

**ORIGINAL****COBERTURA E INMUNORRESPUESTA A LA VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN ADOLESCENTES DE LA PROVINCIA DE GUADALAJARA**

José A. Martínez Pérez (1), Julia E. Belmonte Santamaría (2), Margarita Gascuña Luengo (1), Llanos Caballero Moreno (1), Carmina Sabroso Alcázar (1) y María Jesús García Pasan (1)

(1) Centro de Salud Guadalajara-Sur.

(2) Centro de Salud Cervantes.

**RESUMEN**

**Fundamento:** La hepatitis B constituye uno de los mayores problemas de salud a nivel mundial. Una de las medidas para su prevención es la vacunación masiva de los adolescentes. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la cobertura del programa de vacunación sistemática antihepatitis B entre la población de 8º curso de EGB de la provincia de Guadalajara y estudiar la inmunorrespuesta de la misma, relacionándola con otras variables.

**Métodos:** Se trata de un estudio transversal. La cobertura del programa vacunal se estudió en toda la población diana de la provincia. Para el estudio de la inmunorrespuesta se obtuvo una muestra de 338 alumnos, mediante muestreo aleatorio sistemático. Se cuantificaron los títulos de anti-HBs al 6º mes de la tercera dosis, considerándose niveles protectores los iguales o superiores a 10 mU/ml.

**Resultados:** El porcentaje de personas correctamente vacunadas fue del 82,7%. La tasa de seroprotección global fue del 97,5%. El 46,7% de la muestra respondieron con títulos superiores a 1000 mU/ml. Existió relación inversa estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre el nivel de anti-HBs y el de Quetelet. No encontramos diferencias significativas entre los dos sexos al comparar los títulos postvacunales de anti-HBs.

**Conclusiones:** Estimamos satisfactoria la cobertura alcanzada y buena la inmunogenicidad de la vacuna. La obesidad es un factor predictor de baja respuesta a la misma. Esta respuesta no se ve influenciada por el sexo.

**Palabras clave:** Cobertura. Inmunorrespuesta. Hepatitis B. Vacunación. Adolescencia.

**ABSTRACT****Degree of Coverage and Immuneresponse to Hepatitis B Vaccine in Adolescents in the Province of Guadalajara**

**Background:** Hepatitis B comprises one of the major health problems worldwide. One of the measures for the prevention thereof is the massive vaccination of adolescents. The purpose of our study is that of assessing the degree of coverage of the systematic hepatitis B prevention campaign among the 8th-grade population in the province of Guadalajara in addition to studying the immune response of said population, relating said response to other variables.

**Methods:** Cross-sectional study. The degree of coverage of the vaccination campaign was studied throughout the entire target population in the province in question. For the study of the immune response, a sample of 338 students was taken by systematic random sampling. The titres of anti-HB's were quantified 6 months following the third dosage, levels of 10 mU/ml or above being considered as being levels providing protection.

**Results:** The percentage of students properly vaccinated totaled 82.7%. The overall serum protection rate was 97.5%, and 46.7% of the sample responded showing titres of over 100 mU/ml. A statistically significant inverse relationship ( $p < 0.001$ ) existed between the level of anti-HB's and the Quetelet level, we not having found any significant differences between the two sexes on comparing the post-vaccination titres of anti-HB's.

**Conclusions:** We consider the degree of coverage provided to be satisfactory and the immunogenic aspect of the vaccine to be good. Obesity is a factor providing a prior indication of a minor response to the same. This response is not influenced by the subject's sex.

**Key words:** Degree of coverage. Immune response. Hepatitis B vaccine.

Correspondencia:

D. José Antonio Martínez Pérez.  
Centro de Salud Guadalajara - Sur.  
C/ Ferial, 31. 1ª planta.  
19002 Guadalajara.  
Fax: 949 21 96 67

**INTRODUCCIÓN**

La hepatitis B constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, de-

bido fundamentalmente a su alta prevalencia en algunas zonas del globo, a la frecuencia con que surgen formas crónicas y a la asociación existente entre el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular. España, con una prevalencia de portadores del 1-2%, se considera un país de baja-media endemidad; aunque un 15-20% de la población ha tenido contacto con el virus en algún momento de su vida<sup>1</sup>.

Una de las características epidemiológicas más importante de la hepatitis B es la edad de adquisición de la infección, de modo que cuanto más precoz sea ésta, mayor es el riesgo de cronificación para esta enfermedad<sup>2</sup>. En nuestro medio una gran proporción (70%) de las hepatitis B se producen antes de los 30 años de edad<sup>3</sup>.

