

## Original

María Fernández-Prada<sup>1</sup>  
Omar Darío Rodríguez-  
Fonseca<sup>2</sup>  
Anahy María Brandy-  
García<sup>3</sup>  
Paula Alonso-Penanes<sup>4</sup>  
Ismael Huerta-González<sup>5</sup>  
Federico Fernández-Noval<sup>5</sup>

# Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH

<sup>1</sup>Unidad de Vacunas. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

<sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

<sup>3</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo, Asturias).

<sup>4</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo (Oviedo, Asturias).

<sup>5</sup>Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad del Principado de Asturias (Oviedo, Asturias).

### Article history

Received: 28 June 2017; Revision Requested: 23 November 2017; Revision Received: 2 December 2017; Accepted: 16 January 2018

## RESUMEN

**Introducción.** La coinfección por virus de hepatitis B (VHB) en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta la morbimortalidad asociada. La vacunación frente al VHB ha mostrado ser el método más efectivo para prevenir esta situación. Los esquemas de vacunación estándar utilizados en esta población no parecen ser suficientemente efectivos. El objetivo es conocer la tasa de respondedores tras el uso de la vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH, así como las posibles reacciones adversas asociadas.

**Métodos.** Estudio analítico observacional con una cohorte retrospectiva de pacientes VIH positivos vacunados y dados de alta en 2016 de la Unidad de Vacunas de un Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Se incluyeron los pacientes que presentaban antiHBs (-), antiHBcActot (-) y HBsAg (-) a nivel basal, sin haber recibido previamente vacunación frente al VHB. Se utilizó la vacuna frente al VHB adyuvada con AS04C en pauta de 4 dosis (0-1-2-6 meses). Cuando antiHBs <10 IU/mL tras la primovacuna, se aplicaron 2 dosis más de la misma vacuna separadas de 30 días.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 39 pacientes. De ellos, 74,4% fueron hombres. La media de edad fue 47,26 años. Se observó una tasa de respondedores tras la primovacuna superior al 92% y hasta el 100% con las dos dosis posteriores. No se detectó ninguna reacción adversa tras la vacunación.

**Conclusión:** la administración en pacientes VIH de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C registró una tasa de respuesta del 100% mostrando, además, un excelente perfil de seguridad.

**Palabras clave:** Vacuna, adyuvante, AS04C, virus de la hepatitis B, VIH.

## Use of hepatitis B AS04C adjuvanted vaccine in HIV patients

### ABSTRACT

**Introduction.** Co-infection with hepatitis B virus (HBV) in patients with human immunodeficiency virus (HIV) increases associated morbidity and mortality. Vaccination against HBV has been shown to be the most effective method to prevent this situation. Standard vaccination schemes used in this population do not appear to be effective enough. The objective is to identify the response rate following the use of AS04C-adjuvanted hepatitis B vaccine in HIV patients as well as the possible associated adverse reactions.

**Methods.** An observational, analytical study with a retrospective cohort of HIV positive patients discharged in 2016 from the Vaccines Unit of a Preventive Medicine and Public Health Service. Patients with antiHBs (-), antiHBcActot (-) and HBsAg (-) at baseline were included, none of them had received prior HBV vaccination. HBV adjuvanted vaccine was used in a 4-dose regimen (0-1-2-6 months). When antiHBs was <10 IU/mL after primovaccination, two additional doses of the same vaccine were applied with an interval of 30 days.

**Results.** A total of 39 patients were included. Of them, 74.4% were men. The mean age was 47.26 years. The response rate after primary vaccination was higher than 92% and up to 100% with the two subsequent doses. No adverse reactions were reported.

**Conclusion.** The administration of AS04C-adjuvanted hepatitis B vaccine in HIV patients showed a 100% response rate, showing an excellent safety profile.

