vacuna contra el VHB en los pacientes del Hospital Clínico San Cecilio, incluyendo a los inmunocomprometidos.

Material y Métodos: En este estudio observacional longitudinal incluyó a los pacientes que fueron vacunados frente al VHB en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Se realizó un análisis descriptivo, un análisis bivariante y un análisis multivariante por regresión logística. Se aceptó asociación para $p < 0,050$ y se expresaron los resultados mediante Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se han analizado los posibles factores asociados a la respuesta vacunal del VHB en una muestra de 289 pacientes. Se realizó un análisis bivariante, con aquellas variables que se encontró asociación se realizó un análisis multivariante por regresión logística. Se halló asociación entre la ausencia de respuesta vacunal y los pacientes inmunocomprometidos (OR=2,95; IC95%:1,59-5,48), el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores (OR=2,31; IC95%:1,28-4,18), el tabaquismo (OR=2,73; IC95%:1,27-5,84) y la edad avanzada (OR=1,06; IC95%:1,03-1,08). No se observó asociación entre la respuesta vacunal y el sexo del paciente.

Conclusiones: Los resultados sugieren asociación entre la ausencia de respuesta vacunal y pacientes con edad avanzada, tabaquismo y el tratamiento inmunosupresor y con anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Es necesaria una mayor investigación de la vacuna frente al VHB en pacientes inmunocomprometidos como población vulnerable.

Palabras clave: Vacuna VHB, Inmunosupresión, Factores de riesgo, VHB, Respuesta vacunal

Abstract

Introduction: Hepatitis B virus (HBV) is a major challenge in today's society, as the disease has serious public health consequences. Vaccines are available to prevent transmission, however, medicine is challenged by the large percentage of HBV vaccine non-responders. The aim of this study was to evaluate the predisposing factors for HBV vaccine response in patients at the Hospital Clínico San Cecilio, including immunocompromised patients.

Material and Methods: This longitudinal observational study included patients who were vaccinated against HBV at the Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Descriptive analysis, bivariate analysis and multivariate analysis by logistic regression were performed. Association was accepted for $p < 0.050$ and results were expressed as Odds Ratio with 95% confidence interval.

Results: Possible factors associated with HBV vaccine response were analysed in a sample of 289 patients. A bivariate analysis was performed. A multivariate analysis by logistic regression was performed for those variables for which an association was found. Associations were found between lack of vaccine response and immunocompromised patients (OR=2.95; 95%CI:1.59-5.48), treatment with immunosuppressive monoclonal antibodies (OR=2.31; 95%CI:1.28-4.18), tobacco smoking (OR=2.73; 95%CI:1.27-5.84) and older age (OR=1.06; 95%CI:1.03-1.08). No association was observed between vaccine response and patient sex.

Conclusions: The results suggest an association between lack of vaccine response and patients with advanced age, tobacco smoking and immunosuppressive treatment and immunosuppressive monoclonal antibodies. Further investigation of HBV vaccination in immunocompromised patients as a vulnerable population is needed.

Keywords: HBV Vaccine, Immunosuppression, Risk factors, HBV, Vaccine response

1. Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus de ADN circular de la familia *Hepadnaviridae* (1). El VHB constituye una causa de enfermedades hepáticas de corta o larga duración que puede cronificarse, especialmente en edad infantil (en lactantes y en niños menores de 5 años). Las hepatitis cronificadas pueden dar lugar a un gran riesgo de morbimortalidad por cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (2). El VHB se transmite a través del contacto con líquidos corporales de una persona infectada como la sangre, la saliva, los fluidos vaginales y el semen e, incluso, puede ser transmitida de forma perinatal de una madre a su hijo (3). La eliminación del virus del organismo tras la infección representa un desafío significativo mediante los tratamientos actuales (4). Es por ello que el VHB constituye un problema de salud global, con una incidencia de 2 mil millones de personas que padecen o han padecido la enfermedad y provocando un millón de muertes al año (2). En este contexto, la administración vacunal es fundamental para prevenir la transmisión de esta enfermedad (3).

