

VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: RESPUESTA INMUNITARIA Y FACTORES ASOCIADOS

Sara Fernández Sánchez-Escalonilla (1), Óscar Esparcia Rodríguez (1), Ana López Cantos (1), José Miguel Cantero Escribano (1), Francisco Jesús Molina Cabrero (1), Ana Gómez-Juárez Sango (1) y Jesús García Guerrero (1)

(1) Medicina Preventiva y Salud Pública. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) tienen más riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) así como menor respuesta frente a la vacunación. El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta inmunitaria tras la vacunación frente al VHB en los pacientes diagnosticados de EII y sus factores asociados.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo sobre los pacientes con EII atendidos en la consulta de vacunas de pacientes de riesgo en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete durante el período 2011-2018. Se determinó la respuesta serológica tras la vacunación y los factores asociados mediante modelos de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 231 pacientes. La vacunación frente al VHB tuvo una respuesta inmunitaria óptima en un 82,7% de los pacientes. La probabilidad de respuesta a la vacunación aumentó en aquellos diagnosticados de colitis ulcerosa (OR 2,90; IC95% 1,11-7,61) y se redujo con la edad (80% menor en los de 40-55 años (OR 0,20; IC95% 0,05-0,83) y 88% menor en mayores de 55 años (OR 0,12; IC95% 0,03-0,53) frente a los menores de 40 años) y con la inmunosupresión farmacológica (OR 0,20; IC95% 0,58-0,71).

Conclusiones: La disminución de la inmunogenicidad de la vacuna frente a la hepatitis B en los pacientes con EII tras el inicio del tratamiento inmunosupresor, así como con la edad, hacen prioritaria la vacunación temprana en este tipo de pacientes.

Palabras clave: Virus hepatitis B, Enfermedad inflamatoria intestinal, Vacunación, Hepatitis B/serología.

ABSTRACT

Vaccination against hepatitis B in patients with inflammatory bowel disease: immune response and associated factors

Background: Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) are at increased risk of hepatitis B virus (HBV) infection as well as a lower response to vaccination. This study aimed to analyze the immune response after vaccination against HBV in patients diagnosed with IBD and its associated factors.

Methods: A retrospective observational study was conducted on patients with IBD treated at the vaccination clinic for at-risk patients at the *Complejo Hospitalario Universitario de Albacete* during the period 2011-2018. Immune response after vaccination and associated factors were determined using logistic regression models.

Results: 231 patients were included. HBV Vaccination had an optimal immune response in 82.7% of the patients. The likelihood of response to vaccination increased in those diagnosed with ulcerative colitis (OR 2.90; 95% CI 1.11-7.61) and decreased with age (80% lower in those aged 40-55 years (OR 0.20; 95% CI 0.05-0.83) and 88% lower in those over 55 years of age (OR 0.12; 95% CI 0.03-0.53) compared to those under 40 years of age) and pharmacological immunosuppression (OR 0.20; 95% CI 0.58-0.71).

Conclusions: The decrease in the immunogenicity of the vaccine against hepatitis B in patients with IBD after the beginning of immunosuppressive treatment, as well as with age, make early vaccination a priority in this kind of patients.

Key words: Hepatitis B virus (HBV), Inflammatory bowel disease, Vaccination, Hepatitis B/serology.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad inflamatoria crónica que depende de complejas interacciones entre factores genéticos, ambientales, bacterianos e inmunológicos⁽¹⁾. Los pacientes con EII tienen más riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) así como de reactivación de una infección latente por el mismo ya que, frecuentemente, reciben procedimientos invasivos como colonoscopias, tratamientos parenterales, transfusiones de sangre y procedimientos quirúrgicos, todos ellos posibles vías de transmisión del VHB⁽²⁾.

En todo el mundo, cerca de 370 millones de personas están infectadas por el VHB y sobre 1,5 millones mueren anualmente debido a secuelas crónicas^(3,4). Como gran parte de los pacientes con EII necesitarán tratamiento inmunosupresor en el curso de su enfermedad, se han publicado guías internacionales que recomiendan el cribado de infección por el VHB en todos los pacientes con EII y la vacunación en aquellos sin títulos de anti-HBs compatibles con una adecuada inmunidad^(1,5).

En adultos sanos la respuesta serológica después de la vacunación estándar (0,1 y 6 meses) frente al VHB es superior al 90%⁽⁶⁾. Las enfermedades crónicas y la situación de inmunodeficiencia son factores asociados a una disminución de la respuesta a la vacunación^(6,7). En los pacientes con EII la respuesta serológica a la vacunación frente al VHB es del 61%⁽⁸⁾.

