

## Vacunación antihepatitis B

L. Salleras

Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Barcelona. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínic. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

En la época prevacunal, a principios de los años ochenta, las infecciones por el virus de la hepatitis B constituían un importante problema de salud pública en España que ocasionaba un elevado coste sanitario y socioeconómico<sup>1,2</sup>.

Según Bruguera y Salleras, en aquel entonces la prevalencia de portadores crónicos en la población adulta era del 1,5-2 por 100, la incidencia anual estimada de hepatitis B clínica estaba entre los 20 y los 30 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B en la población adulta era de alrededor del 20%, conformando todo ello un patrón seroepidemiológico de tipo intermedio semejante al de los demás países del área mediterránea, como Grecia e Italia, pero acercándose al patrón de endemidad baja propio de los países desarrollados<sup>2</sup>.

El coste socioeconómico en gastos sanitarios y pérdida de productividad como consecuencia de la enfermedad y sus complicaciones era también muy importante. Hay que tener presente que el coste de tratar a un enfermo de hepatitis B aguda por aquellos años no bajaba de las 100.000 pesetas<sup>3</sup>.

El virus de la hepatitis B se transmite por vía percutánea y permucosa<sup>4</sup> (tabla 1). Por ello los grupos de población con mayor riesgo de contraer la infección son los recién nacidos de madres HbsAg positivas y las personas que están en frecuente contacto con sangre, líquidos corporales o material contaminado, en razón de su enfermedad (hemofílicos, politransfundidos, hemodializados), profesión (personal sanitario), estilo de vida (drogadictos, individuos promiscuos sexualmente de ambos sexos) o condiciones ambientales (convivientes de portadores de HbsAg, reclusos, deficientes mentales). En los recién nacidos la transmisión es vertical, de madre a hijo. En los demás casos es horizontal por vía parenteral o no parenteral<sup>4</sup>.

En España, los mecanismos de transmisión predominan-

TABLA 1. Mecanismos de transmisión del virus de la hepatitis B

- |   |
|---|
| 1. Transmisión percutánea                   |
| Transfusión de sangre y productos derivados |
| Agujas y jeringas contaminadas              |
| Procedimientos médicos invasores            |
| Hemodiálisis                                |
| 2. Transmisión permucosa                    |
| Perinatal                                   |
| Contacto sexual                             |
| Contacto físico íntimo                      |

tes antes de la introducción de la vacunación eran el consumo de drogas por vía parenteral (alrededor del 45% de los casos), el contacto sexual (13%), la profesión sanitaria (12%) y las transfusiones (4%), siendo el resto desconocido<sup>5</sup>.

Los estudios seroepidemiológicos efectuados por Salleras et al en Cataluña<sup>2</sup> (fig. 1) pusieron de manifiesto que el riesgo de contraer la infección y de padecer la enfermedad era elevado durante la adolescencia y edad adulta jo-

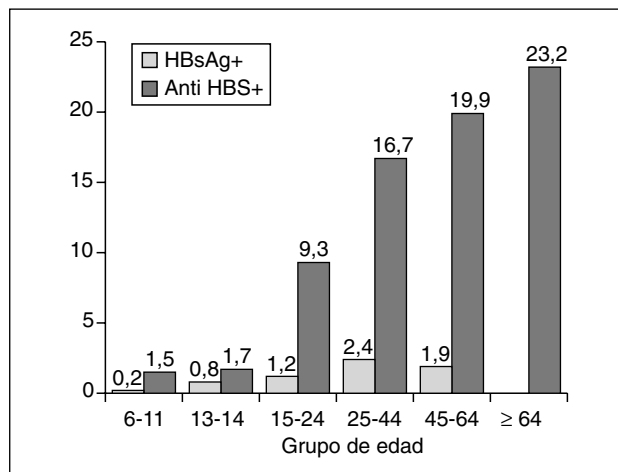


Fig. 1. Prevalencia de marcadores de la infección por el virus de la hepatitis B en la población de Cataluña, 1989.

