

# PREVALENCIA DE ANTICUERPOS PROTECTORES CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B en pacientes que realizan control de salud durante el año 2024 en Envigado, Colombia.

Prevalence of protective antibodies against hepatitis B virus in patients undergoing monitoring during the year 2024 in Envigado, Colombia.

Samuel Tamayo López\*, Juan Guillermo Tamayo Maya\*\*, Johana Correa Saldarriaga\*\*\*, Diego Alberto Palacio Correa\*\*\*\*

\* Médico General. Facultad de Medicina, Universidad CES. Envigado, Colombia. ORCID iD: 0000-0002-4367-8482.

\*\* Médico Internista. Facultad de Medicina, Universidad CES. Envigado, Colombia. ORCID iD: 0009-0005-4195-7348.

\*\*\* Médica Pediatra Endocrinóloga. Facultad de Medicina, Universidad CES. Envigado, Colombia. ORCID iD: 0000-0002-7780-6657.

\*\*\*\* Médico Cirujano General. Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. ORCID iD: 0009-0005-1844-5432.

## Correspondencia:

Samuel Tamayo López.  
E-mail: [tamayolopezsamuel@gmail.com](mailto:tamayolopezsamuel@gmail.com)

Cómo citar: Tamayo-López S., Tamayo-Maya JG., Correa-Saldarriaga J., Palacio-Correa DA. Prevalencia de anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis B en pacientes que realizan control de salud durante el año 2024 en Envigado, Colombia. Anales de la Academia de Medicina de Medellín (An Acad Med Medellín). 2025; 21(1):27-34.

DOI: <https://doi.org/10.56684/ammd/2025.1.4>

## Resumen

El virus de la hepatitis B es un problema de salud pública a nivel mundial, constituye un obstáculo en la salud por su impacto sobre la calidad de vida, pero se puede adquirir protección mediante vacunación. Objetivo: Establecer la prevalencia de inmunidad contra el virus de la hepatitis B en pacientes que asisten a control de salud de manera ambulatoria. Metodología: estudio de corte transversal, incluyó 647 pacientes de ambos sexos durante el periodo entre enero y octubre de 2024. Los pacientes con infección previa o reciente por el virus de la hepatitis B fueron excluidos. La prevalencia se definió con anticuerpos Anti-HBs reactivos, es decir, aquellos que alcanzan valor mayor o igual a 10,0 mUI/mL. Resultados: El 35,2% (IC 95%: 31,5

– 38,9%) de la población estudiada tienen anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis B. La prevalencia de inmunidad disminuye con la edad, el 80% de los individuos con anticuerpos protectores tenían 50 años o menos. Conclusiones: La prevalencia de inmunidad contra el virus de la hepatitis B fue menor en comparación con estudios previos en poblaciones similares. Hay disminución en la presencia de anticuerpos a medida que aumenta la edad siendo similar entre ambos sexos.

Palabras clave: Hepatitis B; Anti-Ag; Virus de la hepatitis B; Vacunas contra hepatitis B.

## Abstract

Hepatitis B virus is a global public health issue that significantly impacts quality of life but can be prevented through vaccination. Objective: To determine the prevalence of immunity against hepatitis B virus in patients attending outpatient health monitoring. Methodology: A cross-sectional study that included 647 patients of both sexes between January and October 2024. Patients with previous or recent hepatitis B infection were excluded. Prevalence was defined by reactive Anti-HBs antibodies, with values greater than or equal to 10.0 mIU/mL. Results: A total of 35.2% (95% CI: 31.5–38.9%) of the study population had protective antibodies against hepatitis B virus. Immunity prevalence decreased with age, and 80% of individuals with protective antibodies were aged 50 years or younger. Conclusions: The prevalence of immunity against hepatitis B virus was lower compared to previous studies in similar populations. The presence of antibodies decreased with increasing age, with similar patterns observed in both sexes.

Keywords: Hepatitis B; Anti-HBs; Hepatitis B virus; Hepatitis B vaccines.

## Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública a nivel mundial, pero puede ser prevenido mediante estrategias de prevención primaria como la vacunación.<sup>1</sup> Las secuelas por la infección crónica varían desde la cirrosis

y falla hepática hasta el carcinoma hepatocelular, que pueden ser prevenidas con el avance de la terapia antiviral.<sup>1,2</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016 propuso la meta de reducir al 90% la incidencia de la hepatitis viral y su mortalidad asociada al 65% para el 2030.<sup>2,3</sup> Para el 2019 se estimaron 1,5 millones de nuevos casos de hepatitis B crónica y al menos 820.000 muertes relacionadas con la infección del virus,<sup>2</sup> razón del incremento de acciones para identificar factores de riesgo y realizar pruebas de tamizaje.<sup>1,4</sup>

La prevalencia de inmunidad contra el VHB en Colombia es un problema crítico de salud pública, donde las tasas de infección son significativamente elevadas.<sup>5</sup> A pesar de estar clasificado como un país de baja endemicidad del VHB, ciertas regiones experimentan niveles endémicos con más del 70% de adultos infectados.<sup>6</sup>

La vacuna contra la hepatitis B se integró en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) de Colombia en 1993, con el objetivo de reducir la transmisión y mejorar la inmunidad en toda la población. La cobertura de vacunación ha mostrado tendencias positivas, con niños menores de seis años recibiendo vacunas oportunas en regiones rurales.<sup>5</sup> Sin embargo, los estudios destacan las barreras sustanciales que enfrentan algunas poblaciones para acceder a estas vacunas, lo que revela una necesidad inminente de intervenciones de salud específicas.<sup>6-8</sup>

La investigación ha identificado varios factores que influyen en el riesgo de infección por VHB, incluidos los antecedentes familiares y las prácticas culturales.<sup>8</sup> Aunque un estudio de casos y controles sugirió un efecto protector de la vacunación,<sup>9</sup> la asociación general no fue estadísticamente significativa, lo que indica que es necesario realizar más investigaciones para mejorar la aceptación de la vacuna entre las poblaciones en riesgo.<sup>2-4</sup> La vacuna contra la hepatitis B se ha aplicado principalmente en regiones prevalentes para la infección contra este virus.<sup>1,2</sup> El 92% de los países en el mundo ha implementado esta vacuna con una cobertura global de 69%.<sup>1</sup>

Los estudios longitudinales han demostrado que, si bien las iniciativas de vacunación han contribuido a una disminución de la prevalencia del VHB, los esfuerzos sostenidos son cruciales para mantener los niveles de inmunidad y abordar las barreras de acceso que enfrentan las personas en áreas altamente endémicas.<sup>8,10</sup> El promedio de cobertura de vacunación contra el virus de la hepatitis B en el territorio nacional de Colombia para el año 2005 fue de 77,8%, lo que se considera por debajo de la cobertura útil de vacunación.<sup>11</sup> Los departamentos de Antioquia y Amazonas registraron coberturas menores al 80%, mientras que los departamentos de Magdalena y Chocó presentaron coberturas entre el 80% al 95% y mayor al 95%, respectivamente.<sup>12</sup>

En consecuencia, la situación resalta la complejidad de las acciones para el control de VHB en Colombia y la necesidad de una vigilancia continua de la salud pública y de estrategias específicas.<sup>8</sup> Muchos de los pacientes que reciben esquema completo de vacunación no alcanzan a desarrollar titulaciones de anticuerpos contra el virus,<sup>4,10,13</sup> por lo que surge la necesidad de evaluar la prevalencia de aquellos pacientes quienes no alcanzan la inmunidad para posteriormente realizar estudios y encontrar asociación entre posibles factores implicados como la genética, edad, estado nutricional o de salud.<sup>14</sup>

## Metodología

El presente estudio observacional de corte transversal se llevó a cabo en pacientes mayores de 10 años de ambos sexos pertenecientes a un estrato socioeconómico medio y alto que asisten a consulta médica rutinaria para control de salud en un consultorio médico en la ciudad de Envigado, Antioquia.

Se obtuvo un tamaño muestral con un nivel de confianza del 95%, margen de error del 5% y una proporción estimada del 80% obteniendo un total de 647 individuos elegibles para conformar la muestra entre el periodo de enero y octubre de 2024. Se procedió con la revisión de carnets de vacunación en la población pediátrica del estudio, todos cumplían con el esquema de vacunación correspondiente al Programa Ampliado de Inmunización

(PAI) respectivo para la edad, donde actualmente la vacuna contra la Hepatitis B se pone en esquema de cuatro dosis durante el primer año de vida, al nacer, a los dos, a los cuatro y seis meses de vida; dicho esquema de vacunación fue difícil de corroborar en los participantes del estudio, mayores de edad, por lo que se considera una limitación.