Dada la gran importancia de esta afección y a falta de un tratamiento eficaz contra la misma, se torna necesario aplicar, para controlarla, todas las medidas preventivas de que disponemos. La inmunización es el principal método para reducir la morbilidad asociada a este virus.

La existencia, desde 1986, de la vacuna recombinante elaborada mediante ingeniería genética, con menos costes, producida en cantidades ilimitadas y con idéntica eficacia (85-97%)<sup>4,5</sup> que las vacunas elaboradas a partir de derivados de plasma humano, ha abierto la posibilidad de erradicar esta enfermedad en el futuro<sup>6</sup>.

La estrategia tradicional de vacunación a grupos de riesgo para el control de esta infección no ha dado los resultados esperados, puesto que hasta el momento presente no ha sido posible detener la diseminación de la enfermedad. Las nuevas alternativas se sitúan, al margen de vacunar a estos grupos de riesgo, en la línea de prevenir la transmisión vertical de la enfermedad, al tiempo que se inicia la vacunación en masa de los adolescentes, interviniendo en el momento previo al inicio de conductas consideradas de riesgo para la hepatitis B<sup>3</sup>.

Los objetivos que nos hemos marcado para este estudio fueron, por una parte evaluar la cobertura del programa de vacunación sistemática antihepatitis B entre la población de 8º curso de EGB de la provincia de Guadalajara y, por otra, estudiar la inmunorrespuesta a la vacuna, relacionando ésta con otras variables biológicas

## MATERIAL Y MÉTODOS

La provincia de Guadalajara cuenta con una población aproximada de 145.000 habitantes. El total de alumnos matriculados en 8º de EGB en toda la provincia durante el curso académico de 1995-1996 fue de 2.204.

El programa de vacunación antihepatitis B fue iniciado por la Consejería de Sanidad durante el mes de octubre de 1995. Tras la autorización escrita de los padres de los alumnos, se administró la vacuna Recombivax H-B de Laboratorios MSD. La pauta vacunal utilizada fue la de poner una dosis a los 0, 1 y 6 meses; en todos los casos la dosis administrada fue de 5 mcg, por vía intramuscular en la región deltoidea.

a) *Estudio de la cobertura.* Se decidió estudiar la cobertura del programa de vacunación antihepatitis B utilizando, por un lado, el listado proporcionado por la Delegación de Educación de Guadalajara, que incluía a todos los alumnos matriculados en 8º de EGG en la provincia durante el curso escolar de 1995-1996 y por otro, la base de datos de la Delegación de Sanidad referente a la relación de niños vacunados durante dicha campaña. La comprobación del estado vacunal de los escolares fue realizada atendiendo a esta última base de datos, de la cual se excluyeron todos los niños ya inmunizados en cursos anteriores.

Según el nivel de cobertura alcanzado se formaron 4 grupos. Los niveles de cobertura establecidos fueron: nivel 0 (no vacunado con ninguna dosis); nivel I (vacunado con una dosis); nivel II (vacunado con dos dosis)

y nivel III (correctamente vacunado con tres dosis según pauta vacunal 0, 1 y 6 meses).

b) *Estudio de la inmunorrespuesta.* Se planteó un estudio descriptivo transversal en la población escolar de 8° de EGB correctamente vacunada de hepatitis B de la provincia de Guadalajara. Para ello, seleccionamos primeramente del grupo anterior a todos los escolares a los que se les habían administrado las tres dosis, según pauta vacunal, y posteriormente realizamos un muestreo aleatorio sistemático.

El tamaño de la muestra resultó ser de 323, para una precisión del 5%, un nivel de confianza del 95% y una cobertura estimada de escolares correctamente vacunados del 70%. Finalmente se utilizó como cifra definitiva para el estudio la de 338.

La extracción de sangre para el estudio serológico postvacunal de anticuerpos frente al antígeno de superficie de la hepatitis B (antiHBs), fue realizado en diciembre de 1996, fecha en la que se cumplían seis meses desde la administración de la tercera dosis de la vacuna. Se obtuvieron los títulos de antiHBs mediante determinación cuantitativa por el sistema *IMx AUSAB* comercializado por los Laboratorios Abbot. Los títulos de antiHBs se determinaron de manera cuantitativa hasta valores de 1000 mU/ml; a partir de esta cifra las determinaciones fueron cualitativas expresándose como >1000 mU/ml. Se consideraron niveles de antiHBs protectores los títulos superiores a 10 mU/ml<sup>7</sup>. En función de este dato, calculamos la tasa de seroprotección (porcentaje de sujetos con >10 mU/ml).