Fuente: Salleras L, Bruguera JM, Vidal J, et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. Eur J Epidemiol. 1992;8:640-4.

Correspondencia: Prof. L. Salleras.  
Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina.  
Universitat de Barcelona.  
Casanova, 143, 3.ª planta. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: salleras@ub.edu

ven (lo cual se corresponde con los mecanismos de transmisión predominantes) y bajo en los lactantes y niños pequeños (bajo nivel de transmisión perinatal y horizontal durante la infancia)<sup>6</sup>. Bruguera et al estimaron que en Cataluña, antes de la introducción de la vacuna, cada año el 0,2% de los recién nacidos se convertían en portadores crónicos de HbsAg por transmisión perinatal a partir de las madres infectadas<sup>7</sup> (el 1% de las gestantes). Este bajo nivel de prevalencia de HbsAg se mantenía estable durante toda la edad infantil como consecuencia de los bajos niveles de transmisión horizontal en este grupo de edad y sólo se incrementaba en la adolescencia y edad adulta joven, en las que eran prevalentes los mecanismos de transmisión parenteral y sexual antes mencionados<sup>2</sup>.

En cuanto a la morbilidad declarada, la máxima incidencia de casos se daba en el grupo de edad de 5 a 14 años (34,1% de los casos) seguido del de 25 a 34 años (24,7% de los casos). Todo ello permitía prever que la vacunación universal en la preadolescencia tendría un impacto importante a corto plazo sobre la incidencia de la enfermedad<sup>1,2</sup>.

En los últimos años se ha producido una importante reducción en la incidencia de la enfermedad como consecuencia de la puesta en marcha de medidas higiénicas preventivas, como el *screening* de HbsAg en los bancos de sangre, y sobre todo como consecuencia de la vacunación sistemática de la población infantil y de los grupos de riesgo de la población adulta. A pesar de ello, la enfermedad constituye todavía un importante problema de salud pública<sup>8,9</sup>.

## INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA PROTECTORA DE LA VACUNA

La disponibilidad de vacunas frente al virus de la hepatitis B de eficacia y efectividad probadas ha comportado que la vacunación haya pasado a ser la estrategia prioritaria para la prevención de esta enfermedad, tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados<sup>10</sup>.

La vacuna de la hepatitis B previene la infección y la enfermedad clínica aguda, y presenta la ventaja adicional de prevenir las complicaciones crónicas de la infección (hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular). De hecho, esta vacuna es la primera vacuna comercializada con potencial para la prevención de un cáncer.

La vacuna antihepatitis B plasmática comercializada a principios de los años ochenta fue sustituida a mediados de esta década en los países desarrollados por la vacuna obtenida por recombinación genética. En ambas vacunas el antígeno inmunizante es el HbsAg, obtenido de plasma humano en la primera vacuna y expresado en levaduras o células de mamíferos en la recombinante<sup>10</sup>.

En la tabla 2 se relacionan las características técnicas de las dos vacunas recombinantes comercializadas en España: Engerix B de GSK y HB Vaxpro de Aventis Pasteur MSD. De ambas vacunas existen formulaciones para niños y adolescentes (10 µg de HbsAg en la vacuna de GSK y 5 µg en la de Aventis Pasteur MSD) y para adultos (20

TABLA 2. Vacunas antihepatitis B disponibles en España

	Engerix B	HB Vaxpro
Fabricante	GlaxoSmithKline	Aventis Pasteur MSD
Antígeno	10 µg (0,5 ml) 0-15 años 20 µg (1 ml) > 15 años	5 µg (0,5 ml) 0-15 años 10 µg (1 ml) > 15 años 40 µg (1 ml) adultos en hemodiálisis
Adyuvante	Hidróxido de aluminio	Sulfato de hidrofosfato de aluminio amorfo
Pauta vacunal	10 µg lactantes 0, 2, 6 2, 4, 6 10 µg adolescentes 0, 1, 6 20 µg adultos 0, 1, 6	5 µg lactantes y adolescentes 0, 2, 6 2, 4, 6 10 µg adultos y > 15 años 0, 1, 6

y 10 µg, respectivamente). De ambas vacunas se dispone, además, de una formulación con 40 µg por dosis indicada para adultos en hemodiálisis (adyuvada con el nuevo adyuvante AS04 de GSK).