En la última década, el tratamiento de la EII ha sido redefinido con el uso de fármacos inmunosupresores (tiopurinas, metotrexato) y con terapias biológicas, especialmente con fármacos anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF)⁽⁹⁾. Estos fármacos han sido usados más frecuentemente y de manera más precoz en el tratamiento de las distintas formas de EII⁽¹⁰⁾ y han sido implicados en una disminución

de la efectividad de la vacunación frente al VHB^(11,12).

El objetivo de este estudio fue analizar la respuesta inmunitaria tras la vacunación frente al VHB en los pacientes diagnosticados de EII y sus factores asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó de un estudio de carácter observacional y retrospectivo en el que se analizaron los registros de vacunación contra el VHB de los pacientes con diagnóstico de EII atendidos en la consulta de vacunas de pacientes de riesgo del Servicio de Medicina Preventiva en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete durante el período 2011-2018.

Protocolo de vacunación: Se administraron tres dosis de la vacuna monovalente frente al VHB o la vacunación combinada frente al VHB y virus de la hepatitis A (en pacientes susceptibles a ambos virus). El esquema usado fue 0, 1 y 6 meses. La respuesta a la vacunación fue medida con la determinación cuantitativa de anti-HBs entre seis y ocho semanas después de la última dosis. En aquellos pacientes no respondedores (anti-HBs < 10 mIU/mL) se administró un ciclo completo de revacunación (3 dosis), con determinación de anti-HBs también entre seis y ocho semanas tras la última dosis. Aquellos pacientes que permanecieron con títulos de anti-HBs < 10 mIU/mL después de dos series de vacunación completas fueron considerados no respondedores. En aquellos pacientes con antecedente registrado de vacunación frente al VHB en el calendario vacunal infantil se les administró una dosis de vacuna con determinación de anti-HBs entre seis y ocho semanas después. En caso de anti-HBs < 100 mIU/mL, se procedió a completar el esquema estándar de vacunación.

Fuente de los datos y definición de variables: Este estudio fue aprobado por el Comité de

Ética de la Investigación con Medicamentos de la Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

Los criterios de inclusión fueron: haber sido atendido por primera vez en la consulta de vacunas de pacientes de riesgo del Servicio de Medicina Preventiva en el Complejo Hospitalario Universitario de Albacete durante el período 2011-2018, tener diagnóstico enfermedad inflamatoria intestinal, haber cumplido las pautas de vacunación precisas y haberse realizado serología postvacunal. Se excluyeron por tanto del estudio aquellos que no acudieron para completar las pautas de vacunación, los que no se realizaron serología postvacunal y los que no habían terminado la pauta cuando finalizó la recogida de datos.

Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron a partir de la historia clínica hospitalaria y de la base de datos de vacunación del Servicio de Medicina Preventiva. Las siguientes variables fueron recogidas: edad, sexo, tipo de EII, tratamiento durante el periodo de vacunación, antecedente de vacunación previa, número de pautas de vacunación y título de anti-HBs postvacunación.

Los pacientes fueron estratificados en función del tratamiento de su EII en los siguientes grupos:

- i) Ausencia de tratamiento inmunosupresor y/o tratamiento con aminosalicilatos (grupo de referencia).
- ii) Inmunomoduladores: azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6MP) o metotrexato (MTX).
- iii) Anti-TNF: adalimumab (ADA), infliximab (IFX), certolizumab (CER) o golimumab (GLM).
- iv) Anti-TNF + inmunomoduladores.
- v) Administración de corticoesteroides a dosis altas (>20mg/día durante más de 15 días de prednisona, budesonida o hidrocortisona).

Se consideró óptima la respuesta inmune tras la vacunación en todos aquellos pacientes cuya serología postvacunal mostró títulos de anti-HBs > 10 mIU/mL.

Análisis de los datos: Se calculó la inmunogenicidad de la vacuna frente al VHB de forma global, la inmunogenicidad de la primera pauta de vacunación y la inmunogenicidad de la segunda pauta de vacunación en aquellos que no obtuvieron una respuesta inmunitaria óptima tras la primera. Para analizar posibles factores que influyan en la respuesta, se realizó un análisis univariante entre respondedores y no respondedores mediante el test de la ji cuadrado, así como un análisis multivariante de la inmunogenicidad global mediante regresión logística. Para medir la fuerza de la asociación se utilizó la *Odds Ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%.