**Key-words:** Vaccine, adjuvant, AS04C, hepatitis B virus, HIV.

Correspondencia:  
María Fernández-Prada.  
Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Universitario Central de Asturias,  
Oviedo, España.  
Tfno.: (+34) 678.12.02.48  
E-mail: mariafdezprada@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo, a día de hoy, un problema importante de Salud Pública [1]. Más aún cuando existe coinfección con otros virus con los que comparte mecanismo de transmisión como el de la hepatitis B (VHB) [2]. A nivel mundial, se estima que 2-4 millones de personas padecen ambos virus [3]. Concretamente en España, la prevalencia de hepatitis B crónica en personas infectadas por VIH es del 4,8% (6,86 veces la de la población general) [4]. La mortalidad en coinfectados por VHB y VIH es de 14,2 muertes/1000 personas-año, cifra 8 veces superior a la de los infectados por VIH y 17 veces superior a la de los infectados por VHB [4].

La vacunación frente a hepatitis B es la medida preventiva más eficaz para evitar la infección [5]. Sin embargo, la respuesta a la vacuna frente al VHB en pacientes VIH es menor que en los adultos no infectados (25-58% vs. >90%) [6-8]. Incluso se ha visto que la variabilidad en la respuesta podría depender de la edad, el sexo, la coinfección con VHC, el tiempo de evolución, el recuento linfocitario de CD4, la carga viral y otras comorbilidades como enfermedad renal crónica, diabetes mellitus y obesidad [5].

La primera vacuna para el VHB se comercializó en 1982 y fue creada en base a la obtención de antígeno de superficie (HBsAg) del plasma de pacientes con infección crónica. Posteriormente, a partir de 1986, la tecnología del ADN recombinante permitió masificar su producción garantizando una mayor seguridad y efectividad. Las vacunas de hoy en día contienen entre 10 [9] y 40 [10] µg/ml de HBsAg adsorbido en hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, e incluso alguna formulación se encuentra adyuvada con AS04C [11].

Actualmente, son numerosos los estudios relacionados con la respuesta a la vacunación frente a VHB en pacientes con VIH [12-15]. La mayoría de ellos evalúan vacunas de formulación tradicional en pauta estándar (0-1-6 meses) [16,17] y otros lo hacen con pautas reforzadas (0-1-2-6 meses) [18,19] y doble dosis (40 µg/ml) [8,19]. Sin embargo, a día de hoy, no existen estudios sobre la respuesta a la primovacuna con formulaciones adyuvadas en estos pacientes.

Por tanto, los objetivos de la presente investigación son: (1) conocer la tasa de respondedores tras el uso de 4 dosis de la vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH y (2) conocer la incidencia de reacciones adversas tras la vacunación que se hayan declarado al sistema de Farmacovigilancia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio.** Se ha realizado un estudio analítico observacional con una cohorte retrospectiva.

**Muestra y selección.** Se han estudiado los pacientes VIH pertenecientes a la Unidad de Vacunas del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública de un hospital autonómico de referencia. Se incluyeron aquellos que: (1) estaban en segui-

miento por el Servicio de Medicina Interna del hospital autonómico de referencia; (2) eran mayores de 18 años de edad; (3) habían sido vacunados y dados de alta médica de la Unidad en 2016; (4) a nivel basal presentaban antiHBs (-) antiHBcActot (-) y HBsAg (-) sin haber recibido previamente vacunación antihepatitis B; (5) se les administró la vacuna adyuvada de hepatitis B (FENDRIX®) con una pauta 0-1-2-6 meses. Así pues, se excluyeron los que: (1) hubieran recibido anteriormente una pauta de primovacuna frente a hepatitis B con cualquier vacuna de otra formulación; (2) presentaran marcadores de infección pasada [antiHBcActot (+)]; (3) presentaran marcadores de infección activa frente a hepatitis B [HBsAg (+)] o (4) se hubiera aplicado cualquier vacuna frente al virus de la hepatitis B diferente a FENDRIX®.