## Inmunogenicidad de la vacuna

Ambas vacunas han demostrado ser muy inmunógenas en niños, adolescentes y adultos sanos. Se consideran protectores niveles de anticuerpos circulantes de antiHBs de 10 mIU/ml<sup>2</sup>. Estos niveles se alcanzan en el 95% de los vacunados con tres dosis<sup>10,11</sup> (0, 1-2, 4-6 meses). El intervalo entre la segunda y tercera dosis debe ser de 2 meses como mínimo<sup>12</sup>.

En adolescentes y adultos jóvenes, 2 dosis administradas con un intervalo de 6 meses proporcionan niveles de anticuerpos similares a los de la pauta de 3 dosis<sup>13,14</sup>. Una de las vacunas recombinantes, recombivax HB (HB vaxpro en España), ha sido autorizada para su administración en dos dosis en adolescentes de 11-15 años en Estados Unidos en su formulación de 10 µg, debiéndose dar la segunda dosis de 4 a 6 meses después de la primera<sup>15</sup>. La administración de una dosis *booster* a los 2 años de la segunda desencadena una buena respuesta anamnésica, lo que significa que la inmunización básica con este régimen da lugar a buenos niveles de memoria inmunológica<sup>16,17</sup>.

La inmunogenicidad depende de la edad en el momento de la vacunación y la inmunocompetencia<sup>18</sup>. Los adolescentes y adultos jóvenes son los que mejor responden a la vacuna<sup>10,18</sup>. Las personas de más de 40 años, los inmunodeprimidos, tales como los trasplantados o los infectados por el VIH, así como los pacientes en hemodiálisis, pueden no responder bien a la vacunación<sup>1</sup>. El padecimiento del síndrome de Down, el consumo de tabaco, la obesidad y las enfermedades crónicas cardíacas y pulmonares también parecen comprometer la respuesta inmunitaria al HbsAg<sup>10,18</sup>. En algunos sujetos la no respuesta parece estar determinada genéticamente, estando varios genes involucrados<sup>18</sup>.

La edad ideal para la vacunación antihepatitis B es pues la adolescencia y edad adulta joven, edades en las que la

respuesta inmunitaria es mejor y todavía no se han desarrollado los hábitos insanos o condiciones mórbidas que puedan comprometer la inmunogenicidad de la vacuna<sup>18</sup>.

### Eficacia protectora de la vacuna

La eficacia protectora de la vacuna antihepatitis B administrada antes de la exposición a la infección ha sido demostrada en varios ensayos clínicos controlados efectuados en recién nacidos hijos de madres HbsAg<sup>+</sup><sup>10</sup>, homosexuales varones<sup>11,19,20</sup>, personal sanitario<sup>21</sup> y pacientes en hemodiálisis<sup>22</sup>. La eficacia protectora encontrada ha oscilado entre 80 y 100%. En estos estudios se ha observado que los individuos que habían desarrollado niveles de anticuerpos antiHBs superiores a los 10 mIU/ml quedaban completamente protegidos.

No se han efectuado ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia protectora de la vacuna en adolescentes o adultos jóvenes sin factores de riesgo por dificultades logísticas (el tamaño necesario de la muestra hacía que estos estudios fueran imposibles en la práctica), pero dados los buenos niveles de respuesta inmunitaria en los individuos inmunizados en estas edades, es de esperar que la eficacia protectora se aproxime al 100%.

Aunque la vacuna deriva de un solo genotipo de virus de la hepatitis B, se cree que la eficacia protectora de la vacuna es idéntica en los demás genotipos.