Limitaciones del estudio: No se pudo explorar el efecto *booster* dado que no se registró si aquellos con antecedente registrado de vacunación frente al VHB recibieron una única dosis de vacuna o si, por el contrario, se completó el esquema de vacunación.

A pesar de que se estratificaron los pacientes por tipo de tratamiento, no se ha podido analizar en profundidad dado el pequeño tamaño de la muestra. En este respecto, además, se registró el tratamiento del paciente en la primera consulta, por lo que se desconoce si a lo largo del seguimiento se cambiaron o incluyeron otros tratamientos.

No se registró el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal hasta el comienzo de la vacunación frente al VHB.

En cuanto a la segunda pauta de vacunación, no se registró si se realizó con la pauta vacunal estándar o con la vacunación adyuvada frente a la hepatitis B (Fendrix®).

RESULTADOS

Las características basales de la muestra se exponen en la [tabla 1](#). Se incluyeron 231 pacientes diagnosticados de EII (63,2% (n=146) enfermedad de Crohn (EC), 35,5% (n=82) Colitis Ulcerosa (CU) y 1,3% (n=3) no clasificable), con mediana de edad de 44 años (IQR de 36 a 54 años). El 26,8% (n=62) de los pacientes seleccionados había recibido vacunación previa contra la hepatitis B y el 56,3% (n=130) de los pacientes se encontraban con tratamiento inmunosupresor. La vacunación frente al VHB produjo respuesta inmunitaria óptima en un 82,7% (n=191) de los pacientes, siendo suficiente con la primera pauta en un 67,5% (n=156) de los casos y con la segunda en el 46% (n=34) de los restantes.

En el análisis univariante para la inmunogenicidad de la vacuna a nivel global ([tabla 2](#)), la probabilidad de respuesta inmunitaria óptima tras la vacunación fue mayor tanto en los que habían recibido vacunación previa (OR 2,98; IC95% 1,11-7,99) como en los pacientes diagnosticados de CU frente a los diagnosticados de EC (OR 3,01; IC95% 1,26-7,16). Tomando como referencia el grupo de menores de 40 años, la probabilidad de respuesta a la vacunación se redujo un 72% para los de 40-55 años (OR 0,28; IC95% 0,10-0,75) y un 85% para los mayores de 55 años (OR 0,15; IC95% 0,05-0,42). En aquellos con tratamiento inmunosupresor frente a los no inmunodeprimidos farmacológicamente, la probabilidad de que la vacunación produzca una respuesta inmunitaria óptima se redujo un 69% (OR 0,31; IC95% 0,14-0,69).

En cuanto a la inmunogenicidad de la primera pauta ([tabla 2](#)), conllevaron una mayor

probabilidad de respuesta a la vacunación tanto ser mujer (OR 1,80; IC95% 1,02-3,20) como la vacunación previa (OR 3,77; IC95% 1,74-8,16). Tomando como referencia a los menores de 40 años, la probabilidad de respuesta inmunitaria óptima se redujo un 58% en los de 40-55 años (OR 0,42; IC95% 0,21-0,83) y un 74% en los mayores de 55 años (OR 0,26; IC95% 0,12-0,55). En cuanto al tipo de tratamiento, la probabilidad de respuesta a la vacunación se redujo un 69% en los pacientes con tratamiento inmunosupresor (OR 0,31; IC95% 0,17-0,56), un 58% en los que recibían algún tratamiento anti-TNF (OR 0,42; IC95% 0,21-0,81) y un 65% en los que recibían tratamiento con inmunomodulador además de anti-TNF (OR 0,35; IC95% 0,13-0,93).

Por lo que a la segunda pauta respecta ([tabla 2](#)), no se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

En el análisis multivariante para la inmunogenicidad a nivel global ([tabla 3](#)), al ajustar por edad, tipo de enfermedad, vacunación previa, inmunosupresión y tipo de tratamiento, persistieron las diferencias en cuanto a tipo de enfermedad, siendo mayor la probabilidad de respuesta a la vacunación en los pacientes diagnosticados de CU (OR 2,90; IC95% 1,11-7,61). La probabilidad de que la vacunación fuese efectiva siguió reduciéndose en función de la edad frente a los menores de 40 años, siendo un 80% menor en los de 40-55 años (OR 0,20; IC95% 0,05-0,83) y un 88% menor en los mayores de 55 años (OR 0,12; IC95% 0,03-0,53). Del mismo modo, se redujo ante la presencia de tratamiento inmunosupresor siendo un 80% menor en los inmunodeprimidos farmacológicamente (OR 0,20; IC95% 0,06-0,71).

