



HEPATITIS B

Julia Bakir

El presente Módulo contiene recomendaciones nuevas y actualizadas, para la prevención de la infección por el VHB, publicadas por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos, de enero/2018.

Mencionamos algunas recomendaciones que serán ampliadas más adelante:

- Estudio de mujeres embarazadas HBsAg-positivas para detectar el ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus de la hepatitis B (VHB).
- Terapia antiviral materna durante el embarazo (según resultado de ADN del VHB) con el fin de reducir la transmisión perinatal del VHB.
- Revacunación con dosis única para bebés nacidos de mujeres HBsAg-positivas, que no responden al esquema inicial de vacunas HB y posterior estudio con prueba antiHBs.
- Revacunación con dosis única (con posterior evaluación de la respuesta) para el personal de salud previamente vacunado, que al ser estudiado presenta antiHBs <10 mUI/ml.

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA Y EN LATINOAMERICA

La infección por el VHB es reconocida mundialmente como un problema de salud pública importante. Actualmente, se estima que más de 2 mil millones de personas en el mundo están infectadas. De éstas, 248 millones están crónicamente infectadas y en riesgo de enfermedad grave y muerte por cirrosis hepática y cáncer de hígado. Se estima que 600.000 personas mueren en el mundo cada año debido a las consecuencias agudas o crónicas de la Hepatitis B (HB).

En países con un nivel endémico bajo, donde la prevalencia de la infección crónica por VHB es de menos del 2% (incluida Argentina) y donde se ha incorporado la vacunación en



calendario nacional, las nuevas infecciones se encuentran cada vez más entre los grupos no vacunados.

➤ **Argentina**

En Argentina se estima que:

- Menos del 2% de la población general está infectada y el 0,5% de los adultos es portador. La mayor prevalencia se da en los trabajadores de la salud.
- Un tercio de los que cursan la enfermedad lo hacen en forma asintomática y otro tercio presenta síntomas inespecíficos, por lo que los riesgos de sus contactos son muy altos.
- Según datos de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación el número de casos de HB en Argentina en 2014, 2015, 2016 y 2017 fue de 898, 385, 301 y 314 respectivamente.
- Asimismo, entre los años 2012 y 2013 se realizó un tamizaje para HB en embarazadas revelando una prevalencia de 0.18% (296/160629) en el primer año y 0.13% (229/172336) en 2013. O sea que de 750.000 niños nacidos por año, serían entre 1000 a 1350 los nacidos de madres portadoras y no menos del 20% (200 a 300) puede adquirir la enfermedad.

➤ **Latinoamérica**

- Las áreas bajas de endemidad incluyen América del Norte y partes de América del Sur. La tasa de portadores aquí es menor que el 2%.
- Países de América Central y América del Sur presentan una prevalencia intermedia de HB del 2 al 7%.
- En 2009, en los países de las Américas más de 75.000 posibles donantes de sangre fueron rechazados, debido a que presentaban hepatitis B o C.
- La vacuna Hepatitis B fue introducida por la mayoría de los países Miembros de la OPS/OMS a finales de los noventa. Actualmente, todos los países y territorios de las Américas, incluyen la vacuna HB en sus programas nacionales de vacunación, con niveles de cobertura superiores al 90%.



CARACTERISTICAS DEL AGENTE Y SUS ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

➤ Agente etiológico

El VHB es un virus DNA hepatotrópico de 42 nm de diámetro, perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*. El VHB ha sido clasificado por dos sistemas separados: subtipo serológico y genotipo. Inicialmente se describieron 9 subtipos serológicos en función de la heterogeneidad de HBsAg: adr_q +, adr_q -, ayr, ayw₁, ayw₂, ayw₃, ayw₄, adw₂ y adw₄. Los genotipos de HBV descriptos son 10, designados de A-J. Los serotipos y genotipos del VHB varían geográficamente. La infección o inmunización con un genotipo generalmente confiere inmunidad a todos los genotipos.

El VHB puede sobrevivir durante 7 días o más en el ambiente. Se inactiva a temperaturas de 100°C durante 2 minutos, o por acción de productos como alcohol, fenol, glutaraldehído, cloro (hipoclorito diluido en agua en relación de 1 a 10) y peróxidos.

Estructura: el VHB está compuesto por una partícula de doble cápsula, con envoltura externa constituida por el HBsAg y una nucleocápside interna (*core*), que encapsula al ADN, compuesta por un antígeno nuclear (HBcAg) y el antígeno e soluble (HBeAg). El ADN es en parte de doble hebra y en parte incompleto.

Estos son los tres componentes antigénicos que inducen la formación de anticuerpos específicos, y pueden estar o no presentes, de acuerdo a la etapa de la infección.

➤ Epidemiología

Distribución

Mundial, endémica, con pocas variaciones estacionales. Existen grupos de personas que tienen un alto riesgo de infección por VHB.



Período de incubación

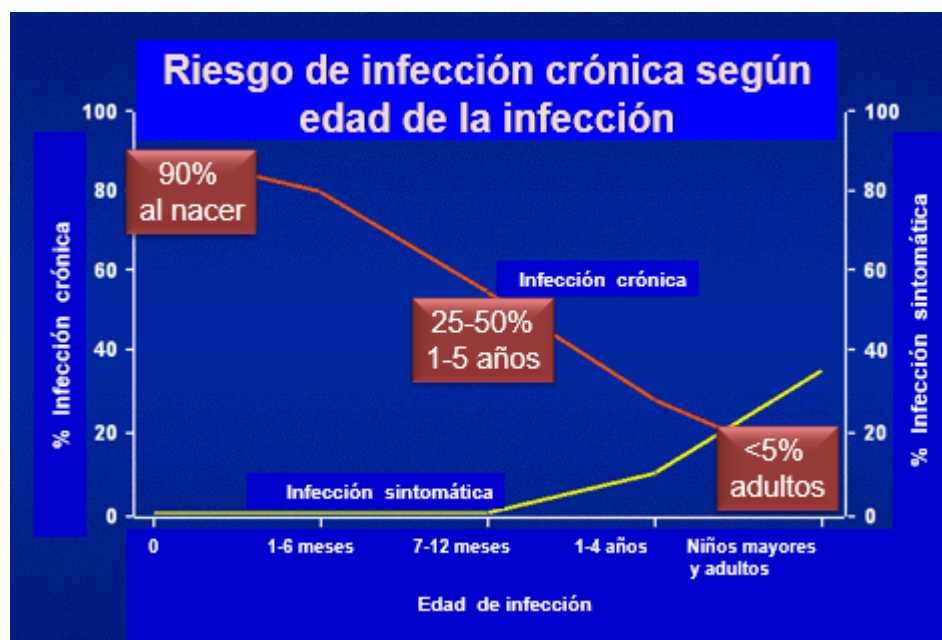
6 semanas a 6 meses (promedio 90 días).