Las causas más frecuentes de enfermedad hepática abarcan la Disfunción Metabólica Asociada a Esteatosis Hepática (MAFLD, por sus siglas en inglés) y las causas infecciosas, en donde resalta la hepatitis B. Teniendo en cuenta que la hepatitis B es una enfermedad prevenible, se optó por evaluar el grado de inmunidad con la medición de anticuerpos en la población mencionada, teniendo presente el alto grado de promiscuidad actual y sus posibles consecuencias en la salud pública. A todos los pacientes se les explicó la importancia de la presencia de anticuerpos protectores para definir el requerimiento de refuerzo o nuevo esquema de vacunación completa; se solicitó consentimiento informado para tomar muestras. Los pacientes con infección previa o reciente por el Virus de la Hepatitis B, fueron excluidos.

Se solicitaron niveles de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (Anti-HBsAg) como variable cuantitativa, tomando como punto de corte para evaluar la prueba 10,0 mUI/MI, a partir de lo cual se consideraba reactiva y menor o igual no reactiva. Los valores menores a 2,5 mUI/mL se consideran indicación de repetir esquema completo de vacunación, mientras que valores entre 2,5-10,0 mUI/mL son indicación de refuerzo.

Para la realización de las pruebas se utilizó el paquete ABBOTT ARCHITECT Qualitative II, un inmunoanálisis que utiliza la tecnología de Inmunoanálisis Quimioluminiscente de Micropartículas (CMIA) con protocolos de ensayo flexibles conocidos como Chemiflex, técnica validada para reporte del HBsAg y titulación de anticuerpos. Esta prueba tiene una especificidad >U 99.5% en muestras de donantes de sangre y 99.93% en muestras de pacientes de diagnóstico. La sensibilidad del ensayo ARCHITECT HBsAg Qualitative II se determinó en 100% en pacientes con infecciones agudas y crónicas por

VHB. Adicionalmente, el ensayo demostró una sensibilidad analítica entre 0.017 UI/mL y 0.022 UI/mL.

La base de datos se construyó en el programa Excel®. Se utilizó el programa SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA. para el análisis de datos. Las variables se analizaron con estadística descriptiva, estimando frecuencias, promedios y Desviaciones Estándar (DE). Para evaluar potenciales asociaciones entre las variables medidas y la inmunidad contra el Virus de la Hepatitis B, se emplearon las pruebas: *t* de Student o Test-T, de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Se consideraron significativos los valores de  $p=0,05$  o menores; además, se estimaron los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Aunque este estudio descriptivo de corte transversal corresponde más a un censo de una población puntual, se quiso explorar algunas asociaciones entre las variables descritas.

Este estudio no conlleva a un riesgo potencial en la investigación; sin embargo, se apegó a lo señalado por la Declaración de Helsinki (1964), Código de Nuremberg (1946) y lo dispuesto en las pautas éticas CIOMS (2002), en materia de investigación. Basados en la Ley 8430 de 1993 de la investigación en seres humanos en sus aspectos éticos,

prevalecen los criterios de dignidad, protección de derechos y bienestar, por lo que se considera este estudio cumple con los principios éticos básicos al no involucrar directamente procedimientos de riesgo. Se protegerá la confidencialidad y el anonimato de la información de las personas, se firmó consentimiento informado para la toma de muestra por venopunción y realización del examen como lo dicta la Resolución 2378 de 2009. Así mismo, el paciente fue informado acerca del examen y del objetivo del tamizaje.

## Resultados

Se incluyeron en el estudio 647 individuos que cumplieran los criterios de inclusión, 344 mujeres correspondientes al 53,1% (IC 95%: 49,4 - 57%) y 303 hombres correspondientes al 46,8% (IC 95%: 43 - 50,6%) de la población. La media de edad fue 35,4 (DE 17,3). El paciente más joven tenía 10 años y el más viejo 86 años. En general, 228 de 647 (35,2%; IC 95%: 31,5 - 38,9%) participantes obtuvieron pruebas reactivas que indicaban inmunidad contra el Virus de la Hepatitis B sin diferencia significativa entre los sexos ( $p=0,42$ ) (ver Tabla 1.).