Las vacunas frente al VHB están constituidas por la principal proteína de superficie del virus (AgHBs), tales como Engerix-B, HBVaxpro y otras, y presentan una eficacia de entre un 90-100% (5). Sin embargo, la ausencia de respuesta a la vacunación es una realidad que dificulta la inmunización de la población frente a este virus (6). Los factores de riesgo asociados con la falta de respuesta a la vacunación son el envejecimiento, sobrepeso, género masculino, tabaquismo (más de 20 cigarrillos diarios) y el consumo de alcohol, independientemente de la cantidad

ingerida (7). A estos factores de riesgo hay que sumarles el estado del sistema inmune del paciente, que condiciona en gran medida la respuesta vacunal (8).

Todos los individuos están expuestos a la posibilidad de contraer una infección por el VHB, por lo que hay que tener en cuenta especialmente a aquellos pacientes que, por enfermedades predisponentes como cáncer o espondiloartritis reciban una terapia inmunosupresora que induzca un estado de indefensión frente al VHB. En estos casos, puede incluso ser necesaria la administración de una mayor dosis de vacunas (4). Sin embargo, se trata de una cuestión muy poco esclarecida, por lo que se plantea la necesidad de abordar nuevas líneas de investigación que aclaren los factores de riesgo de la ausencia de respuesta vacunal.

Los pacientes inmunocomprometidos sin profilaxis contra el VHB, debido a tratamientos como quimioterapia, corticosteroides o anticuerpos monoclonales, presentan un riesgo sustancial (20-50%) de reactivación del VHB, pudiendo desencadenar hepatitis o insuficiencia hepática aguda (9,10). Por tanto, es imprescindible identificar los factores de riesgo específicos de esta población y evaluar posibles interferencias de los tratamientos con anticuerpos monoclonales inmunosupresores, utilizados actualmente en la inmunosupresión, sobre la respuesta vacunal (9,10).

El objetivo de este trabajo fue evaluar los factores asociados a la respuesta vacunal frente al VHB, incluyendo el efecto de la inmunosupresión, en pacientes que acuden a la consulta de vacunación del Hospital Clínico San Cecilio.

2. Material y métodos

Este estudio se basó en las recomendaciones de la guía STROBE (*Strengthening The Reporting of Observational studies in Epidemiology*).

2.1. Diseño y ámbito de estudio

Se diseñó un estudio observacional longitudinal que incluyó a todos los pacientes que fueron vacunados frente al VHB en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Los criterios de inclusión en el estudio fueron acudir a la consulta de vacunación especializada, bien por inmunodepresión, control laboral o derivación de otro especialista, y aceptar voluntariamente la participación en el estudio. Por ello, se excluyeron a aquellos pacientes que no quisieron participar voluntariamente, o a aquellos que siendo menores de edad no contaron con la aprobación de su tutor legal. Además, se excluyeron a aquellos pacientes que no estaban en disposición de comprender los objetivos del estudio, por síntomas de demencia o por padecer una enfermedad psiquiátrica diagnosticada que impide la

comprensión.

2.2. Fuentes de información y variables

La información se obtuvo de las Historias Clínicas (módulo de Estación Clínica de Diraya (R)) de los pacientes que acudieron a la vacunación frente al VHB, así como de las distintas pruebas que se les realizó durante la consulta especializada de vacunación del paciente inmunodeprimido en el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ningún dato fue autorreportado. Se recogieron variables sociodemográficas, variables clínicas y variables de inmunidad. Entre las variables de inmunidad se estudiaron la edad y el sexo. Con respecto a las variables clínicas se valoraron las siguientes enfermedades: espondiloartritis, enfermedad digestiva, enfermedad dermatológica, enfermedad pulmonar, esplenectomía, trasplante, cáncer, diálisis renal y enfermedad autoinmune. Finalmente, se trabajaron con las variables de inmunidad, concretamente con inmunosupresión, tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores y ausencia de respuesta vacunal.