Tabla 1
Características basales de la muestra.

Características		n	%
TOTAL		231	100
Sexo	Hombre	132	57,14
	Mujer	99	42,86
Edad	<40	92	39,83
	40–55	85	36,80
	>55	54	23,38
Vacunación previa	Sí	62	26,84
	No	169	73,16
Inmunogenicidad global	Sí	191	82,68
	No	40	17,32
Respuesta inmunitaria óptima tras 1ª pauta	Sí	156	67,53
	No	75	32,47
Respuesta inmunitaria óptima tras 2ª pauta	Sí	34	45,95
	No	40	54,05
Inmunosupresión	Sí	130	56,28
	No	101	43,72
Tratamiento con anti-TNF	Sí	45	19,48
	No	186	80,52
Tipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal	Enfermedad de Crohn (EC)	146	63,20
	Colitis Ulcerosa (CU)	82	35,50
	No clasificable	3	1,3

Tabla 2
Análisis univariante de la respuesta inmunitaria a la vacunación a nivel global y tras la primera y segunda pauta de vacunación frente a hepatitis B en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Variables	Global		1ª pauta (n=174)		2ª pauta (n=57)	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Mujeres	1,95 (0,94–4,06)	0,074	1,80 (1,02–3,20)	0,044	1,27 (0,48–3,38)	0,628
40-55 años	0,28 (0,10–0,75)	0,011	0,42 (0,21–0,83)	0,013	0,45 (0,13–1,52)	0,199
>55 años	0,15 (0,05–0,42)	0	0,26 (0,12–0,55)	0	0,29 (0,08–1,04)	0,057
Vacunación previa	2,98 (1,11–7,99)	0,030	3,77 (1,74–8,16)	0,001	0,68 (0,15–3,07)	0,613
Inmunosupresión	0,31 (0,14–0,69)	0,004	0,31 (0,17–0,56)	0	0,7 (0,24–1,98)	0,499
Algún anti-TNF	0,57 (0,26–1,25)	0,163	0,42 (0,21–0,81)	0,010	1,1 (0,4-3,02)	0,856
Inmunomodulador + anti-TNF	0,38 (0,13–1,08)	0,070	0,35 (0,13–0,93)	0,035	0,75 (0,19–2,93)	0,686
Inmunomodulador solo	0,86 (0,41–1,79)	0,690	0,78 (0,43–1,42)	0,426	1,13 (0,43–2,97)	0,800
Corticoides	1,50 (0,33–6,89)	0,600	2,18 (0,60–7,90)	0,235	0,57 (0,05–6,64)	0,658
CU / EC^(*)	3,01 (1,26–7,16)	0,013	1,38 (0,76–2,48)	0,288	4,06 (1,41–11,72)	0,009

(*) Eliminados del análisis tres casos con diagnóstico de EII no clasificable.

Tabla 3
Análisis multivariante para la respuesta inmunitaria a la vacunación a nivel global.

Variables	Categoría	OR (IC 95%)	p
Sexo	Hombre	Referencia	0,237
	Mujer	1,65 (0,72–3,77)	
Edad	<40 años	Referencia	-
	40–55 años	0,20 (0,05–0,83)	0,027
	>55 años	0,12 (0,03–0,53)	0,005
Tipo de enfermedad^(*)	EC	Referencia	0,030
	CU	2,90 (1,11–7,61)	
Vacunación previa	SI	0,82 (0,17–3,87)	0,802
Inmunosupresión	SI	0,20 (0,06–0,71)	0,012
Algún anti-TNF	SI	2,55 (0,62–10,46)	0,194
Inmunomodulador + anti-TNF	SI	0,29 (0,07–1,35)	0,115
Inmunomodulador solo	SI	1,99 (0,59–6,70)	0,268

(*) Eliminados del análisis tres casos con diagnóstico de EII no clasificable.

DISCUSIÓN

Este estudio ha mostrado que la mayoría de los pacientes con EII atendidos en la consulta de vacunas del Hospital de Albacete responde a la vacunación frente al VHB con la producción de anticuerpos específicos. Esto podría deberse al hecho de que, a pesar de que más de la mitad de la muestra estaba inmunodeprimida farmacológicamente al inicio de la vacunación, menos de un cuarto de pacientes incluidos tenían algún fármaco biológico en su tratamiento.