Además cada uno de los escolares, de manera previa a la extracción, fue pesado, tallado y se le realizó un cuestionario en el que se indagaba edad, sexo, medio en el que vivía, hábito tabáquico, ingesta habitual de alcohol y drogas, patología concomitante y lote vacunal administrado.

Por fin, hemos observado que la distribución del título de anti-HBs no podía asumirse como normal (test de *Kolmogorov-Smirnov*)

entre la población de la muestra, por lo que para analizar estadísticamente los resultados de esta variable, se utilizaron las pruebas no paramétricas de la *U de Mann-Whitney* y de correlación de Spearman. En todos los casos se estableció un nivel de significación de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

**Cobertura.** El censo escolar de 8° curso de EGB en el curso 1995-1996 en la provincia de Guadalajara era de 2.204 alumnos, distribuidos en 32 centros escolares.

El 13,3% de esta población no recibió ninguna dosis de vacuna, el 4% abandonó en el transcurso de la vacunación y el porcentaje de correctamente vacunados fue del 82,7% (tabla 1). En la tabla 2 representamos los porcentajes de vacunados según número de dosis recibidas y abandonos, distribuidos por zonas de salud.

Tabla 1

Porcentajes de vacunados según número de dosis recibidas

Nivel de cobertura	Número	Porcentaje
0	293	13,3
I	1.911	86,7
II	1.870	84,8
III	1.823	82,7

Niveles de cobertura: 0, ninguna dosis  
I, una dosis  
II, dos dosis  
III, vacunación completa.

Encontramos 5 zonas de salud cuyos porcentajes de cobertura se situaban significativamente por debajo de la tasa de cobertura general ( $p < 0,05$ ). La menor tasa de cobertura encontrada entre las 26 zonas de salud fue del 59,1%.

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de co-

bertura de los escolares de las zonas urbanas (82,1%) y la de los rurales (83,3%) y tampoco entre las de los centros públicos (84,9%)

y las de los privados (80,56%), ni entre las de los niños (83,9%) y las de las niñas (81,5%).

Tabla 2

Porcentaje de vacunados según número de dosis recibidas y abandonos distribuidos por zonas de salud

Zona Básica de Salud	Población Estimada	1ª Dosis		2ª Dosis		3ª Dosis		Abandonos	
		Dosis Administ	Cobertura	Dosis Administ	Cobertura	Dosis Administ	Cobertura	Número	%
Alcolea	2	2	100%	2	100%	2	100%	0	0%
Atienza	2	2	100%	2	100%	2	100%	0	0%
Azuqueca	333	300	90,1%	290	87%	282	84,6%	18	6%
Brihuega	37	39	105,4%	39	105,4%	39	105,4	0	0%
Casar	48	40	83,3%	39	81,2%	37	77%	3	7,5%
Cifuentes	79	58	73,4%	58	73,4%	57	72,1%	1	1,7%
Cogolludo	13	11	84,6%	8	61,5%	8	61,5%	3	27,2%
Checa	9	9	100%	9	100%	9	100%	0	0%
Galve	1	1	100%	1	100%	1	100%	0	0%
Gu Sur	460	387	84,1%	377	81,9%	372	80,8%	15	3,8%
Gu Balcone	315	275	87,3%	274	86,9%	265	84,1%	10	3,6%
Gu Alamin	91	86	94,5%	85	93,4%	84	92,3%	2	2,3%
Gu Cervantes	309	286	92,6%	283	91,2%	274	88,6%	12	4,1%
Gu Periferic	28	23	82,1%	23	82,1%	23	82,1%	0	0%
Hiendelaenc	2	2	100%	2	100%	2	100%	0	0%
Horche	22	21	95,4%	21	95,4%	21	95,4%	0	0%
Jadraque	20	19	95%	19	95%	19	95%	0	0%
Maranchón	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Molina	69	61	88,4%	61	88,4%	59	85,5%	2	3,2%
Mondejar	38	42	110,5%	41	107,9%	38	100%	4	9,5%
Pastrana	49	32	65,3%	31	63,2%	29	59,1%	3	9,3%
Pobo	0	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Sacedón	39	25	64,1%	25	64,1%	25	64,1%	0	0%
Sigüenza	158	122	77,2%	122	77,2%	108	74,6%	14	11,4%
Villanueva	2	2	100%	2	100%	2	100%	0	0%
Yunquera	78	66	84,6%	66	84,6%	65	83,3%	1	1,1%
TOTAL	2.204	1.911	86,7%	1.870	84,8%	1.823	82,7%	88	4,6%

## Inmunorrespuesta

La distribución del título de anticuerpos en la población estudiada puede verse en la tabla 3, en la que destaca que presentaban título inferior a 10 mUI/ml 8 sujetos, lo que se

traduce en una tasa de seroprotección del 97,6% y que el 46,7% superaban las 1000 mUI/ml.