VARIABLES	n/x*	%/sd**
Edad (x, sd)	47,85	14,68
Sexo (mujer) (n, %)	174	59,59
Tabaquismo (n, %)	95	52,20
Espondiloartritis (n, %)	69	23,63
Enfermedad Digestiva (n, %)	63	21,58
Enfermedad Dermatológica (n, %)	48	16,44
Enfermedad Pulmonar (n, %)	3	1,03
Esplenectomía (n, %)	1	0,34
Transplante (n, %)	4	1,37
Cáncer (n, %)	3	1,03
Diálisis renal (n, %)	24	8,22
Enfermedad Autoinmune (n, %)	19	6,51
Inmunosupresión (n, %)	143	48,97
Anticuerpos Monoclonales Inmunosupresores (n, %)	99	33,90

Tabla 1. Análisis descriptivo de la muestra.

*n = frecuencia absoluta; x = media.

**% = frecuencia relativa; sd = desviación estándar.

2.3. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa de análisis estadístico StataCorp® versión 15.0. Se realizaron análisis descriptivos (univariantes) para las variables de interés, se obtuvieron frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para variables cualitativas, y medias (x) y desviaciones típicas (s) para variables cuantitativas. A continuación, se realizaron análisis bivariantes para valorar diferencias con respecto a la variable de desenlace (ausencia de respuesta

vacunal). Para variables cualitativas, se utilizó el test chi-cuadrado, y para variables cuantitativas (comparación de medias) se utilizó el test T de Student, tras comprobar las condiciones de aplicación. En caso de no cumplir las condiciones de aplicación para el test chi-cuadrado (existencia de menos de 5 sujetos en, al menos, el 20% de las casillas), se utilizó el test exacto de Fisher.

Por último, ante la sospecha de existencia de factores

de confusión, se decidió ajustar mediante un modelo de regresión logística multivariante, se utilizó la respuesta a la vacunación como variable desenlace (cualitativa dicotómica). Como variables independientes se estudiaron las principales variables candidatas a factores de confusión de la respuesta vacunal, que se observaron en el análisis bivariante. La Tabla 3 resume los principales resultados al ajustar por edad, sexo, tabaquismo, tratamiento de anticuerpos monoclonales inmunosupresores, inmunosupresión y espondiloartritis. Se expresó la asociación mediante valor $p < 0,050$ y valores

de Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza al 95%.

2.4. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Provincial de Granada con fecha 20/01/2020 y código de aceptación 0140-N-20. Se contó con el consentimiento informado de cada paciente. Además, se eliminaron los datos que pudieran identificar al paciente, por lo que se obtuvo una base de datos anonimizada. Se cumplieron las condiciones para llevar a cabo una investigación humana expresadas en la Declaración de Helsinki.

VARIABLES	Respondedores a vacuna (213)	No respondedores a vacuna (76)	P-valor
Edad (x, sd)**	45 (14,55)	55 (12,55)	<0,001 ¹
Sexo (mujer) (n, %)*	128 (59,53)	46 (60,53)	0,880 ²
Tabaquismo (n, %)*	56 (44,44)	39 (70,91)	0,001 ²
Espondiloartritis (n, %)*	40 (18,60)	29 (38,16)	0,001 ²
Enfermedad Digestiva (n, %)*	46 (21,40)	17 (27,37)	0,859 ²
Enfermedad Dermatológica (n, %)*	40 (18,60)	7 (9,21)	0,056 ²
Enfermedad Pulmonar (n, %)*	1 (0,47)	2 (2,63)	0,168 ³
Esplenectomía (n, %)*	1 (0,47)	0 (0,00)	1 ³
Transplante (n, %)*	3 (1,40)	1 (1,32)	1 ³
Cáncer (n, %)*	1 (0,47)	2 (2,63)	0,168 ³
Diálisis renal (n, %)*	18 (8,37)	6 (7,89)	0,897 ²
Enfermedad Autoinmune (n, %)*	11 (5,12)	8 (10,53)	0,101 ²
Inmunosupresión (n, %)*	90 (41,86)	53 (69,74)	<0,001 ²
Anticuerpos Monoclonales Inmunosupresores (n, %)*	61 (28,37)	38 (50,00)	0,001 ²

Tabla 2. Respondedores a la vacuna frente al VHB y variables asociados.

¹ Valor p t de Student tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

² Valor p chi-cuadrado tras haber comprobado las condiciones de aplicación.