**Vacuna adyuvada frente a hepatitis B (FENDRIX®) [11].** Esta vacuna fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en el año 2005. Se trata de una vacuna compuesta por 20 µg de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B adyuvado con AS04C [3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL)], adsorbido en fosfato de aluminio (0,5 miligramos de Al<sup>3+</sup> en total) y producido por tecnología del ADN recombinante en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*). Según la ficha técnica, esta vacuna está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 15 años con insuficiencia renal (incluyendo pacientes pre-hemodializados y hemodializados) para inmunización activa frente a la infección por VHB causada por todos los subtipos conocidos. Se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea.

En el año 2014, la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma del lugar del estudio, y a través de su Programa de Vacunaciones, publicó la actualización del Calendario de Vacunación del Adulto y vacunación en situaciones espaciales (Guía de indicaciones y pautas). En él se indica la primovacuna con 4 dosis con FENDRIX® en pauta 0-1-2-6 meses en los pacientes VIH mayores de 15 años de edad que no hubieran sido inmunizados previamente [20].

**Variables de estudio.** Se han tenido en cuenta las siguientes variables: edad (años), sexo (hombre/mujer), coinfección con VHC (sí/no), tiempo de evolución VIH (años), recuento de CD4 en el momento de la vacunación (células/mm<sup>3</sup>), % de CD4 en el momento de la vacunación, carga viral en el momento de la vacunación (copias), títulos de antiHBs (UI/mL) tras la primovacuna y tras la segunda pauta de vacunación (UI/mL); reacciones adversas notificadas al sistema de Farmacovigilancia (sí/no).

Las variables "antiHBs tras la primovacuna" y "antiHBs tras la segunda pauta de vacunación" fueron, a su vez, recodificadas a variables cualitativas (rangos). Igualmente, se crearon las variables dicotómicas secundarias "Respondedor tras primovacuna" (sí/no) y "Respondedor tras dosis de refuerzo" (sí/no) en función de si los títulos correspondientes de antiHBs alcanzaban o no el valor umbral de 10 UI/mL.

**Procedimiento de vacunación.** Los pacientes que fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios indicados de inclusión/exclusión recibieron 4 dosis de vacuna adyuvada

de hepatitis B con un intervalo de 0-1-2-6 meses. Pasados, al menos, 30 días desde la última dosis se midieron los títulos de antiHBs; concretamente la medición tuvo lugar entre los 30 y los 45 días tras la administración de la última vacuna, considerando "respondedor" un valor de, al menos, 10 UI/mL. Si el paciente presentaba un título de antiHBs < 10 UI/mL, se administraban 2 dosis más de vacuna separadas, al menos, 1 mes entre ambas, llegando a un máximo de 6 dosis. Posteriormente se volvían a medir los títulos de antiHBs a los 30 días. Si el título de antiHBs era de, al menos, 10 UI/mL se consideraba "respondedor"; en caso contrario, el paciente se clasificaba como "no respondedor". Llegada esta situación, se informaba al paciente de la necesidad de tener en cuenta las indicaciones de profilaxis posexposición frente a la hepatitis B haciendo constar esta información en el informe médico.

Se tuvieron en cuenta las reacciones adversas relacionadas con la vacunación que serían declaradas al sistema de Farmacovigilancia a través de [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es) (Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

**Consideraciones éticas.** El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Principado de Asturias (57/17).

**Análisis estadístico.** Se realizó un análisis descriptivo de cada variable (análisis univariante), expresando las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas investigadas. Se calculó la media como medida de tendencia central, así como la desviación típica. Se realizó análisis bivariante para conocer si las variables de estudio seleccionadas tenían o no asociación. Para las variables cualitativas dicotómicas se aplicó el test exacto de Fisher dado que no se cumplían las condiciones necesarias para la aplicación de la prueba Chi-cuadrado. Se realizaron correlaciones bivariadas para conocer si la edad, el tiempo de evolución de VIH, el recuento de CD4, el porcentaje de CD4 o la carga viral podrían tener relación con una mejor o peor respuesta a la vacunación medida en términos de títulos de antiHBs (UI/mL). Para ello se aplicó el coeficiente de correlación de Spearman dado que la muestra no seguía los criterios de normalidad según la prueba Kolmogorov-Smirnov. Se consideró estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* versión 18.0.