Los estudios que evalúan los efectos del tratamiento inmunosupresor sobre la respuesta a la vacunación frente a VHB en adultos^(13,14,15) coinciden con los resultados hallados en el presente estudio en que la probabilidad de respuesta es menor en los pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente. No obstante, en nuestro estudio, cuando analizamos por tipo de tratamiento encontramos que la presencia de tratamiento anti-TNF implica una reducción de la inmunogenicidad de la primera pauta de vacunación que no se reproduce al evaluarla a nivel

global ni en el análisis ajustado. La existencia de estudios como el de Gisbert JP *et al*⁽¹⁵⁾, quienes hallaron menor respuesta a la vacunación en los pacientes en tratamiento con anti-TNF, nos indica que nuestros resultados podrían estar sesgados por el bajo porcentaje de pacientes en tratamiento anti-TNF de nuestra muestra, lo que a su vez estaría en relación con el hecho de que la mayoría de los pacientes que se atienden en la consulta sean de reciente diagnóstico.

De acuerdo con la bibliografía^(6,14,16), los pacientes con CU responden significativamente más a la vacunación frente a hepatitis B que los pacientes con EC, lo que se ve reforzado por los resultados presentados en nuestro estudio. Esto podría deberse a las diferencias en los tratamientos, ya que es más frecuente el uso de inmunosupresores en la EC⁽¹⁷⁾.

Merece mención que no se ha podido explorar el efecto *booster*, ya que no se ha registrado si los pacientes que respondieron a la primera pauta de vacunación recibieron la pauta completa o fue suficiente con una única dosis. No obstante, el hecho de que encontremos una probabilidad de respuesta a la primera pauta de vacunación tan elevada en los que recibieron vacunación previa apunta hacia la existencia de dicho efecto, siendo esta hipótesis reforzada por estudios como el realizado por Brenner EJ *et al* en niños⁽¹⁸⁾.

En adultos sanos ya se ha descrito una mayor respuesta inmune a la vacunación frente a hepatitis B en personas menores de 40 años⁽¹⁹⁾, por lo que no es de extrañar que en los pacientes de nuestro estudio sea precisamente este grupo el que ostenta mayor probabilidad de respuesta a la vacunación. La relación inversa que se observa entre la edad a partir de los 40 años y la probabilidad de respuesta a la vacunación ya fue descrita por Cossio-Gil Y *et al* en 2015, en

cuyo estudio el grupo de personas mayores de 55 años tenían una probabilidad de no respuesta a la vacuna cuatro veces mayor que los menores de 40 años⁽²⁰⁾, reforzando los resultados hallados por Gisbert JP *et al* en 2012⁽¹⁵⁾.

La menor probabilidad de respuesta a la primera pauta de vacunación hallada en los hombres frente a las mujeres también ha sido previamente descrita en otros estudios^(21,22,23). El hecho de que no se reproduzca para la segunda pauta de vacunación ni en el análisis ajustado podría deberse al pequeño tamaño muestral.

La vacunación frente a la hepatitis B con Fendrix[®], aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en 2005⁽²⁴⁾, esta indicada para los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente para aquellos en hemodiálisis o pre-hemodiálisis^(25,26). No obstante, esta siendo utilizada fuera de ficha técnica con buenos resultados en pacientes clasificados como no respondedores a la vacunación convencional^(21,27,28,29). En el presente estudio no se ha evaluado qué tipo de vacuna se utilizó para la pauta de revacunación, estratificación que podría ser objeto de futuras investigaciones.

Se precisa, además, de más estudios sobre los factores que influyen en la inmunogenicidad de la vacunación frente a la hepatitis B en este tipo de pacientes a fin de evitar aquellos que la disminuyen.

En conclusión, la disminución de la inmunogenicidad de la vacuna frente a la hepatitis B en los pacientes con EII tras el inicio del tratamiento inmunosupresor así como con la edad, hacen prioritaria la vacunación temprana en este tipo de pacientes. Es por tanto precisa la existencia de un circuito eficaz de derivación, así como una corta o inexistente lista de espera para la consulta de vacunación.