Reservorio

El VHB afecta sólo a humanos. La persona con infección crónica del VHB (definida como la presencia de HBsAg, HBeAg o ADN de VHB durante 6 meses o bien, la presencia de HBsAg, HBeAg o ADN de VHB, en ausencia de IgM anti HBc) es el reservorio primario de la infección. Asimismo las personas con infección aguda pueden transmitir el VHB.

El riesgo de infección crónica es inversamente proporcional a la edad en que ocurrió la infección: en el neonato en un 90%, entre la edad de 1 a 5 años en un 25 a 50% y en adultos en < 5% (Figura 1).

Figura 1. Riesgo de infección crónica de Hepatitis B según edad en que inicio la infección.





Fuentes de transmisión

El VHB se transmite a través de la sangre u otros fluidos corporales. Si bien el HBsAg ha sido detectado en varios fluidos corporales, incluyendo la leche humana, la saliva y las lágrimas, solamente la sangre, el suero, el semen, las secreciones vaginales y los líquidos cefalorraquídeo, sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal y amniótico se consideran como los más potencialmente infecciosos.

La orina, las heces, el vómito, los lavados nasofaríngeos, el esputo y el sudor no son vehículos eficaces de transmisión, a menos que contengan sangre, porque contienen bajas cantidades de VHB.

Es poco probable que se transmita el HBsAg de la leche materna, por lo tanto, la infección por el VHB no es una contraindicación para la lactancia.

Mecanismos de transmisión

El VHB se transmite por exposición percutánea (lesión de piel) o mucosa (contacto directo con membranas mucosas) a sangre o líquidos corporales infectados, a través de:

- Contacto sexual sin protección
- Agujas, jeringas, dispositivos (ej. de control de glucosa), tatuajes, perforación corporal o transfusiones
- Transmisión vertical o perinatal, de madre a hijo durante el parto
- Transmisión horizontal: se produce en contactos domésticos de portadores de VHB, especialmente en niños. Los mecanismos exactos de transmisión se desconocen; no obstante, el contacto interpersonal frecuente y durante períodos extensos, de piel no intacta o membranas mucosas con secreciones que contengan sangre, son medios potenciales de transmisión. También puede ocurrir la transmisión por compartir objetos inanimados, como afeitadoras o cepillos dentales.

Riesgo de transmisión

El mayor riesgo lo tienen los recién nacidos de madres portadoras: si éstas son positivas para los antígenos HBsAg y HBeAg, entre el 70 al 90% de los RN son contagiados. Si son



positivas únicamente para el HBsAg, sólo el 5 al 20% de los bebés es afectado en forma aguda.

Grupos con mayor riesgo de infección

Los grupos con mayor riesgo de infección comprenden a:

- Neonatos hijos de madres HBsAg-positivas.
- Trabajadores de salud.
- Convivientes y contactos sexuales con portador o con paciente con infección aguda.
- Hombres que tienen sexo con hombres o heterosexuales no monogámicos.
- Drogadictos endovenosos.
- Pacientes que reciben transfusiones o factores de coagulación en forma periódica.
- Hemodializados y pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Receptores de trasplante de órganos.
- Pacientes inmunocomprometidos (incluido los pacientes HIV positivos).
- Pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.
- Poblaciones cautivas (cárceles, hogares).
- Residentes o viajeros a zonas con prevalencia de HBsAg $\geq 2\%$ (ej. África, Asia, Islas del Pacífico, etc.), en especial si la estadía será mayor de 6 meses.

Las personas con enfermedad hepática crónica (por ej. cirrosis, hígado graso, hepatopatía alcohólica, hepatitis autoinmune y nivel de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa superior al doble del límite superior de lo normal) no tienen un mayor riesgo de infección por el VHB a menos que tengan exposición percutánea o en la mucosa a sangre o fluidos corporales. Sin embargo, la infección crónica concurrente por el VHB podría aumentar el riesgo de enfermedad hepática crónica progresiva.



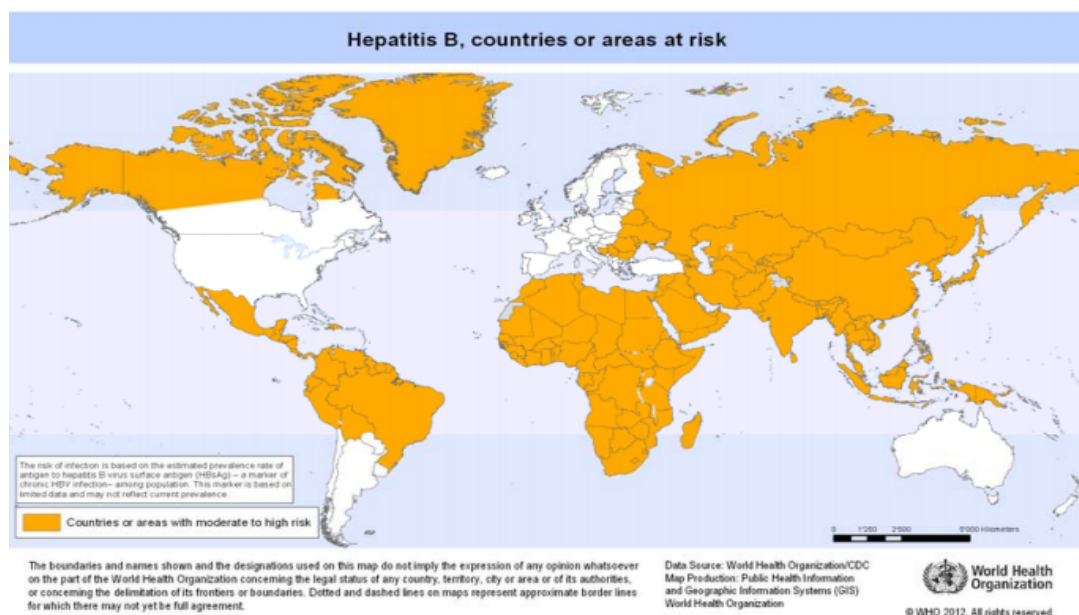
Clasificación de zonas de endemia

El grado de endemia se basa en estudios de prevalencia que cuantifican la positividad del HBsAg en dadores de sangre en una población y de acuerdo a ello se clasifica en:

- Alta: $\geq 8\%$ población HBsAg-positiva.
- Intermedia: 2 a 7%.
- Baja: $< 2\%$. La infección se produce principalmente en adultos con factores de riesgo.

La Figura 2 muestra el mapa mundial de riesgo de HB (prevalencia intermedia y alta).

Figura 2. Distribución geográfica de áreas de riesgo de Hepatitis B, 2012.



CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la infección por VHB varían desde la infección asintomática hasta la hepatitis fulminante. Los bebés, los niños < 5 años y los adultos inmunosuprimidos con infección recién adquirida por el VHB generalmente son asintomáticos, mientras que la



enfermedad sintomática se observa en 30-50% de los niños mayores, adolescentes y adultos. Cuando está presente, los signos y síntomas incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre, orina oscura, cambios en el color de las heces, hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia. El malestar general y la anorexia pueden preceder a la ictericia en una o dos semanas. La infección fulminante por VHB es poco común (<1%) pero a menudo provoca la muerte o insuficiencia hepática que requiere un trasplante de hígado. Pueden ocurrir manifestaciones extrahepáticas (por ej. erupción cutánea, artralgias y artritis). La tasa de mortalidad en los casos reportados de infección aguda por VHB (y, por lo tanto, sintomáticos) es <1.5%, con tasas más altas en adultos ≥55 años.

Aproximadamente el 95% de las infecciones primarias en adultos inmunocompetentes son autolimitadas, con eliminación del virus de la sangre.

La infección crónica por VHB se desarrolla con mayor frecuencia en personas infectadas durante la infancia, inmunodeprimidos (por ej. pacientes en hemodiálisis, personas con infección HIV) y personas con diabetes. La infección crónica puede evolucionar a cirrosis hepática, cáncer de hígado, insuficiencia hepática y muerte, en aproximadamente el 25% de las personas que se infectaron durante la infancia y en el 15% de las que adquirieron la infección después de la infancia.

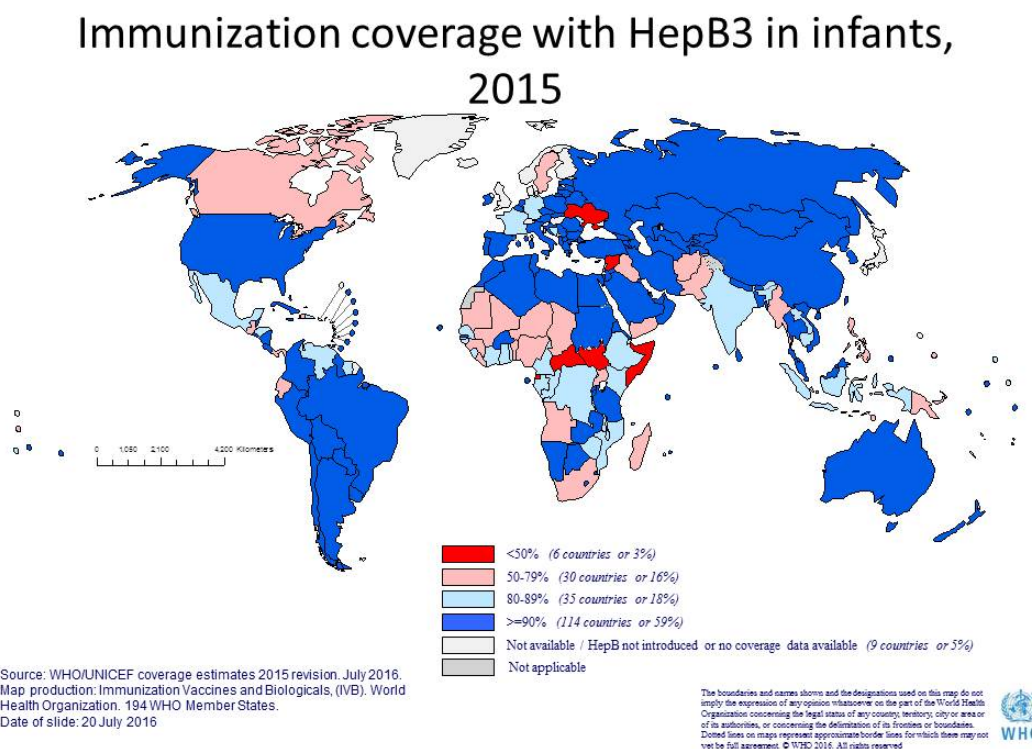
No existe un tratamiento específico para la infección aguda por VHB; el tratamiento es de sostén. La terapia antiviral generalmente debe iniciarse en pacientes con infección crónica por el VHB. Se sugiere la terapia antiviral materna para reducir la transmisión perinatal en mujeres embarazadas con HBsAg cuyo nivel de ADN del VHB es >200,000 UI / ml.

VACUNA HEPATITIS B

Desde 1991, la OMS recomienda que todos los países incorporen la vacuna Hepatitis B a sus calendarios nacionales, sin embargo la cobertura de vacunación HB en el mundo, no es la óptima (Figura 3).



Figura 3. Cobertura de vacunación mundial en niños, 2015.



➤ CRONOLOGÍA DE LA INCORPORACIÓN DE LA VACUNA EN ARGENTINA

1991 En Argentina, por Ley Nacional N°24.151/92 se comienza a vacunar sólo al personal de salud y a los grupos de riesgo.

Sin embargo, esta estrategia no permitía detener la diseminación de la enfermedad.

2000 El 1º de noviembre de 2000, por Resolución N°940/00 del Ministerio de Salud, se indica vacunar al recién nacido con el esquema 0 – 2 – 6 meses.

Esta alternativa se sitúa, al margen de vacunar a los grupos de riesgo, en la línea de prevenir la transmisión vertical de la enfermedad y de erradicar la enfermedad.



- 2003** Se incorpora la vacuna en los preadolescentes (11 años) no inmunizados previamente, en el marco del Programa de Salud Escolar, por Resolución N°175/03, con el fin de intervenir en el momento previo al inicio de conductas consideradas de riesgo para HB.
- 2009** Se implementa la vacuna combinada pentavalente DPT-HB-Hib (Pentavalente celular) a los 2-4 y 6 meses de vida.
- 2012** Desde el 28/07/12 se implementa la vacunación universal para todos los habitantes de Argentina.
- 2014** La vacunación HB se incorpora al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, a todos los ciudadanos no vacunados (Res. 52/14).
- 2015** Recomendación de la Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas y de la Comisión Nacional de Inmunizaciones:
- Continuar los esquemas de vacunación en embarazadas, con todas las vacunas disponibles aun cuando contengan trazas de etilmercurio (timerosal), por el perfil de seguridad demostrado y la experiencia de décadas de uso de vacunas que lo contienen.
 - Contraindicar el uso de vacunas con timerosal si se registró un episodio previo de anafilaxia atribuida al timerosal.
 - No perder la oportunidad de vacunación HB en la embarazada incluyendo el uso de frascos multidosis según el siguiente esquema:
 1. Mujeres no inmunizadas: esquema de 3 dosis (0, 1 y 6 meses)
 2. Mujeres con esquemas incompletos: completar dosis faltantes.