No se conoce con precisión la duración de la protección conferida por la vacuna frente a la infección por el virus de la hepatitis B, pero la protección frente a la enfermedad clínica parece muy prolongada, de 15 o más años, y es probable que en los individuos vacunados durante la adolescencia y edad adulta joven dure toda la vida<sup>20</sup>. Aunque los títulos de anticuerpos antiHBs pueden declinar con el tiempo o incluso desaparecer, la memoria inmunológica conferida por la vacuna hace que el contacto con el virus salvaje desencadene una respuesta inmunitaria anamnésica que yugule la infección o como máximo se produzca una infección inaparente. Como consecuencia de ello, en la actualidad no se recomiendan vacunaciones de recuerdo en los adolescentes y adultos jóvenes sanos<sup>23</sup>. Estas dosis *booster* sólo se recomiendan para los sujetos inmunodeprimidos, como los pacientes en hemodiálisis o niños afectados de síndrome de Down, cuando los niveles de anticuerpos descienden por debajo de 10 IU/ml.

### ESTRATEGIAS VACUNALES RECOMENDADAS

La primera vacuna antihepatitis B, la plasmática, disponible a principios de los años ochenta, se obtenía de plasma humano, lo que hacía que su precio fuera elevado y su disponibilidad limitada. Por esta razón, los programas de vacunación antihepatitis B se centraron, en un primer momento, en los individuos de grupos de riesgo de la población adulta y en los recién nacidos de madres HbsAg<sup>+</sup><sup>10,24-26</sup> (tabla 3).

**TABLA 3. Grupos de riesgo en los que está indicada la vacunación selectiva frente a la hepatitis B**

Recién nacidos hijos de madres HbsAg positivas
Personal sanitario en contacto con sangre o derivados
Deficientes mentales ingresados en instituciones cerradas y personal que trabaja en estos centros
Pacientes en programa de hemodiálisis
Homosexuales masculinos
Contactos sexuales y convivientes de portadores crónicos del VHB
Personas que practican punciones frecuentes no controladas médicamente (drogadictos)
Reclusos de instituciones penitenciarias
Personas heterosexuales con contactos sexuales promiscuos
Personal no sanitario con profesión de riesgo elevado (funcionarios de instituciones penitenciarias, personal de ambulancias, bomberos, etc.)
Personas que viajan a países con alto riesgo de infección por VHB
Personas en programa de trasplante de órgano sólido y de progenitores hematopoyéticos

VHB: virus de la hepatitis B.

La disponibilidad en la segunda mitad de la década de los ochenta de vacunas obtenidas por recombinación genética, más baratas y seguras que las obtenidas de plasma humano, abrió el camino a los programas de vacunación universal frente a la hepatitis B<sup>10,24-26</sup>.

En los países en desarrollo, de elevada endemividad, en los que el mecanismo de transmisión predominante era la vía perinatal en los recién nacidos de madres portadoras de antígeno Australia y la horizontal durante la edad infantil, la estrategia elegida fue la vacunación de todos los recién nacidos<sup>25,26</sup>. Esta estrategia, al incorporar la vacuna antihepatitis B al calendario de vacunaciones sistemáticas, facilitaba claramente el cumplimiento de la vacunación con tres dosis de vacuna<sup>25,26</sup>.

En los países desarrollados, en los que la transmisión perinatal y horizontal durante la edad infantil no juega un papel importante en la epidemiología de la infección y en los que la mayoría de las infecciones ocurren en la adolescencia y edad adulta joven a través de la transmisión sexual, del uso de drogas por vía parenteral o como consecuencia de viajes a países exóticos, las estrategias posibles de vacunación universal a elegir eran tres: vacunación de los lactantes, vacunación de los preadolescentes y vacunación de ambos grupos de población<sup>26-28</sup>. La primera estrategia garantizaba elevados niveles de cobertura vacunal con tres dosis vacunales, pero tenía la desventaja de que los beneficios de la vacunación no se obtendrían previsiblemente hasta 15 o 20 años más tarde<sup>26</sup>. La vacunación de los preadolescentes obtendría beneficios mucho más pronto, pero buenos niveles de cobertura vacunal sólo podrían alcanzarse efectuando la vacunación en las escuelas. Por último, la tercera estrategia garantizaba la consecución de beneficios a corto y largo plazo, pero a un coste sustancialmente mayor<sup>26</sup>.