## RESULTADOS

La población inicial incluía un total de 133 pacientes. Tras aplicar los criterios de inclusión/exclusión se redujo a 39 pacientes que fueron los que finalmente se incluyeron en el análisis. De ellos, el 74,4% (29) fueron hombres y el 25,5% (10) mujeres. La media de edad fue de 47,26 años, con una desviación típica de 10,31 años. El 44,1% de los pacientes estudiados había sido diagnosticado de VIH en los últimos 5 años, mientras que el 17,6% padecía VIH desde hacía más de 20 años. Solamente el 5,1% (2) de los pacientes padecía coinfección del VIH con el VHC. La media de CD4 en el momento de la vacunación fue de 779,34 células/mm<sup>3</sup>, con una desviación típica

457,97 células/mm<sup>3</sup>; la mediana fue de 657 células/mm<sup>3</sup>, con un valor mínimo de 165 células/mm<sup>3</sup> y un máximo de 1907 células/mm<sup>3</sup>.

El porcentaje de respondedores tras la primovacuna fue del 92,3% (36 pacientes). El 89,8% de los pacientes registraba títulos de antiHBs superiores a 100 UI/mL (tabla 1). Por tanto, el porcentaje de no respondedores a la pauta inicial de vacunación fue del 7,7% (3 pacientes). Sin embargo, tras administrar 2 dosis de refuerzo, con un intervalo mínimo de 30 días entre ambas, el porcentaje de respondedores alcanzó el 100% (tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta a la primovacuna con FENDRIX®

**Tabla 1** Distribución de la respuesta a la primovacuna con vacuna de hepatitis B adyuvada con AS04C y respuesta a la segunda pauta de vacunación en los "no respondedores" con la primovacuna.

Primovacuna (título de antiHBs en UI/ml)	Frecuencia	Porcentaje	
No respondedor	0-9	3	7,7
Respondedor	10-100	1	2,6
	>100	35	89,8
Total		39	100
Segunda pauta de vacunación (título de antiHBs en UI/ml) en los "no respondedores" con la primovacuna			
No respondedor	0-9	0	0
Respondedor	10-100	2	66,3
	>100	1	33,3
Total		3	100

por sexo ( $p=0,556$ ) ni por presencia de coinfección con el VHC ( $p=1,00$ ) o de otras enfermedades crónicas ( $p=0,556$ ). No hubo correlación entre la respuesta a la primovacuna y la edad ( $p=0,255$ ) o las variables relacionadas con la infección por VIH [años de evolución ( $p=0,348$ ), recuento de CD4 ( $p=0,934$ ), porcentaje de CD4 ( $p=0,4$ ) y carga viral ( $p=0,384$ )].

No se registró ninguna reacción adversa relacionada con la vacunación en estos pacientes. Por tanto, no se realizó ninguna notificación al sistema de Farmacovigilancia.

## DISCUSIÓN

La coinfección por VHB en pacientes con infección VIH es frecuente debido a sus vías compartidas de transmisión. Adicionalmente, se ha evidenciado que, en estos pacientes, la hepatopatía secundaria a infección crónica por VHB da lugar a que un mayor número de pacientes progresen a cirrosis y/o carcinoma hepatocelular. De igual manera también aumenta la mortalidad, en especial en aquellos pacientes infectados por VIH con bajo recuento de linfocitos CD4 [2].

Son numerosos los estudios que demuestran que la tasa

de respuesta a la pauta convencional de vacunación frente al VHB es menor en los pacientes con infección VIH [6,12]. Esto se explica teniendo en cuenta que la respuesta de anticuerpos frente al antígeno usado en la vacuna de formulación normal frente al VHB es T-dependiente e induce una respuesta inferior y una caída de anticuerpos más rápida en este tipo de pacientes [21]. Por ello, parece lógico pensar que el uso de una vacuna adyuvada, en pauta de cuatro dosis en primovacuna (0-1-2-6 meses) podría obtener beneficios en la primovacuna y no sólo como pauta secundaria tras la falta de respuesta en la primovacuna [22].