³ Valor p del test exacto de Fisher tras haber comprobado que no se cumplen las condiciones para poder aplicar el test chi-cuadrado.

* n = frecuencia absoluta; x = media. ** % = frecuencia relativa; sd = desviación estándar.

3. Resultados

En este estudio se ha trabajado con un tamaño muestral de 289 pacientes de entre 14 y 82 años. La Tabla 1 describe las variables sociodemográficas, clínicas y de inmunidad de la respuesta vacunal frente al VHB de los participantes. La edad media de los pacientes fue de 47,85 años, con una desviación típica de 14,67 años. Respecto a estas 289 personas, 174 (59,59%) fueron mujeres y 95 (52,20%) personas se registraron con hábitos tabáquicos o con antecedentes de consumo de tabaco. Un total de 213 (73,70%) personas respondieron a la vacuna frente a un 76 (26,30%) que no respondieron a la vacuna. De

todos los pacientes, 69 (23,63%) tenían espondiloartritis, 63 (21,58%) pacientes tenían una enfermedad digestiva, 48 (16,44%) sufrían una enfermedad dermatológica, 3 (1,03%) sufrían enfermedad pulmonar y 19 (6,51%) padecían una enfermedad autoinmune. Asimismo, 4 (1,37%) pacientes se sometieron a un trasplante, 1 (0,34%) persona se sometió a una esplenectomía, 3 (1,03%) padecían un cáncer y 24 (8,22%) estaban siendo sometidos a diálisis renal. De todos los pacientes, 143 (48,97%) estaban inmunodeprimidos y 99 (33,90%) estaban en tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Tras el estudio estadístico, los datos vislumbran que solo un

62,90% de los pacientes inmunodeprimidos desarrollan respuesta vacunal, frente a un 84,50% de los pacientes no inmunodeprimidos. Entre los pacientes a los que se les administró la vacuna frente al VHB, se observó asociación entre la respuesta vacunal y las siguientes variables: edad ($p<0,001$), tabaquismo ($p=0,001$), espondiloartritis ($p=0,001$), inmunosupresión ($p<0,001$) y anticuerpos

monoclonales inmunosupresores ($p=0,001$). Para el resto de las variables estudiadas no se observó asociación con la respuesta vacunal, como se puede observar en la Tabla 2.

Por otro lado, se hizo un análisis multivariante para las variables con las que se encontró asociación en el análisis bivariante, como se puede observar en la Tabla 3.

VARIABLES	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)*	Valor p
Sexo (mujeres)	1,07 (0,63-1,84)	1,00 (0,56-1,79)	0,990
Edad	1,06 (1,03-1,08)	1,06 (1,03-1,08)	<0,001
Tabaquismo	2,98 (1,50-5,90)	2,73 (1,27-5,84)	0,010
Anticuerpos Monoclonales	2,48 (1,44-4,27)	2,31 (1,28-4,16)	0,005
Inmunosupresores (n, %)*			
Espondiloartritis	2,73 (1,53-4,86)	2,33 (1,24-4,36)	0,008
Inmunosupresión	3,15 (1,80-5,52)	2,95 (1,59-5,48)	0,001

Tabla 3. Análisis multivariante. Modelo de regresión logística.

*El modelo se ajustó para las variables sexo y edad. Y la variable desenlace fue la ausencia de respuesta vacunal.

El sexo continuó sin asociarse a la ausencia de respuesta vacunal, la OR fue 1 (IC al 95%, 0,56-1,79). En el resto de las variables se encontró la existencia de asociación. Para la edad, la OR fue 1,06 (IC 95%, 1,03-1,08), en el tabaquismo la OR fue 2,73 (IC 95%, 1,27-5,84), en el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores la OR

fue 2,31 (IC 95%, 1,28-4,18), en la espondiloartritis la OR fue 2,33 (IC 95%, 1,28-4,36) y, por último, en la inmunosupresión la OR fue 2,95 (IC 95%, 1,59-5,48). Todas las variables fueron ajustadas por sexo y edad. Estos valores se pueden ver representados gráficamente en la Figura 2.