Se encontró que el 64,8% (IC 95%: 61,1 - 68,5%) de los pacientes no presentan adecuada inmunidad contra el virus de la hepatitis B por títulos de

Tabla 1. Cobertura de inmunización contra hepatitis B en un consultorio médico. Envigado, 2024

Variables	n	Prueba reactiva [% (IC 95%)]	Prueba no reactiva [% (IC 95%)]
Total	647	35,2 (31,5 - 38,9)	64,8 (61,1- 68,5)
<b>Sexo [% (IC 95%)]</b>			
Masculino	104	34,3 (29,1 - 39,5)	65,7 (63,1-68,3)
Femenino	124	36 (31 - 41)	64 (61,4-66,6)
<b>Edad (años) [% (IC 95%)]</b>			
≤ 24	207	26,1 (21,1 - 31,1)	73,9 ( 68,9-78,9)
25-49	293	44,1 (38,1-49,7)	55,9 (49,8-61,9)
≥ 50	147	31,3 (27,5-35,3)	68,7 (64,7-72,7)

\*Fuente: Elaboración propia.

anticuerpos bajos ( $\leq 10,0$  mUI/mL). Además, se encontró que el 73,7% (IC 95%: 69,7 – 77,9%) de la población sin inmunidad obtuvo títulos de anticuerpos menores a 2,5 mUI/mL, lo que indica que deben tener un nuevo esquema de vacunación completo y no se encontró diferencia significativa entre sexos ( $p=0,112$ ).

## Discusión

La infección por el VHB es un problema de salud pública a nivel mundial.<sup>4</sup> Si bien la cirrosis y el carcinoma hepatocelular afectan comúnmente a los pacientes con infección crónica por VHB, las manifestaciones extrahepáticas a menudo pasan desapercibidas.<sup>15,16</sup>

Las personas con mayor riesgo de contraer la infección por el VHB incluyen aquellas expuestas a través de la actividad sexual, como las parejas sexuales de personas HBsAg-positivas y aquellas que no tienen relaciones mutuamente monógamas.<sup>7,8</sup> Además, los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y las personas que buscan evaluación o tratamiento para infecciones de transmisión sexual, también se consideran en riesgo.<sup>3</sup> El consumo de drogas inyectables aumenta significativamente la probabilidad de infección<sup>8,17</sup>; las tendencias recientes indican una creciente incidencia del VHB entre los adultos jóvenes en las comunidades rurales de los Estados Unidos que se correlaciona con un mayor consumo de drogas inyectables<sup>3,4</sup>.

La vacuna desarrollada para combatir la hepatitis B se implementa en las regiones con alta prevalencia de la infección del virus<sup>18</sup>. El 92% de los países en el mundo han implementado esta vacuna con una cobertura global de 69%.<sup>13</sup> Para nuestro conocimiento este es el primer informe, sobre la cobertura de anticuerpos protectores adquiridos mediante vacunación, que es llevado a cabo en el municipio de Envigado, Colombia. Así mismo, se tuvo en cuenta el riesgo presente en personas que cursan proceso puberal, adolescentes, promiscuidad o variedad en parejas sexuales, residentes o viajeros a zonas de alta endemicidad, receptores de hemoderivados, hombres que tienen sexo con

hombres o antecedente de infecciones de transmisión sexual. De acuerdo con esto, la cuantificación de marcadores serológicos como el anti-HBsAg, uno a dos meses después de la última dosis de inmunización, se recomienda en personas en quienes el tratamiento beneficiará el estado clínico, como en los trabajadores de la salud, los inmunocomprometidos o usuarios de drogas intravenosas, para definir el refuerzo o nuevo esquema de vacunación.

Es importante señalar que la frecuencia de pacientes con niveles protectores de anticuerpos contra el VHB se relaciona principalmente con la cobertura de vacunación<sup>7</sup>. En Medellín se realizó un estudio de prevalencia de inmunidad obtenida luego de tener tres dosis de vacuna contra el VHB, encontrando que el 80% de individuos obtienen anticuerpos protectores  $>10,0$  mUI/mL.<sup>12</sup>

Estudios como el de Braeckmana *et al.*, publicado en 2012<sup>19</sup> y realizado en población de alto riesgo, han demostrado que, aunque no haya títulos protectores contra el virus en individuos previamente vacunados, sí hay respuesta de memoria mediada por células, y ésta es protectora<sup>19</sup>. Otros estudios han demostrado que la falta en la presencia de anticuerpos sí es relevante para la inmunomodulación, además de que se puede promover una respuesta inflamatoria que tarde o temprano predispone a las patologías asociadas a la infección.<sup>10,13,20,21</sup> En este estudio se encontró solo el 35% de los individuos estudiados con títulos de anticuerpos protectores, valor que difiere del esperado, de acuerdo con la literatura internacional ( $>95\%$ ) y proporciona una alerta epidemiológica local.<sup>22</sup>