La vacuna adyuvada frente al VHB ha mostrado una adecuada respuesta inmune, alcanzando una respuesta superior al 92% con la primovacuna y hasta el 100% con las dos dosis de refuerzo. Hasta la fecha, los porcentajes de respondedores más elevados en VIH se consiguieron aplicando pautas de vacunación con formulación convencional de 4 dosis dobles, siendo estas de un 80% [19]. A pesar de que otros autores han encontrado relación entre las cifras de CD4 y la respuesta a la vacunación [16,20] no ha sido así en la presente investigación dado que la respuesta a la primovacuna ha sido positiva en 36 de los 39 sujetos evaluados. Cabe decir que los 3 pacientes no respondedores a la primovacuna no presentaban ninguna característica diferenciadora del resto que pudiera explicar la falta de respuesta inicial y que con las 2 dosis adicionales los títulos de anticuerpos alcanzaron niveles adecuados.

En cuanto a las reacciones adversas relacionadas con FENDRIX® las más frecuentemente descritas, según la ficha técnica del producto, son dolor de cabeza, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección (observados en 1/10) [11]. En este estudio, el perfil de seguridad ha sido excelente no habiendo registrado ninguna reacción adversa relacionada con la vacunación. Por ello, no se realizó ninguna notificación al sistema de Farmacovigilancia.

Por último, a pesar de lo anterior, la presente investigación no se encuentra exenta de limitaciones, principalmente en relación con el tamaño muestral. Al aplicar los criterios de inclusión, la muestra se redujo a 39 sujetos, debido a que gran parte de los pacientes presentaban marcadores de infección pasada [AntiHBcActot (+)], por lo que ya no estaría indicado iniciar una pauta de vacunación. No obstante, y dado que a día de hoy no existen estudios que evalúen esta vacuna en el grupo de pacientes seleccionado en este estudio, consideramos que la muestra obtenida es suficiente de acuerdo con el objetivo. Por otro lado, la incorporación de un grupo de comparación en el que se hubiera utilizado la vacuna de formulación tradicional hubiera podido ofrecer unos resultados complementarios de posible utilidad. Sin embargo, dado que la indicación de la vacuna adyuvada se incorporó al calendario de vacunación autonómico oficial en el año 2014 no se consideró éticamente apropiado emplear la vacuna tradicional a sabiendas de la limitada tasa de respuesta vacunal obtenida por otros autores [6,12].

En conclusión, la administración en pacientes con infección VIH de vacuna frente a la hepatitis B adyuvada con AS04C

con una pauta a los 0-1-2-6 meses, ha mostrado una respuesta del 100% sin registrarse ninguna reacción adversa relacionada. Si bien actualmente el uso de esta vacuna en pacientes VIH no se encuentra recogido en ficha técnica consideramos que esta investigación podría ser la base de estudios de mayor magnitud que ratifiquen estos resultados.

## FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre VIH/SIDA [sede web]. Ginebra:OMS;2017 [acceso 28 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/features/qa/71/es/>
2. Cheruvu S, Marks K, Talal AH. Understanding the pathogenesis and management of hepatitis B/HIV and hepatitis B/hepatitis C virus coinfection. *Clin Liver Dis.* 2007;11(4):917-43. DOI: 10.1016/j.cld.2007.08.007
3. Phung BC, Sogni P, Launay O. Hepatitis B and human immunodeficiency virus co-infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17360-7. DOI: 10.3748/wjg.v20.i46.17360
4. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23(6): 340-8. PMID: 15970166
5. Whitaker JA, Roupheal NG, Edupuganti S, Lai L, Mulligan MJ. Strategies to increase responsiveness to hepatitis B vaccination in adults with HIV-1. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):966-76. DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70243-8
6. Ramírez CA, Fernández DG, Valderrama SL, Gómez CH, Támara JR, Álvarez CA. Hepatitis B vaccine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26(1):26-33. DOI: /S0716-10182009000100004
7. Rey D, Piroth L, Wendling M, Mialhes P, Michel M, 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):1283-91. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00220-0
8. Rock C, de Barra E, Sadlier C, Kelly S, Dowling C, McNally C et al. Impact of a new vaccine clinic on hepatitis B vaccine completion and immunological response rates in an HIV-positive cohort. *J Infect Public Health.* 2013;6(3):173-8. DOI: 10.1016/j.jiph.2012.11.001