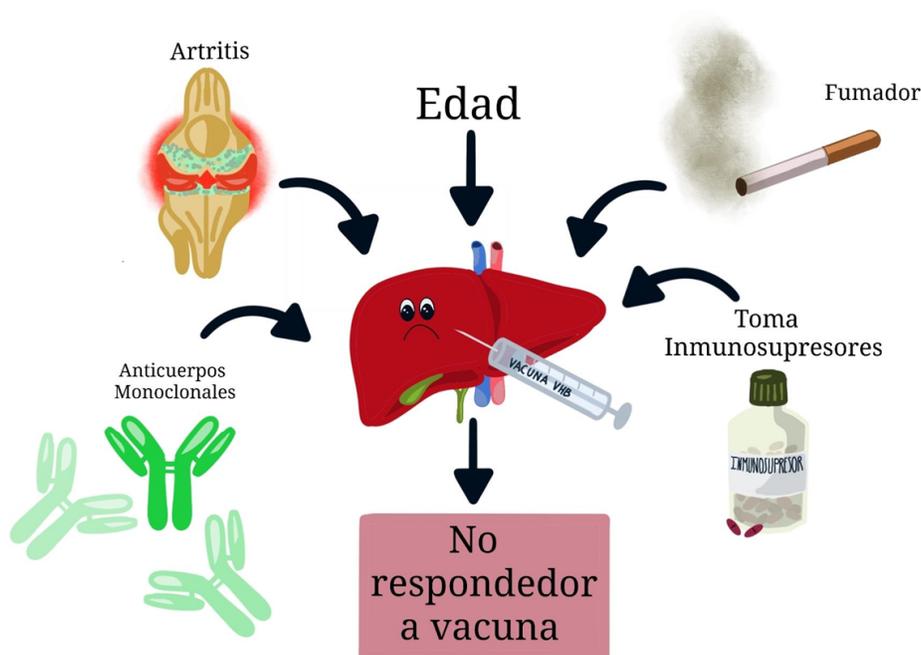


Figura 1. Factores de riesgo para la ausencia de respuesta vacunal del VHB.

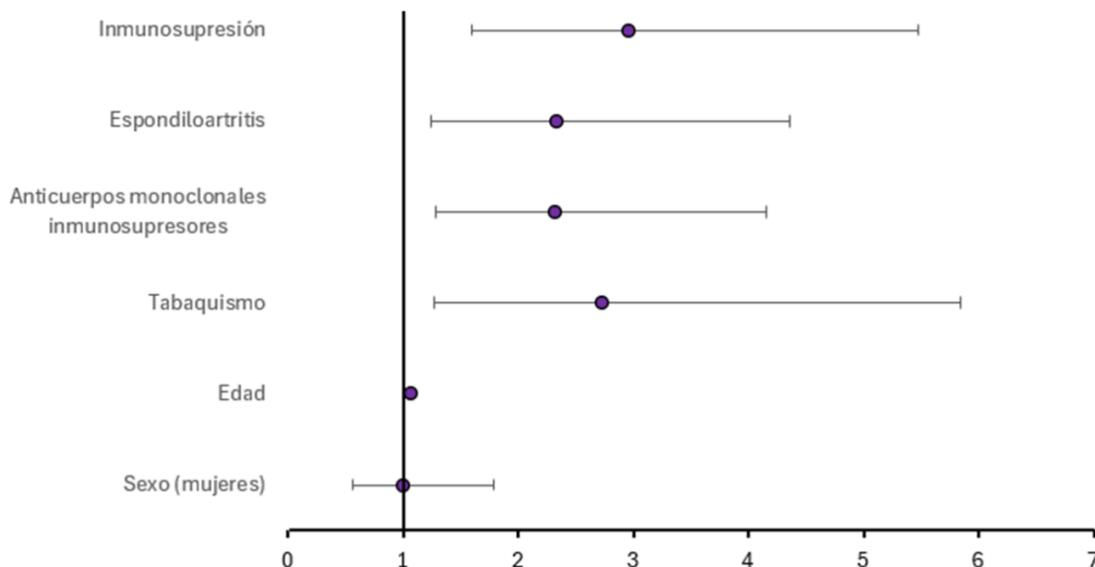


Figura 2. Análisis multivariante en forma gráfica.