En los países desarrollados con endemividad intermedia (España, Italia, Francia, Canadá y algunas áreas de Estados Unidos), la estrategia elegida fue la vacunación de los preadolescentes con objeto de obtener resultados a corto plazo, aunque en la mayoría de ellos se decidió también, más pronto o más tarde, la vacunación de los lactantes<sup>2,26-29</sup>.

## IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACIÓN UNIVERSAL

En los países del sudeste asiático, en los que la transmisión perinatal era muy importante en la época prevacunal, la puesta en marcha de programas masivos de vacunación de la población infantil se ha traducido en una reducción dramática en la incidencia de la enfermedad, en la prevalencia de portadores crónicos y en la incidencia de las complicaciones crónicas de la infección<sup>30</sup>.

Lo mismo ha ocurrido en los países desarrollados que han adoptado la estrategia de la vacunación universal de la población infantil.

En Alaska, un programa de vacunación masiva de la población infantil indígena tuvo resultados dramáticos a medio plazo, consiguiendo la práctica eliminación de la transmisión de la infección en la cohorte vacunada<sup>31</sup>.

En Estados Unidos, durante el período 1990-2002, la incidencia de hepatitis B clínica se redujo en el 89% en gran medida como consecuencia de la vacunación<sup>32</sup>. Lo mismo ha ocurrido en Canadá<sup>33</sup>.

En Europa (Italia, España) los resultados han sido similares<sup>34,35</sup>. En Cataluña el programa de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas, puesto en marcha el año 1991, ha conseguido coberturas vacunales muy elevadas (94%), lo que se ha traducido en un impacto dramático en la incidencia de la infección y de la enfermedad en los adolescentes y adultos jóvenes de la cohorte vacunada. La prevalencia de antecedente de infección por el virus de la hepatitis B (antiHBc+) en el grupo de edad de 15 a 24 años se ha reducido en un 90%, habiendo pasado de 9,3% en 1986 al 0,9% en 2001, y la morbilidad declarada en el grupo de edad de 12 a 23 años se ha reducido en un 80%<sup>33-36</sup>. Es probable que la reducción real haya sido bastante mayor, ya que durante los últimos 15 años ha mejorado mucho el sistema de enfermedades de declaración obligatoria en Cataluña. Además, una parte importante (el 35%) de los casos declarados en los últimos años ha ocurrido en adolescentes y adultos jóvenes inmigrantes que no habían sido vacunados en sus países de origen y no se habían beneficiado del programa de vacunación de los preadolescentes de Cataluña<sup>33-36</sup>.

## CONCLUSIONES

Aunque en los últimos años la morbilidad declarada por hepatitis B ha disminuido considerablemente, esta enfermedad todavía constituye un importante problema de salud pública en España que es susceptible de prevenir mediante la vacunación.

La vacunación de los grupos de riesgo sólo permitirá prevenir un pequeño porcentaje de esta morbilidad. Sólo la vacunación universal de la población infantil y, en especial, de los preadolescentes, puede conducir al control de esta enfermedad en nuestro país. Para ello se recomienda seguir una doble estrategia: 1) vacunación selectiva de los grupos de riesgo de la población adulta y recién nacidos hijos de madres HbsAg+ (tabla 3), y 2) vacunación universal de la población infantil. En las comunidades autó-