➤ AGENTE INMUNIZANTE

La vacuna HB monovalente es una vacuna que contiene el antígeno de superficie (HBsAg) depurado del VHB, elaborado por ingeniería genética, utilizando la técnica de ADN recombinante (rADN)

Composición y características: cada dosis de 0.5 ml ó 1 ml contiene 5, 10 ó 20 µg según sea la presentación pediátrica o de adultos y según el fabricante. Existe una vacuna HB de 40 µg para hemodializados e inmunocomprometidos. Algunas presentaciones contienen hidróxido de aluminio como adyuvante.

La vacuna quintuple celular (DPT-HB+Hib) o “pentavalente” es una vacuna combinada de anatoxinas diftérica y tetánica, antígenos de *Bordetella pertussis*, antígeno de superficie ADN recombinante del VHB de 10 µg y PRP sintético *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado a proteína tetánica. La dosis que se administra es de 0.5 ml.

Debe conservarse a temperaturas de 2 a 8 °C y no congelar.

➤ INDICACIONES

Desde el año 2012: Vacunación universal para todos los habitantes del país:

- **Menores de 20 años no vacunados o con esquema incompleto.**
Iniciar o completar esquemas de vacunación.
- **Mayores de 20 años**
Iniciar o completar esquemas de vacunación.
- **Acciones intensivas para captar individuos pertenecientes a grupos de riesgo.**

➤ ESQUEMAS, DOSIS y VIA.

- **Esquema**



En el recién nacido:

- La primera dosis de la vacuna HB se debe aplicar dentro de las 12 horas de vida.

La **dosis neonatal** de vacuna HB debe ser únicamente **monovalente**.

- El esquema continúa con **vacuna combinada** que contiene el componente HB. Se requiere la aplicación de 3 dosis de esta vacuna además de la dosis neonatal. El esquema debe ser en total de 4 dosis de vacuna HB: RN – 2 – 4 – 6 meses de vida.
- ✓ En los bebés <6 semanas de vida, sólo se puede aplicar vacuna HB monovalente.
- ✓ Es indispensable vacunar a los niños antes de las 12 horas de vida. Esta es una estrategia esencial en la prevención de la transmisión perinatal en los recién nacidos de madres HBsAg-positivas no identificadas prenatalmente. La dosis neonatal también brinda protección a los bebés en riesgo por la exposición domiciliaria después del período perinatal.
- ✓ Si por algún motivo no se hubiera aplicado la vacuna monovalente al nacer, se recomienda aplicar 3 dosis de vacuna combinada con componente HB a los 2, 4 y 6 meses de vida.
- ✓ Estudios demostraron que los índices de seroconversión después de la dosis de vacuna HB neonatal, pueden ser menores en bebés prematuros con peso al nacer <2000 g. Sin embargo, a la edad cronológica de 1 mes, todos los bebés prematuros clínicamente estables, sin importar el peso al nacer ni la edad gestacional, tienen la misma posibilidad de responder a la vacuna HB que los bebés mayores nacidos de término.



En niños, adolescentes y adultos:

- Esquema clásico: se aplican 3 dosis. Las dos primeras deben tener un intervalo de 1 mes entre una y otra y la tercera se aplica a los 6 meses de la primera (esquema 0-1-6 meses).
- Otros esquemas alternativos de 3 dosis son: 0-1-4 meses y 0-2-4 meses.
- Esquema acelerado: serie de 3 dosis con intervalo de 1 mes entre cada una, y la cuarta dosis o refuerzo al año de la primera dosis (esquema 0-1-2-12 meses) o bien serie de 3 dosis 0-7-21 ó 30 días y refuerzo al año de la primera dosis. Se debe utilizar el esquema acelerado sólo en el caso de personas altamente expuestas a contraer la enfermedad.
- Existe un esquema alternativo para adolescentes de 11 a 15 años de edad de dos dosis con intervalo de 4 a 6 meses con el doble de la dosis pediátrica. Sin embargo, no se cuenta con datos sobre la persistencia o protección de anticuerpos a largo plazo en adolescentes vacunados con este esquema.
- **Esquemas interrumpidos e intervalos mínimos entre dosis**

Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, sin interesar el tiempo transcurrido desde la última dosis. De todos modos, se recomienda evitar la demora en el cumplimiento del esquema. Recordar que la tercera dosis confiere el nivel máximo de seroprotección y proporciona protección a largo plazo.

- ✓ El intervalo mínimo entre la 1º y 2º dosis es de 1 mes, entre la 2º y 3º dosis es de 2 meses, y entre la 1º y 3º dosis es de 4 meses.
- ✓ En los bebés, no se recomienda la administración de la dosis final antes de los 6 meses de vida, para que proporcione protección a largo plazo.



- ✓ Las dosis inadecuadas de la vacuna HB o las dosis recibidas con un intervalo de dosis más corto del mínimo recomendado deben ser readministradas, empleando la dosis o el esquema correctos.
- ✓ Las dosis de vacuna administradas ≤ 4 días antes del intervalo mínimo o la edad se consideran válidas. En los esquemas acelerados para Twinrix (vacuna HB + vacuna Hepatitis A) de 0 días, 7 días, 21-30 días y 12 meses, la pauta de 4 días no se aplica a las primeras 3 dosis de esta vacuna (nueva recomendación).
- ✓ *Todas las vacunas disponibles son intercambiables entre sí.*
- **Dosis**
La dosis requerida varía según grupo edad y tipo de huésped (Tabla 1).

Tabla 1: Dosis de vacuna Hepatitis B según grupo de edad

GRUPO DE EDAD	DOSIS
Recién nacidos, lactantes, niños y Adolescentes (hasta los 19 años)	5 ó 10 μ g según laboratorio productor
Adultos (a partir de los 20 años)	10 ó 20 μ g según laboratorio productor
Huéspedes hemodializados y otros inmunodeprimidos.	20 μ g (hasta los 19 años inclusive) 40 μ g (a partir de los 20 años)



- **Vía de aplicación**

Intramuscular

- **Lugar de aplicación**

- En la región anterolateral del muslo: en recién nacidos y lactantes menores de 12 meses o no deambuladores.
- En el brazo (músculo deltoides) en niños mayores de 12 meses y adultos.

Se debe considerar que:

- ✓ La aplicación en los glúteos o intradérmica produce menor respuesta inmunogénica, por lo que no es recomendable.
- ✓ En las personas con diátesis hemorrágica se recomienda la aplicación intramuscular de la vacuna inmediatamente después de la administración del factor de reposición, usar una aguja de calibre 23 (o más pequeña) y presionar en el sitio de aplicación durante 2 minutos, como mínimo.

➤ **INMUNIDAD**

El esquema de vacunación HB completo induce una respuesta de anticuerpos protectores adecuados en el 90% de los adultos sanos y en más del 95% de los niños y adolescentes.

Un anti-HBs ≥ 10 mUI/ml es un correlato serológico de protección de la inmunización solo cuando sigue a un esquema documentado y completo.