4. Discusión

Este estudio planteó la asociación de la ausencia de respuesta vacunal de los pacientes. Los resultados obtenidos sugieren que es más probable no responder a la vacuna cuanto mayor sea la edad del paciente, si tiene hábito tabáquico, padece espondiloartritis o está tratado con inmunosupresores o anticuerpos monoclonales inmunosupresores. En la Figura 3 se representa el porcentaje de respuesta a la vacuna y la ausencia de respuesta a la vacuna del VHB en función de los factores para los que se encontró asociación.

En el análisis multivariante de este estudio se ha observado que la edad es un factor que influye en la ausencia de respuesta vacunal. Como se plantea en varios artículos, las edades extremas condicionan en gran medida la respuesta, dada la ineficacia en la producción de anticuerpos frente a la vacuna. Esto se debe a que tanto la respuesta humoral como celular decaen, lo que favorece la aparición de nuevas patologías, mayor tendencia a infecciones y una menor respuesta a diferentes vacunas, entre ellas la vacuna contra el VHB (11–13). En su trabajo Van Der Meeren et al. comparan diferentes artículos para ver la respuesta vacunal con respecto a la edad (12). Los autores muestran que se consigue una seroprotección del 90% hasta los 49 años, y cae hasta el 80% a los 60 años (12). Por otra parte, en este estudio no se ha encontrado asociación ($p=0,880$; $OR=1$) entre el ser varón y el no desarrollar una respuesta a la vacuna, en contraposición con los resultados obtenidos en otros artículos (7,14).

El tabaquismo también afecta a la ausencia de respuesta

vacunal. Esto posiblemente se deba al efecto negativo del tabaco, ya que la nicotina da lugar a un compromiso en la producción y función de los linfocitos T (14–16).

Se encontró una asociación entre los pacientes inmunodeprimidos y la ausencia de respuesta vacunal, dado que al inhibir su sistema inmune este es incapaz de desarrollar anticuerpos o de que estos sean eficientes. Esto implica que, pese a exponer a un individuo al VHB, este no va a poder preparar una defensa frente a este virus y podría contagiarse. Esta inhibición del sistema inmune también explica la predisposición de los pacientes que padecen espondiloartritis a no responder a la vacuna. Esto se debe principalmente a que los corticosteroides inducen en el individuo un estado de inmunosupresión. Estos corticoides son utilizados frecuentemente en el tratamiento de la espondiloartritis, y como dificultan el desarrollo de anticuerpos, esto justifica la ausencia de respuesta vacunal (17,18).

Respecto al tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores, resulta razonable que se muestre relación entre la ausencia de respuesta vacunal y la administración de anticuerpos monoclonales inmunosupresores. Los tratamientos con los anticuerpos monoclonales inmunosupresores están diseñados para inducir inmunosupresión en pacientes trasplantados o con patologías inmunitarias o autoinmunes. Estos fármacos aminoran notablemente la función del sistema inmune, dificultando el desarrollo de la inmunidad específica en dichos pacientes, e impidiendo desarrollar memoria inmunitaria para la respuesta a la vacuna con antígenos de superficie del virus B (19). Hwang, J. P. et al. indican

que en pacientes administrados con rituximab anti-CD20 se observa una fuerte respuesta inmunosupresora que se relaciona con un mayor riesgo de reactivación del VHB en pacientes con la enfermedad resuelta y mayor riesgo de cronificar la infección (20). En el estudio de Okay, G. et al. respaldan el efecto de otros anticuerpos monoclonales inmunosupresores, infliximab y certolizumab, relacionados significativamente con la falta de respuesta vacunal (21).

Estas referencias respaldan la relación entre el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores y la ausencia de respuesta vacunal hallada en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

Tras realizar el análisis multivariante no se identificaron factores de confusión que alteraran los resultados de este estudio.