9. Ficha técnica Engerix B10 (Agosto 2015). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60652/FT\\_60652.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/60652/FT_60652.pdf)
10. Ficha técnica Vaxpro 40 (Abril 2011). Disponible en: [http://www.msds.es/static/section/images/ft\\_HBVaxpro\\_40mcg\\_tcm2353-636763.pdf](http://www.msds.es/static/section/images/ft_HBVaxpro_40mcg_tcm2353-636763.pdf)
11. Ficha técnica Fendrix (Noviembre 2015). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000550/WC500021704.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000550/WC500021704.pdf)
12. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Wood KC, Fuhrer J, McCabe RE et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clin Infect Dis.* 2004;38(10):1478-84. DOI: 10.1086/420740
13. Overton ET, Sungkanuparph S, Powderly WG, Seyfried W, Grogor RK, Aberg JA. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin Infect Dis.* 2005;41(7):1045-8. DOI: 10.1086/433180
14. Fonseca MO, Pang LW, de Paula Cavalheiro N, Barone AA, Heolisa Lopez M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine.* 2005;23(22):2902-8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.11.057
15. Pasricha N, Dafta U, Chawla Y, Singh S, Arora SK, Sud A, et al. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect Dis.* 2006;6:65. DOI: 10.1186/1471-2334-6-65
16. Mutwa PR, Boer KR, Rusine JB, Muganga N, Tuyishimire D, Reiss P et al. Hepatitis b virus prevalence and vaccine response in HIV-infected children and adolescents on combination antiretroviral therapy in Kigali, Rwanda. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(3):246-51. DOI: 10.1097/INF.0b013e318271b93d
17. Chonwattana W, Raengsakulrach B, Holtz TH, Wasinrapee P, Tongyai J, Chaikummao S, et al. Hepatitis B vaccination uptake and correlates of serologic response among HIV-infected and uninfected men who have sex with men (MSM) in Bangkok, Thailand. *Vaccine.* 2016;34(17):2044-50. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.11.071
18. Ni JD, Xiong YZ, Wang XJ, Xiu LC. Does increased hepatitis B vaccination dose led to a better immune response in HIV-infected patients than standard dose vaccination: a meta-analysis? *Int J STD AIDS.* 2013; 24(2):117-22. DOI: 10.1177/0956462412472309
19. Potsch DV, Camacho LA, Tuboi S, Villar LM, Miguel JC, Ginuino C et al. Vaccination against hepatitis B with 4-double doses increases response rates and antibodies titers in HIV-infected adults. *Vaccine.* 2012;30(41):5973-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.07.028
20. Huerta I. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. [monografía en internet]. Oviedo: Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Principado de Asturias. Dirección General de Salud Pública; 2014 [acceso 4 de junio de 2017]. Disponible en: [https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/AS\\_Prevenccion/Vacunas%202014/Guia\\_indicaciones\\_Calendario\\_Adultos\\_2014.pdf](https://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Prevenccion/Vacunas%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf)
21. Wong E K, Bodsworth N J, Slade M A, Mulhall B P, Donovan B. Response to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS.* 1996;7:490-4. PMID: 9116065
22. De Silva TI, Green ST, Cole J, Stone BJ, Dockrell DH, Vedio AB. Successful use of Fendrix in HIV-infected non-responders to standard hepatitis B vaccines. *J Infect.* 2014;68(4):397-9. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.12.009