nomas que vacunan a los preadolescentes en las escuelas y a los lactantes en la atención primaria pediátrica se deberá continuar con la vacunación universal de los preadolescentes a los 12 años en las escuelas en tanto no alcance los 12 años de edad la cohorte de niños vacunados de forma rutinaria con la hepatitis B cuando eran lactantes. A partir de entonces deberá cesar la vacunación de los preadolescentes, ya que la inmunización básica antihepatitis B durante el primer año de edad habrá dejado protegido al niño frente a la hepatitis B para toda su vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la hepatitis B en España. *Med Clin (Barc)*. 1990;95:470-5.
2. Salleras L, Bruguera JM, Vidal J, et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol*. 1992; 8:640-4.
3. Jönsson B. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. *Postgrad Med J*. 1987;63 (suppl 2):27-32.
4. Bayas JM, Bruguera M. Vacuna antihepatitis B. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 281-304.
5. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Caballería J, Rodés J. Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A no B. *Gastroenterol Hepatol*. 1982;5:237-42.
6. Buti M, Esteban R, Jardí R, et al. Epidemiología de la hepatitis aguda B. *Gastroenterol Hepatol*. 1988;11:514-7.
7. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Salleras L. Catalanian programme to control of hepatitis B. Working group on the control of viral hepatitis. *München*, 22-25 de abril de 1991.
8. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine*. 2000;18:2345-50.
9. Bruguera M, Forns X. Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quién puede protegerse? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:443-7.
10. Mast E, Mahoney F, Kane MA, Margolis HS. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4.ª ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 299-338.
11. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, et al. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med*. 1980;833-41.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule: United States, 2001. *MMWR*. 2001;50:7-10.
13. Marsano LS, West DJ, Chan I, Hesley TM, Cox J, Hackworth V, et al. A two-dose hepatitis B vaccine regimen: Proof of priming and memory responses in young adults. *Vaccine*. 1998;16:624-9.
14. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA, Williams K, Bird S, West DJ. A randomized trial of alternative two- and three-dose hepatitis B vaccination regimens in adolescents: antibody responses, safety, and immunologic memory. *Pediatrics*. 2001;107:626-31.
15. Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tarnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine*. 1986;17:2162-5.
16. Milne A, Waldon J. Recombinant DNA hepatitis B vaccination in teenagers: effect of a booster at 5 1/2 years. *J Infect Dis*. 1992;166:942.
17. Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA. Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*. 2001;19:3164-8.
18. Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B, and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis. An Update. *Digest Dis Sciences*. 2002;47:1183-94.
19. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, Maynard JE, Ostrow DG, Altman N, et al. Prevention of hepatitis B with vaccine: report from the Center for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. *Ann Intern Med*. 1982;97:362-6.

20. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echenberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med*. 1986;315:209-14.
21. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units. Efficacy and subtype cross-protection. *N Engl J Med*. 1982;307:1481-6.
22. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes CE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving haemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med*. 1984;311:496-501.
23. European Consensus Groups on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000;355:561-5.
24. Bruguera M. ¿Cómo y a quién vacunar contra la hepatitis B en España? *Med Clin (Barc)*. 1984;82:546-8.
25. Immunization Practices Advisory Committee. Protection against viral hepatitis. *MMWR*. 1985;34:313-24,329-35.
26. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Batalla J, Plans P. Estrategias de vacunación antihepatitis B en Cataluña. *Gastroenterol Hepatol*. 1993;16:140-6.
27. Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control. *Am J Med*. 1989;87(Suppl 3A):11-3.
28. Immunization Practices Advisory Committee. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination. *MMWR*. 1991;40(N.RR-13):1-35.
29. Bonanni P. Universal hepatitis B immunization: infant, and infant plus adolescent immunization. *Vaccine*. 1998;16:S17-22.
30. Chan CY, Lee SD, Lo KJ. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;19:121-6.
31. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, Shapiro CN, Havron D, Carpenter G, et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis*. 2000;181:413-8.
32. CDC Incidence of acute hepatitis B. United States 1990-2002. *MMWR*. 2004;52:1252-4.
33. Patrick DM, Bigham M, NG H, White R, Tweed A, Skowronski DM. Elimination of acute hepatitis B among adolescents after one decade of an immunization program targeting Grade 6 students. *Ped Infect Dis J*. 2003;22:874-7.
34. Salleras L. Vacunaciones del adolescente. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 931-46.
35. Bonanni P, Colombai R, Gasparini R, Lo Nostro A, Tiscione E, Tomei A, et al. Impact of routine infant and adolescent hepatitis B vaccination in Tuscany, Central Italy. *Pediatr Infect Dis*. 1999;18:677-82.
36. Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Domínguez A, Batalla J, Buti M. Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(Supl 1):79-82.