Existen algunos factores que influyen en la seroconversión luego de un esquema completo de vacunación:

- Tipo de huésped: bebés que pesan < 2000 gr, personas > 40 años, obesos, fumadores, sexo masculino, factores genéticos, diabetes, pacientes con insuficiencia renal crónica, hemodializados, receptores de transplante de órganos, niños con enfermedad celíaca, inmunocomprometidos, pacientes con infección HIV y aquellos con tratamiento inmunosupresor, tienen un porcentaje menor de seroconversión, en algunos casos del 50 al 70%.



- La aplicación en la región glútea condiciona una menor absorción de antígeno.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica deberían ser vacunados antes de comenzar la diálisis para lograr una mejor respuesta inmunitaria.

➤ REVACUNACION

- Estudios longitudinales realizados en adultos y niños indican que la memoria inmunológica permanece intacta por más de 30 años y protege contra la infección por HBV aún con títulos bajos de anticuerpos (anti-HBs <10 mUI/ml) o no detectables.
- La revacunación (con una dosis de refuerzo, o con un esquema completo) generalmente no se recomienda para personas inmunocompetentes que han recibido el esquema completo siendo bebés, niños, adolescentes o adultos.
- Se recomienda la revacunación cuando el anti-HBs es <10 mUI/ml para las siguientes personas:
 - Bebés nacidos de madres HBsAg-positivas. Los bebés nacidos de madres HBsAg-positivas que luego de la inmunoprofilaxis recibida presentan estudios HBsAg-negativos con anti-HBs <10 mUI/ml, deben revacunarse con una dosis única de vacuna HB y volver a estudiarse 1-2 meses después. Los bebés cuyos anti-HBs permanecen <10 mUI / ml después de la revacunación de dosis única deben recibir dos dosis adicionales de la vacuna HB para completar el segundo esquema, seguidos por la prueba anti-HBs 1-2 meses después. Alternativamente, estos bebés pueden ser revacunados con un segundo esquema de 3 dosis y volver a testearse (HBsAg y anti-HBs) 1-2 meses después de la última dosis de vacuna.
 - Personal de Salud (PS). El PS completamente vacunado con anti-HBs <10 mUI/ml debe recibir una dosis única de vacuna HB, seguida de una prueba anti-HBs 1-2 meses después. El PS cuyo anti-HBs permanece <10 mUI/ml debe recibir dos dosis adicionales de la vacuna HB para completar el segundo esquema, seguidos por la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última



dosis. Alternativamente, podría ser más práctico que el PS recientemente vacunado con anti-HBs <10 mUI/ml reciba el segundo esquema completo (6 dosis en total), seguido de la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis.

- Pacientes en hemodiálisis. Para los pacientes en hemodiálisis tratados en centros ambulatorios, la necesidad de dosis de refuerzo debe evaluarse mediante pruebas anuales anti-HBs. Se debe administrar una dosis de refuerzo cuando los niveles de anti-HBs disminuyan a <10 mUI/ml. No se recomiendan las pruebas anti-HBs 1-2 meses después de la dosis de refuerzo para evaluar la respuesta.
- Otras personas inmunocomprometidas. Para otras personas inmunocomprometidas (por ejemplo, personas infectadas por VIH, receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas y personas que reciben quimioterapia), no se ha determinado la necesidad de dosis de refuerzo. Se deben considerar las pruebas anuales anti-HBs y las dosis de refuerzo para las personas con un riesgo constante de exposición.

➤ EFECTOS ADVERSOS

- Locales: son leves y transitorios (más frecuentes en adultos).
 - Dolor (3 – 29%)
 - Eritema (3%)
 - Induración (3%).
- Generales: generalmente leves y transitorios.
 - Cefalea, fatiga e irritabilidad (3 – 18%)
 - Fiebre $\geq 37,7^{\circ}\text{C}$ (1 – 6%)
 - Shock anafiláctico en 1,1 por millón de dosis aplicadas.



Estudios epidemiológicos controlados descartan la asociación entre la aplicación de la vacuna HB y la ocurrencia de síndrome de muerte súbita del lactante, diabetes mellitus, convulsiones, encefalitis, síndrome de Guillain Barré, enfermedad autoinmune (por ej. vasculitis, lupus, artritis reumatoidea) o desmielinizante, incluida esclerosis múltiple.

➤ **CONTRAINDICACIONES**

- Reacción alérgica severa posterior a una dosis previa o a componentes de la vacuna.

Precauciones

- Enfermedad aguda moderada o severa con o sin fiebre

Falsas contraindicaciones

- Embarazo
- Lactancia
- Enfermedad autoinmune.

➤ **USO SIMULTÁNEO CON OTRAS VACUNAS**

Se puede administrar en forma simultánea con las vacunas del Calendario Nacional de Vacunación.

Deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes. Si se administra en el mismo brazo, se debe respetar una distancia mínima de 2,5 cm entre el lugar de una inyección y el de la otra. Esto es válido tanto para adultos como para niños y adolescentes.

No interfiere con el uso de gamaglobulina, ni con vacuna a virus vivos atenuados parenterales.

En la actualidad existen vacunas combinadas que incluyen el componente contra HB:

- Hepatitis A + Hepatitis B (pediátrica y adultos).



- Quíntuple (“pentavalente”) (DTP + Hib + HB), usada en los esquemas nacionales de vacunación de la Argentina y otros países de América Latina.
- Séxtuple (DTPa + Hib + IPV + HB)

ESTUDIOS SEROLÓGICOS

- **Pre-vacunación (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc)**

Los estudios serológicos previos a la vacunación para conocer el estado inmunitario del huésped no están indicados de rutina. Sólo está indicado para grupos que tienen un mayor y continuo riesgo de infección por el VHB (ver listado de grupos con mayor riesgo).

Las pruebas de pre-vacunación pueden reducir los costos evitando la vacunación de personas que ya son inmunes. Considerar la realización de estos estudios siempre y cuando no se retrase u obstaculice la vacunación.

La vacunación en personas inmunes al VHB debido a una infección no aumenta el riesgo de eventos adversos.

- **Post-vacunación (anti-HBs cuantitativo)**

No es necesario luego de una inmunización de rutina de bebés, niños o adultos.

Se recomienda en aquellas personas cuya respuesta puede ser variable o estén en riesgo aumentado de exposición tales como:

- Niños nacidos de madre HbsAg-positivas (realizar HBsAg y anti-HBs a los 9 a 12 meses, ver Profilaxis post-exposición).
- Equipo de salud en alto riesgo.
- Pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes inmunocomprometidos (incluido pacientes HIV+).
- Parejas sexuales de personas HBsAg-positivas.



- Personas ≥ 65 años.

La prueba debe realizarse 1-2 meses después de la última dosis del esquema primario de vacunación.