BIBLIOGRAFIA

1. Macdonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*. 2005 Mar;307(5717):1920–1925.
2. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals-hepatitis B. 2012 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/hepatitis#hepb>
3. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):925–932.
4. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. Vol. 45, *Hepatology*. 2007. 507–539 p.
5. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2018 [cited 2021 Dec 22]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
6. Chevaux J-B, Nani A, Oussalah A, Venard V, Bensenane M, Belle A *et al*. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):916–924.
7. VanAalst M, Garcia Garrido HM, Van Der Leun J, Meek B, Van Leeuwen EMM, Löwenberg M, *et al*. Immunogenicity of the Currently Recommended Pneumococcal Vaccination Schedule in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Infect Dis*. 2020;70(4):595–604.
8. Jiang H-Y, Wang S-Y, Deng M, Li Y-C, Ling Z-X, Shao L *et al*. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017 May;35(20):2633–2641.
9. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Mar;33(6):619–633.
10. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF *et al*. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):28–62.
11. Carrera E, Manzano R, Garrido E. Efficacy of the vaccination in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar;19(9):1349–1353.
12. Pratt PKJ, David N, Weber HC, Little FF, Kourkoupetis T, Patts GJ *et al*. Antibody Response to Hepatitis B Virus Vaccine is Impaired in Patients With Inflammatory Bowel Disease on Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Jan;24(2):380–386.
13. Elkayam O. Safety and efficacy of vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2–4):349–351.
14. Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J, Gutiérrez A, Villanueva CO, De-Madaria E *et al*. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2013 Jun;31(30):3065–3071.
15. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, Chaparro M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1460–1466.
16. Cunha I de S, Silva TC da, Malluta ÉF, Scolaro BL, Velho PS, Stall J. Seroconversion analysis after habitual hepatitis B vaccination scheme in patients with inflammatory bowel diseases. *Arq Gastroenterol*. 2020;57(1):69–73.
17. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK *et al*. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1834–1840.
18. Brenner EJ, Jhaveri R, Kappelman MD, Gulati AS. Evaluating Hepatitis B Seroprotection and Revaccination for Children With Inflammatory Bowel Disease. Vol. 25, *Inflammatory bowel diseases*. England; 2019. p. e108.

19. 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 Vaccin Immunother*. 2015;11(7):1726–1729.
20. Cossio-Gil Y, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M, Rodrigo-Pendás JÁ, Borruel-Sainz N, Rodríguez-Frías F *et al*. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;30(1):92–98.
21. Bravo-Grande JL, Asunción Blanco-González M, de la Torre-Robles JM, Asmat-Inostroza MP, Fernández-Escribano M, Villalobos IM *et al*. Vaccination adjuvated against hepatitis B in Spanish National Healthcare System (SNS) workers typed as non-responders to conventional vaccines. *Vaccine*. 2021;39(3):554–563.
22. Trevisan A, Frasson C, De Nuzzo D, Nicolli A, Scapellato ML. Significance of anti-HB levels below 10 IU/L after vaccination against hepatitis B in infancy or adolescence: an update in relation to sex. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Feb 1;16(2):460–464.
23. 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 2;17(1):327.
24. European Medicines Agency. Fendrix. 2017 [cited 2021 Dec 22]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fendrix>
25. García-Agudo R, Aoufi Rabih S, Araque Torres P, Dolores Fraga Fuentes M, Carlos Valenzuela Gámez J, Mancha Ramos J *et al*. Efficacy of a hepatitis B vaccination schedule with two cycles of four double doses of conventional vaccine and four doses of adjuvanted vaccine in chronic kidney disease patients evaluated for renal transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Nov;44(9):2532–2534.
26. Tong NKC, Beran J, Kee SA, Miguel JL, Sánchez C, Bayas JM *et al*. Immunogenicity and safety of an adjuvanted hepatitis B vaccine in pre-hemodialysis and hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2005 Nov;68(5):2298–2303.
27. Raven SFH, Hoebe CJP, Vossen ACTM, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE *et al*. Serological response to three alternative series of hepatitis B revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in healthy non-responders: a multicentre, open-label, randomised, controlled, superiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jan 1;20(1):92–101.
28. Machiels JD, Braam EE, van Bentum P, van Vugt M, De Vries-Sluijs TEMS, Schouten IWEM, *et al*. Vaccination with Fendrix of prior nonresponding patients with HIV has a high success rate. *AIDS*. 2019;33(3):503–507.
29. Fernández-Prada M, Rodríguez- Fonseca OD, Brandy-García AM, Alonso-Penanes P, Huerta-González I, Fernández-Noval F. Use of hepatitis B AS04C adjuvanted vaccine in HIV patients. 2018.