Los individuos que de manera llamativa tienen un esquema de vacunación completo pueden no desarrollar anticuerpos protectores debido a factores externos a la vacuna que influyen en su efectividad, por ejemplo, el lugar de la aplicación. De la Hoz *et al.*<sup>5</sup> desarrollaron estudios los cuales evidencian que en Colombia hay personal de la salud que cree que la vacuna contra el Virus de la Hepatitis B se puede aplicar en la cadera, a pesar de que existen evidencias acerca de la disminución de la

efectividad de la vacuna cuando se aplica en este lugar.<sup>23,24</sup> Otros factores que pueden explicar la falta de anticuerpos protectores en los sujetos con el esquema completo de vacunación podrían ser el tiempo entre las dosis de la vacuna, así como el tiempo entre la última dosis y la titulación de anticuerpos, además de la inclusión en el estudio de sujetos que pudiesen presentar poca respuesta inmunológica a la vacuna, como por ejemplo en el sexo masculino, índice de masa corporal elevado, avanzada edad, tabaquismo activo o la presencia de HLA DR3-DQ2.<sup>13,25-28</sup>

En el estudio se encontraron diferencias en la respuesta inmunológica al comparar la edad. Este hallazgo se asemeja a estudios previos como el de García *et al.*, publicado en el año 2002, en el que se observó una menor respuesta inmunológica a la vacuna en adultos mayores de 40 años<sup>6</sup>, y el de Averhoff *et al.*, quienes también encontraron que los individuos mayores de 40 años son menos propensos a desarrollar concentraciones protectoras de anticuerpos anti-HBsAg.<sup>27</sup> En la literatura se han descrito diferencias significativas en la inmunidad adquirida entre sexos<sup>6,27</sup>, pero en este estudio no se encuentra diferencia significativa ( $p=0.42$ ). Dentro de las posibles limitaciones, se pudo evitar el sesgo de selección con la cuidadosa elección

de pacientes, la recogida de toda la información prevista y la verificación del carnet de vacunación.

## Conclusión

En conclusión, la cantidad de personas con anticuerpos anti-HbsAg, en el grupo estudiado, fue menor de lo que se pensaba, comparado con datos descritos en la literatura y estudios observacionales previos. Así mismo, se evidencian diferencias entre niveles de anticuerpos protectores contra VHB según la edad, siendo menores los niveles en pacientes de mayor edad, sin encontrar diferencia significativa entre sexos.

Lo anterior crea la necesidad de realizar estudios con diseño de mayor complejidad y en población de alto riesgo, de manera que cada territorio o institución pueda conocer su epidemiología con la finalidad de optar por medidas preventivas y efectivas ante la situación y no asumir, con base en lo teórico de la vacunación, que el 95% de las personas adquieren protección contra el VHB.

## Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés. ■

## REFERENCIAS

1. Jeng W-J, Papatheodoridis GV, Lok ASF. hepatitis B. *Lancet* [Internet]. 2023;401(10381):1039–52. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01468-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01468-4)
2. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New approaches to chronic hepatitis B. *N Engl J Med* [Internet]. 2023;388(1):55–69. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra2211764>
3. Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, et al. Screening and testing for hepatitis b virus infection: cdc recommendations - united states, 2023. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. 2023;72(1):1–25. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7201a1>
5. De la Hoz F, Perez L, de Neira M, Hall AJ. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2008;12(2):183–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.06.010>
6. García D, Porras A, Rico Mendoza A, Alvis N, Navas MC, De La Hoz F, et al. Hepatitis b infection control in Colombian amazon after 15 years of hepatitis b vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(19):2721–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.004>
7. Choconta-Piraquive LA, De la Hoz-Restrepo F, Sarmiento-Limas CA. Compliance with birth dose of hepatitis b vaccine in high endemic and hard to reach areas in the colombian amazon: results from a vaccination survey. *BMC Health Serv Res*