- Las personas que tienen concentraciones anti-HBs de ≥ 10 mUI/ml después del esquema de vacunas primario se consideran inmunes.
- Las personas inmunocompetentes tienen protección a largo plazo y no necesitan más pruebas periódicas para evaluar los niveles de anti-HBs.
- Las personas inmunocomprometidas pueden necesitar pruebas anuales para evaluar las concentraciones de anti-HBs (ver Revacunación).
- Las personas que tienen concentraciones anti-HBs < 10 mUI/ml después del esquema de vacunas primario deben ser revacunadas con una dosis única de vacuna HB, seguida de una prueba anti-HBs 1-2 meses después. Si el anti-HBs permanece < 10 mUI/ml deben recibir dos dosis adicionales de la vacuna HB para completar el segundo esquema, seguidos por la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis (nueva recomendación). Alternativamente, podría ser más práctica la administración de una segunda serie completa de 3 dosis, seguido de pruebas anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis.
- Las personas que no tienen una concentración protectora de anti-HBs después de la revacunación deben analizarse para detectar HBsAg.
- Si el resultado de la prueba de HBsAg es positivo, la persona debe recibir un tratamiento adecuado, y se debe identificar y tomar medidas de control en las personas de contacto domiciliario, sexual o que compartan agujas.
- Las personas con resultado HBsAg negativo deben considerarse susceptibles a la infección por HBV y se les debe aconsejar acerca de las precauciones para prevenir la infección por HBV y la necesidad de profilaxis post-exposición con gammaglobulina específica (IgHB) cuando la fuente es HBsAg-positiva.



PREVENCION DE LA TRANSMISION DEL VHB PERINATAL

- **Identificación y manejo de mujeres embarazadas infectadas por el VHB**

- Si bien en Argentina no existe un programa para identificar a las mujeres embarazadas infectadas por el VHB, se recomienda realizar la prueba HBsAg a este grupo en una visita prenatal temprana (por ej. primer trimestre) en cada embarazo, incluso si han sido vacunadas. Esta práctica ayudaría a garantizar que se identifique a los bebés para una profilaxis oportuna.

Asimismo, las mujeres embarazadas HBsAg-positivas deben ser estudiadas para detectar el ADN del VHB. Si el resultado es $>200,000$ UI/mL se sugiere el uso de la terapia antiviral materna durante el embarazo con el fin de reducir la transmisión perinatal del VHB (nueva recomendación). Esta medida se agrega a la profilaxis del bebé (vacuna HB e IgHB dentro de las 12 horas del nacimiento), la finalización del esquema de vacunas y las pruebas serológicas post-vacunación.

- Las mujeres no evaluadas prenatalmente, aquellas con hepatitis clínica y aquellas con comportamiento de alto riesgo de infección por VHB (por ej., uso reciente o actual de drogas inyectables, haber tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses o una pareja sexual HBsAg-positiva, o evaluada o tratada por una ITS) deben ser estudiadas en el momento de la admisión al hospital o centro de partos.

- **Bebés nacidos de madres HBsAg-positivas**

La transmisión de la infección puede evitarse en cerca del 95% de los hijos de madres HBsAg-positivas con la inmunoprofilaxis temprana activa y pasiva del neonato. La vacuna HB o la IgHB administradas solas son efectivas en el 75% y 71% respectivamente, para prevenir la transmisión perinatal del VHB.

Los recién nacidos hijos de madres HBsAg-positivas, incluidos los recién nacidos pretérmino o de bajo peso al nacer, deben recibir la vacuna HB dentro de las 12 horas



de vida y 0.5 ml de IgHB en forma simultánea pero en sitios diferentes. La eficacia de la IgHB disminuye cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre la exposición y la administración de la misma. Este intervalo no debe superar los 7 días.

Luego deben completar el esquema de vacunación HB.

Una vez finalizado el esquema básico, estos niños deben ser testeados con anti-HBs y HBsAg 1 a 2 meses después de la última dosis, a la edad de 9 a 12 meses de vida. Es mejor no hacer tales pruebas antes de los 9 meses de vida para evitar la detección de anti-HBs pasivos de la IgHB administrada al nacer y para maximizar la posibilidad de detectar infección tardía por VHB.

Si el HBsAg resultara positivo debe repetirse el estudio luego de 6 meses para determinar si están infectados (portadores crónicos). En ese caso la aplicación de dosis subsiguientes de vacuna no es efectiva.

Si el anti-HBs fuera menor de 10 mUI/ml y el HBsAg negativo se debe realizar revacunación (ver Revacunación. Bebés nacidos de madres HBsAg-positivas).

No se recomienda el dosaje de anti-HBc en los bebés porque puede corresponder al anti-HBc materno adquirido pasivamente hasta los 24 meses de edad.

- **Bebés prematuros con peso <1500 g o con situación clínica no estable (o con peso <2000 g, según ACIP) nacidos de madres a quienes no se les realizó serología HBsAg durante el embarazo.**

Se debe estudiar a la madre con HBsAg en las primeras 12 hs posteriores al parto. Si el resultado es negativo, el recién nacido debe ser vacunado a los 2, 4 y 6 meses. Y si es positivo, se debe administrar al recién nacido la vacuna HB dentro de las 12 horas de vida y 0.5 ml de IgHB en forma simultánea pero en sitios diferentes. La aplicación de esta última no debe postergarse más allá de la semana de vida. Luego deben completar el esquema de 4 dosis de vacuna HB en total.



Asimismo, se deben realizar serologías HBsAg y anti-HBs de seguimiento (ver Prevención de la transmisión del VHB perinatal. Bebés nacidos de madres HBsAg-positivas).

Si no es posible determinar el estado HBsAg de la madre en las primeras 12 hs posteriores al parto, debe completarse la profilaxis de acuerdo con lo recomendado para Bebés nacidos de madres HBsAg-positivas (nueva recomendación).

- **Amamantamiento.** Los bebés nacidos de madres HBsAg-positivas que reciben profilaxis post-exposición (vacuna HB e IgHB) pueden ser amamantados comenzando inmediatamente después del nacimiento. Asimismo, los bebés nacidos de madres con estado HBsAg desconocido pueden ser amamantados comenzando inmediatamente después del nacimiento.

PROFILAXIS POST-EXPOSICION

Exposición a sangre o fluidos corporales que pueden tener partículas infectantes de VHB.

En las Tablas 2 y 3 se describen las recomendaciones para las personas que presentan una exposición percutánea (por ej. pinchazo de aguja, desgarró, mordeduras o piel no intacta) o de mucosas (por. ej. ocular) a sangre o fluidos corporales, según el antecedente de vacunación HB, la respuesta inmunitaria y el estado de HBAg de la fuente de exposición, en entornos ocupacionales y no ocupacionales.