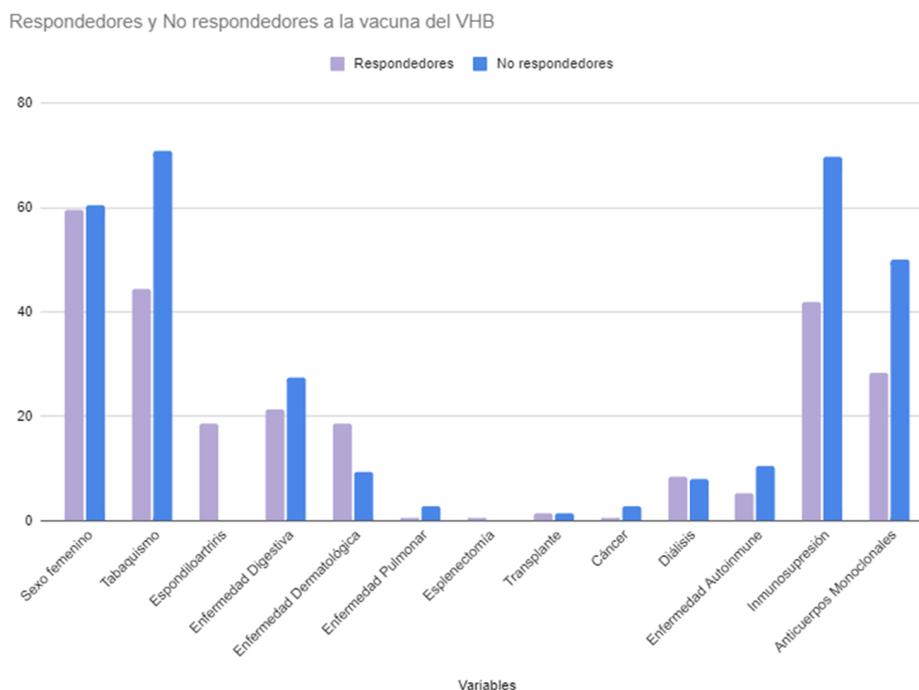


Figura 3. Respondedores y no respondedores a la vacuna según el tipo de variable.

5. Limitaciones del estudio

En la realización de este estudio se han encontrado algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue de 289 personas, lo que se ha considerado una muestra reducida. Además, esta población era exclusiva del Hospital San Cecilio de Granada, por lo que los resultados no son extrapolables al resto de la población. En segundo lugar, en este estudio no se tuvieron en cuenta variables de confusión en la respuesta vacunal como el tipo de anticuerpo monoclonal que se utilizó para el tratamiento, el tipo de vacuna o incluso las variaciones en su pauta de administración. Tampoco se ha clasificado la respuesta vacunal en función del tipo de inmunosupresor que se ha utilizado o la influencia de una posible dosis de refuerzo en aquellos pacientes que no han desarrollado una respuesta vacunal óptima.

Consideramos que se podrían haber incluido otras variables que podrían haber influido en la respuesta vacunal, como el alcoholismo o el sobrepeso (4,7,8). A su vez, la enfermedad dermatológica cuyo p valor ($p=0,056$) está muy cerca de ser significativo estadísticamente, lo que nos lleva a pensar que si se ampliase la muestra podría esclarecer una asociación entre esta patología y la ausencia de respuesta vacunal, como se explica en otro artículo (22). Hay que recalcar la presencia de limitaciones propias de la metodología estadística utilizada, así como la presencia de potenciales confusores no medidos. Por ello, es importante plantear la necesidad de realizar nuevas líneas de investigación que aborden estas variables para poder conocer en profundidad cómo afectan a la respuesta vacunal.

La principal fortaleza de este estudio es que se ha conseguido poder reafirmar información de los factores de riesgo para no responder a la vacuna en la población general

mediante la realización de un test multivariante. Además, ha permitido obtener información útil sobre los factores de riesgo que afectan a los pacientes del Hospital Clínico San Cecilio de Granada.

6. Conclusiones

En este estudio se ha planteado la asociación entre la ausencia de respuesta vacunal frente al VHB y la edad avanzada, el tabaquismo, padecer espondiloartritis, tomar inmunosupresores y el tratamiento con anticuerpos monoclonales inmunosupresores en pacientes del Hospital Clínico San Cecilio de Granada. Se han aclarado algunos de los factores que limitan la respuesta vacunal frente al VHB. Sin embargo, es necesario la realización de nuevos estudios que se centren en la respuesta vacunal contra el VHB en los pacientes inmunodeprimidos, ya que se trata de un grupo poblacional vulnerable.