- [Internet]. 2016;16:293. <http://dx.doi.org/10.1186/s12913-016-1542-z>
8. Martínez-Gallego J, Castro-Arroyave D, Quintero JC, De la Hoz F, Montoya M, Palacio I, et al. Factores asociados con la infección por el virus de la hepatitis b en comunidades indígenas de Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2024;44(2):144–54. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.7243>
  9. Zamani F, Fallahian F, Hashemi F, Shamsaei Z, Alavian S-M. Immune response to hepatitis B vaccine in health-care workers. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(1):179–84.
  10. Quirino A, Marascio N, Branda F, Ciccozzi A, Romano C, Locci C, et al. Viral hepatitis: host immune interaction, pathogenesis and new therapeutic strategies. *Pathogens* [Internet]. 2024;13(9):766. <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens13090766>
  11. Sánchez Pérez MP, Velasco Benítez CA, López López P. Seroprotección para hepatitis b luego de 3 dosis de vacunación en niños colombianos menores de 18 años de edad con infección por VIH. *Rev. colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2015;30(1):60–7. <https://doi.org/10.22516/25007440.23>
  12. Ossa Giraldo, A, Cardona Arias, J. Correlación entre la vacunación y la presencia de anticuerpos protectores contra el virus de la hepatitis b en personas de la facultad de medicina, universidad cooperativa de Colombia, Medellín, 2011. [Internet]. Editora Médica Colombiana S.A. — Edimeco S.A.; 2012:355-363. <https://hdl.handle.net/20.500.12494/49838>
  13. Anutebeh EN, Tatah L, Feteh VF, Aroke D, Assob JCN, Choukem SP. Immune response to hepatitis b vaccine following complete immunization of children attending two regional hospitals in the southwest region of Cameroon: a cross sectional study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1205. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06913-y>
  14. Pallás Álvarez José Ramón, Gómez Holgado María Soledad, Llorca Díaz Javier, Delgado Rodríguez Miguel. Vacunación de la hepatitis b. Indicaciones del test serológico postvacunal y la dosis de refuerzo. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2000; 74( 5-6 ): 00-00. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272000000500004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272000000500004&lng=es).
  15. Chen J-G, Zhang Y-H, Lu J-H, Kensler TW. Liver cancer etiology: old issues and new perspectives. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2024. <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-024-01605-7>
  16. Han JW, Shin E-C. Liver-resident memory CD8+ T cells: possible roles in chronic HBV infection. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;22(1):283. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010283>
  17. Gu Y, Li S, Yao Z, Lai X, Yang M, Xu Y, et al. Characteristics and clinical treatment outcomes of chronic hepatitis b children with coexistence of hepatitis b surface antigen (HBsAg) and antibodies to HBsAg. *BMC Med* [Internet]. 2024;22(1):77. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-024-03294-2>
  19. Braeckman T, Van Herck K, Jilg W, Bauer T, Van Damme P. Two decades of hepatitis b vaccination in mentally retarded patients: effectiveness, antibody persistence and duration of immune memory. *Vaccine* [Internet]. 2012;30(32):4757–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.044>
  20. Anstee QM, Reeves HL, Kotsiliti E, Govaere O, Heikenwalder M. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019;16(7):411–28. <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0145-7>
  21. Gabriel SS, Tsui C, Chisanga D, Weber F, Llano-León M, Gubser PM, et al. Transforming growth factor- $\beta$ -regulated Mtor activity preserves cellular metabolism to maintain long-term t cell responses in chronic infection. *Immunity* [Internet]. 2021;54(8):1698-1714.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.007>
  22. Byrd KK, Lu P-J, Murphy TV. Hepatitis b vaccination coverage among health-care personnel in the United States. *Public Health Rep* [Internet]. 2013;128(6):498–509. <http://dx.doi.org/10.1177/003335491312800609>
  23. Alves AS, Nascimento CM, Granato CH, Sato HK, Morgato MF, Pannuti CS. Hepatitis b vaccine in infants: a randomized controlled trial comparing gluteal versus anterolateral thigh muscle administration. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2001;43(3):139–43. <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652001000300004>

24. Fessard C, Riche O, Cohen J. Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis b vaccine. *Vaccine* [Internet]. 1988;6(6):469–469. [http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x\(88\)90093-x](http://dx.doi.org/10.1016/0264-410x(88)90093-x)
25. García C. P, de La Cerda S. G, Calvo A. M, Godoy G. R, Covarrubias F. C, Potin S. M, et al. Inmunogenicidad de una vacuna recombinante anti hepatitis b en personal de salud. *Rev Chilena Infectol* [Internet]. 2002;19(3). <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182002000300001>
26. Blaine Hollinger F. Factors influencing the immune response to hepatitis b vaccine, booster dose guidelines, and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* [Internet]. 1989;87(3):S36–40. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(89\)90530-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(89)90530-5)
27. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, Schatz G, Hurwitz E, Margolis H. Immunogenicity of hepatitis b vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis b virus infection. *Am J Prev Med* [Internet]. 1998;15(1):1–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s0749-3797\(98\)00003-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0749-3797(98)00003-8)
28. Zheng P, Dou Y, Wang Q. Immune response and treatment targets of chronic hepatitis b virus infection: innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023;13:1206720. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1206720>