- Las heridas y los sitios de la piel que han estado en contacto con sangre o fluidos corporales deben lavarse con agua y jabón; las membranas mucosas deben enjuagarse con agua. No se ha demostrado que el uso de antisépticos (por ej. clorhexidina al 2%-4%) en las heridas o sacar fluido presionando la herida reduzca el riesgo de transmisión del VHB; sin embargo, el uso de antisépticos no está contraindicado.



Personal de Salud vacunado

- Para el PS vacunado (con documentación de un esquema completo de vacunas HB) con anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, no es necesario realizar la prueba HBsAg en el paciente fuente. Tampoco es necesaria la profilaxis post-exposición para el VHB, independientemente del estado HBsAg del paciente fuente.
- Si el PS está vacunado (con documentación de un esquema completo de vacuna HB) pero no tiene las pruebas previas de anti-HBs, debe realizar este estudio y el paciente fuente (si se conoce) debe ser analizado para HBsAg tan pronto como sea posible después de la exposición.
 - Si el PS tiene un resultado de anti-HBs < 10 mUI/ml y el paciente fuente es HBsAg-positivo o tiene un estado HBsAg desconocido, el PS debe recibir 1 dosis de IgHB y debe ser revacunado tan pronto como sea posible después de la exposición y luego, debe completar el segundo esquema con 2 dosis más. Se recomienda realizar la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna, para tener documentada la respuesta a la vacuna frente a eventuales exposiciones futuras.
 - Si el PS tiene un resultado de anti-HBs < 10 mUI/ml y el paciente fuente es HBsAg-negativo, el PS debe recibir una única dosis de vacuna HB, seguida del estudio de anti-HBs 1-2 meses después. Si los anticuerpos anti-HBs permanecen < 10 mUI/ml debe recibir dos dosis más. Se recomienda realizar la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna, para tener documentada la respuesta a la vacuna frente a eventuales exposiciones futuras.
 - Si el PS tiene anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en el momento de la exposición, no es necesario el tratamiento, independientemente del estado HBsAg del paciente fuente.
- Si el PS es no respondedor (aquel que recibió dos esquemas completos de vacuna HB sin alcanzar niveles protectores de anti-HBs) y el paciente fuente es



HBsAg positivo o no se conoce el estado de HBsAg, el PS debe recibir 2 dosis de IgHB con intervalo de 1 mes. Si el paciente fuente es HBsAg negativo, no es necesaria ni la IgHB ni la vacuna HB.

Personal de Salud no vacunado

- Para el PS no vacunado o vacunado de forma incompleta, se debe realizar el estudio HBsAg al paciente fuente tan pronto como sea posible después de la exposición. No es necesario realizar anti-HBs al PS no vacunado o vacunado incompletamente porque es potencialmente falso; ya que el anti-HBs ≥ 10 mUI/ml como correlato de la protección inducida por vacuna sólo se ha determinado para personas que han completado un esquema de vacunación HB.
- Si el paciente fuente es HBsAg-positivo o tiene un estado HBsAg desconocido, el PS debe recibir 1 dosis de IgHB y 1 dosis de vacuna HB administradas tan pronto como sea posible después de la exposición y luego debe completar el esquema de vacunas HB. Para documentar el estado de protección del PS para futuras exposiciones, se debe realizar la prueba anti-HBs.
Tener presente que el PS que recibió IgHB debe ser estudiado después de que los anti-HBs de la IgHB administrada ya no sean detectables (6 meses después de la administración); por lo tanto en estas situaciones, se debe diferir la prueba anti-HBs a un tiempo superior a 1-2 meses después de la última dosis de vacuna.
- Si el paciente fuente es HBsAg negativo, el PS debe completar el esquema de vacunación HB. Para documentar el estado de protección del PS para futuras exposiciones, se debe realizar la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna.



- El PS con prueba anti-HBs ≥ 10 mUI/ml después de recibir el esquema de vacunas primario se considera inmune. Las personas inmunocompetentes tienen protección a largo plazo y no necesitan más pruebas periódicas para evaluar los niveles de anti-HBs.
- El PS con prueba anti-HBs < 10 mUI/ml después de recibir el esquema primario debe ser revacunado. Para éstos, la administración de un segundo esquema completo, seguido de pruebas anti-HBs 1-2 meses después de la dosis final, suele ser más práctica que la realización de pruebas serológicas después de cada dosis adicional de vacuna. Para documentar el estado de protección del PS para futuras exposiciones, se debe realizar la prueba anti-HBs 1-2 meses después de la última dosis de vacuna.

Personal de Salud previamente vacunado

- Un número creciente de PS recibió la vacuna de rutina HB durante la infancia. No se recomiendan pruebas serológicas post-vacunación después del esquema de HB de rutina en niños o adolescentes. Debido a que los títulos de anti-HBs inducidos por la vacuna disminuyen con el tiempo, el estudio del PS con anti-HBs años después de la vacunación podría no distinguir a los vacunados que responden de los no respondedores. La evaluación pre-exposición del PS con estudios anti-HBs previos o en el momento de la matriculación, seguida de una o más dosis adicionales de vacuna HB cuando el anti-HBs es < 10 mUI/ml, con posterior estudio serológico, ayuda a garantizar que el PS se encuentre protegido ante una eventual exposición a sangre o fluidos corporales que contienen VHB.



Entornos no ocupacionales

Fuente HBsAg-positiva

- Las personas expuestas que tengan documentación de un esquema completo de vacunas HB y que no hayan sido estudiadas con pruebas serológicas post-vacunación, deben recibir una dosis única de la vacuna HB (ACIP). Según la Normas de Argentina, se debe realizar anti-HBs al individuo expuesto, si el resultado es ≥ 10 mUI/ml, no se debe tomar conducta activa y si es ≤ 10 mUI/ml se debe administrar IgHB y nuevo esquema de vacuna HB.
- Las personas expuestas que tienen esquema incompleto de vacunación HB deben recibir una dosis de IgHB y completar el esquema de vacuna HB.
- Las personas expuestas no vacunadas deben recibir tanto la IgHB como la vacuna HB tan pronto como sea posible después de la exposición (preferiblemente dentro de las 24 horas). Los estudios del intervalo máximo durante el cual la profilaxis post-exposición es efectiva son limitados, pero es poco probable que el intervalo exceda los 7 días para la exposición percutánea y los 14 días para las exposiciones sexuales. El esquema de vacunas HB debe completarse según calendario.

Fuente HBsAg-desconocida

- Las personas expuestas con documentación de un esquema completo de vacunas HB no requieren tratamiento adicional.
- Las personas expuestas con esquema incompleto de vacunación HB deben completar el esquema.
- Las personas expuestas no vacunadas deben recibir el esquema de vacunas HB con la primera dosis administrada tan pronto como sea posible después de la exposición, preferiblemente dentro de las 24 horas.



Tabla 2: Recomendaciones post-exposición percutánea o de mucosa a sangre o fluidos corporales, para el Personal de Salud.