Declaraciones

Agradecimientos

Queremos agradecer al Departamento de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada por habernos confiado esta base de datos, al curso “Publicación de Artículos Biomédicos” por habernos ilustrado en la elaboración de este trabajo y avivar en nosotros la intensa llama del amor por la investigación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Ninguna.

Referencias

1. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27:7-16.
2. Sacchetto MSL da S, Barros SSLV, Araripe T de A, Silva AM, Faustino SKM, da Silva JMN. Hepatitis B: Knowledge, Vaccine Situation and Seroconversion of Dentistry Students of a Public University. *Hepat Mon*. 2013;13(10).
3. Hepatitis B [Internet]. [citado 2024 Mar 17]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
4. Doi H, Kanto T. Factors influencing the durability of hepatitis B vaccine responses. *Vaccine*. 2021;39(36):5224-30.
5. Ministerio de Sanidad - Áreas - Salud pública - Prevención de la salud - Vacunaciones - Programa vacunación - Hepatitis B - Profesionales Sanitarios - Vacunas [Internet]. [citado Mar 17 2024]. Disponible en:

<https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/vacunas/profesionales/hepatitisB.htm>

6. 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):6529-34.
7. Tolosa Martínez N, Tenías Burillo JM, Pérez Bermúdez B, Sanchis Álvarez JB. Factores asociados a una respuesta inadecuada a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Rev Esp Salud Pública*. 1998;72(6):509-15.
8. 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 Perú*. 2019;39(3):252-7.
9. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9.
10. Kitt E, Hayes M, Cardenas AM, Green AM. Interpretation and management of positive anti-hepatitis B core antibody tests in immunocompromised pediatric patients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2019;21(3):13074.
11. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. Effect of Age on Immunologic Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1368-75.
12. Van Der Meeren O, Crasta P, Chevart B, De Ridder M. Characterization of an age-response relationship to GSK's recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults: An integrated analysis. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(7):1726-9.
13. Gavazzi G, Krause KH. Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*. 2002;2(11):659-66.
14. Yang S, Tian G, Cui Y, Ding C, Deng M, Yu C, et al. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep*. 2016;6:27251.
15. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn CL, Schenkein HA, et al. Tobacco and smoking: environmental factors that modify the host response (immune system) and have an impact on periodontal health. *Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol*. 1997;8(4):437-60.
16. Johnson JD, Houchens DP, Kluwe WM, Craig DK, Fisher GL. Effects of Mainstream and Environmental Tobacco Smoke on the Immune System in Animals and Humans: A Review. *Crit Rev Toxicol*. 1990;20(5):369-95.
17. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Koskinas J, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic

diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1352-5.

18. Casagrande TZ, Costa-Rocha IA da, Gavi MBR de O, Miyamoto ST, Martins PC, Serrano ÉV, et al. Previous biological therapy and impairment of the IFN- γ /IL-10 axis are associated with low immune response to 17DD-YF vaccination in patients with spondyloarthritis. *Vaccine.* 2022;40(32):4580-93.

19. Araujo-Neto JM de, Guimarães GS, Fernandes FF, Soares MA. Hepatitis B Surface Antibody (Anti-HBs) Kinetics during Rituximab Chemotherapy and Performance of Hepatitis B Vaccine before Immunosuppression: Two Prospective Studies. *Viruses.* 2022;14(8):1780.

20. Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):209-19.

21. Okay G, Biberici Keskin E, Akkoyunlu Y, Bolukcu S, Betül Uslu A, Meric Koc M. Evaluation of hepatitis B vaccine efficacy and factors affecting vaccine nonresponse in patients receiving anti-tumor necrosis factor agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(8):1091-6.

22. Patel DP, Treat JR, Castelo-Socio L. Decreased Hepatitis B vaccine response in pediatric patients with atopic dermatitis, psoriasis, and morphea. *Vaccine.* 2017;35(35 Pt B):4499-500.