Personal de Salud expuesto	Paciente Fuente HBsAg-positivo/desconocido	Paciente Fuente HbsAg-negativa
No vacunado o con esquema incompleto	- Administrar IgHB^a (1 dosis) - Iniciar o completar esquema de vacunación HB. - Anti-HBs postvacunación^b.	- Iniciar o completar esquema de vacunación HB. - Anti-HBs postvacunación^b.
Respondedor documentado (anti-HBs ≥ 10 mUI/ml) después de esquemas de vacunación HB completo.	- No tratamiento.	- No tratamiento.
No respondedor documentado (anti-HBs < 10 mUI/ml) después de dos esquemas de vacunación HB completos.	- Administrar IgHB^a (2 dosis con intervalo de 1 mes).	- No tratamiento.
Anti-HBs desconocido después de un esquema de vacunación HB completo. Estudiar: - antiHBs < 10 mUI/ml	- Administrar IgHB^a (1 dosis) - Iniciar Revacunación HB. - Anti-HBs postvacunación^b	- Iniciar Revacunación HB. - Anti-HBs postvacunación^b.



^aDosis de IgHB: 0.06 ml/kg IM.

^b Determinar la respuesta de anticuerpos luego de la última dosis de vacuna HB. Para las personas que recibieron IgHB, se debe realizar anti-HBs cuando el anticuerpo adquirido pasivamente de la IgHB ya no es detectable (6 meses después de la administración). Para las personas que no recibieron IgHB, el dosaje de anti-HBs debe hacerse de 1 a 2 meses después de la dosis refuerzo de vacuna HB. Si los anti-HBs son <10 mUI/ml luego de 1 dosis de refuerzo, se deben administrar 2 dosis adicionales para completar el esquema de revacunación de 3 dosis, seguida del estudio de anti-HBs y HBsAg.



Tabla 3: Recomendaciones post-exposición percutánea o de mucosa a sangre o a fluidos corporales, para Personas Sin riesgo ocupacional^a

Tipo de exposición	Fuente AgHBs-positiva	Fuente cuyo estado AgHBs es desconocido
- Exposición percutánea (ej. pinchazo o mordedura) o mucosa a sangre o fluidos corporales. - Contacto sexual o compartir agujas. - Víctima de abuso sexual/violación.		
Persona expuesta no vacunada o con esquema incompleto	- Administrar IgHB^b (1 dosis) - Iniciar o completar esquema de vacunación HB.	- Iniciar o completar esquema de vacunación HB.
Persona expuesta con esquema completo^c	• Realizar anti-HBs al individuo expuesto y actuar según los títulos. ó • Administrar 1 dosis refuerzo de vacuna HB.	Ningún tratamiento.

^aLas recomendaciones de profilaxis post-exposición en personas con riesgo ocupacional también podrían ser usadas en las personas sin riesgo, si fuera factible.



^bCuando está indicada la inmunoprofilaxis, debe ser iniciada lo más precozmente posible, preferiblemente dentro de las 24 hs. Los estudios realizados acerca del intervalo máximo dentro del cual la profilaxis post-exposición es efectiva, son limitados. Pero este intervalo no debería exceder los 7 días en la exposición percutánea o los 14 días en la exposición sexual.

^cPersona que tiene documentación escrita de esquema de vacunas HB completo y que no realizó testeo serológico anti-HBs post-vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. PAHO. La OPS/OMS advierte un incremento en la carga de hepatitis sobre la salud. Disponible en: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5728&Itemid=1926&lang=es Fecha de consulta: 02-04-13.
2. American Academy of Pediatrics. Hepatitis B. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. 30th ed. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:400-423.
3. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2006 54(RR16):1-31.
4. CDC. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006/55(RR16):1-33.
5. CDC. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR-2):1-60.
6. CDC. Immunization of health-care personnel: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2011;60(RR-7):1-45.



7. CDC. Use of hepatitis B vaccination for adults with diabetes mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(50):1709–1711.
8. CDC. Hepatitis B. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 12th Edition (April 2011). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hepb.html>
9. CDC. Vaccines and Preventable Diseases: Pediarix Vaccine: Questions and Answers. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/combo-vaccines/pediarix/faqs-hcp-pediarix.htm>
10. CDC. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years — United States, 2012; MMWR, Feb 10, 2012 / 61(05);1-4. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6105a5.htm>
11. Comité Asesor de Vacunas (1998-2002) Asociación Española de Pediatría “Vacunación contra la Hepatitis B” en Manual de Vacunas en Pediatría 2ª Edición Latinoamericana, Egraf S A, 2000:116-34.
12. Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2008:205-241.
13. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Hepatitis B. Normas Nacionales de Vacunación 2008:60-69. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/Normas08.pdf>
14. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Inmunoprevenibles. Boletín Epidemiológico Anual. 2010. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/saladesituacion/boletines_epidemiologia/pdfs/BEPANUAL_2010.pdf
f Fecha de consulta: 27-03-14.
15. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Boletín Integrado de VigilanciaS E1-N201-2014. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia>. Fecha de consulta: 27-03-14.



16. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Tendencia de Coberturas. Argentina 2002-2009. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles-Argentina 2010.
17. Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health Comité Asesor de Vacunas (1998-2002). Asociación Española de Pediatría “Vac15(1), 2004.
12. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. [Vaccine](#). 2000;18(S1):S17-9.
13. Tregnaghi M, López P, Rocha C, et al. A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. Rev Panam Salud Publica. 2006;19(3):179-188.
14. Zunino Enna M. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. Rev Chil Infect 2002;19(3):140-155.
15. Weekly Epidemiological Record Hepatitis B vaccines WHO Position Paper 2 october 2009, 84th year No. 40, 2009, 84:405–420

<http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>
18. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332:328-336.
19. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics. 1985;76(5):713-8.
20. Demirjian A, Levy O. Safety and efficacy of neonatal vaccination. Eur J Immunol. 2009;39:36–46.
21. Bialek SR, Bower WA, Novak R, Helgenberger L, Auerbach SB, Williams IT, Bell BP. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:881–885. .



22. Cui F, Li L, Hadler SC, et al. Factors associated with effectiveness of the first dose of hepatitis B vaccine in China: 1992-2005. *Vaccine*. 2010;28(37):5973-8.
23. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI). Ministerio de Salud de la Nación. Vacunación Universal contra el Virus de la Hepatitis B. Lineamientos técnicos. Argentina 2012.pdf documents from www.codeinsep.org at @EbookBrowse.
24. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia SE5-N346-2017. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N346-SE5.pdf Fecha de consulta: 16-03-17.
25. Ministerio de Salud de la Presidencia de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia SE6-N398-2018. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/BIV_398_SE06.pdf Fecha de consulta: 22-03-18.
26. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018;67(No. RR-1):1–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>. Fecha de consulta: 22-03-18.