Por sexos, la tasa de seroprotección era en los varones del 98,8% y en las mujeres del 96,5%, sin que hubiera significación estadís-

Tabla 3

Distribución del título de anticuerpos en el total de la población

Título de anticuerpos (mU/ml)	Número de sujetos	Porcentaje
< 10	8	2,4%
10-99	43	12,7%
100-999	129	38,2%
> 1.000	158	46,7%

tica en esta diferencia. Tampoco la encontramos al comparar las medias del título de anti-Hbs de ambos sexos (tabla 4).

Tabla 4

Comparación de los títulos anti-HBS postvacunales según sexo

	Varones (n=165)	Mujeres (n=173)
Media de anti-HBs	163,73	172,09

Test de la U de Mann-Whitney; p= NS.

Mediante el análisis de correlación, se obtuvieron los coeficientes entre la variable nivel de anti-HBs postvacunal y las variables peso, talla e índice de Quetelet (tabla 5). Los índices de correlación entre nivel de anti-HBs postvacunal y peso por un lado, e índice de Quetelet por otro, fueron los que más se apartaban de 0 ( $r=-0,2253$  y  $r=-0,247$  respectivamente) y los que resultaron significativos estadísticamente ( $p < 0,001$  en ambos casos).

Al comparar los títulos anti-Hbs alcanzados tras la vacunación con las variables, tabaco, alcohol, drogas, lote vacunal, patología concomitante y medio domiciliario no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 5

Coefficiente (r) de correlación de Spearman entre la variable nivel postvacunal de anti-HBS y las variables peso, talla e índice de Quetelet

	Peso	Talla	Quetelet
Nivel postvacunal de anti-HBs	$r=-0,2253$ $p < 0,001$	$r=-0,0720$ $p=NS$	$r=-0,247$ $p < 0,001$

## DISCUSIÓN

El porcentaje de escolares correctamente vacunados que se encontró en el estudio es similar al de otros autores<sup>3</sup>, pero también claramente inferior al hallado por otros<sup>8,9</sup>, los cuales llegan a reflejar en sus trabajos niveles de cobertura de hasta un 96%<sup>9</sup>. La diferencia existente entre estos últimos y nosotros, quizá pueda indicar una menor implantación del programa en nuestra provincia entre los diversos colectivos implicados en el mismo (docentes, sociales y sanitarios), pero, a pesar de ello, pensamos que nuestros resultados son satisfactorios. Posiblemente se podrían mejorar éstos si se acrecentaran los diversos mecanismos de intervención, entre los que destacamos la información desde los Centros de Salud.

Hay que tener en cuenta que sin la autorización firmada de los padres no se vacuna a ningún escolar. Por ello, consideramos recomendable para futuras campañas, mejorar la estrategia de recogida de autorizaciones siendo necesario para lograr este fin una mayor y mejor información a los padres sobre los beneficios de la vacunación. Alcanzar un porcentaje de autorizaciones superior al 90% permitirá en el futuro, cumplir objetivos de cobertura francamente buenos.

Hemos encontrado 5 zonas básicas de salud cuyos porcentajes de cobertura se encontraban muy por debajo de la tasa general sin que encontremos una posible justificación para ello, puesto que estas poblaciones no reúnen características especiales (no tienen

barrios marginales, ni elevado índice de absentismo escolar y por otra parte, el nivel socioeconómico y cultural, es similar al de las poblaciones de otras zonas de salud con buena cobertura). Quizá en estas zonas sea necesario, además de mejorar la información a escolares y sus familiares, una mejor actitud de sus profesionales sanitarios hacia este programa de vacunación. Hay que tener presente, que la proporción de niños vacunados frente a enfermedades infecciosas es un indicador de salud que mide no solamente la extensión de los servicios de promoción de la salud a la población, como objetivo de salud en atención primaria<sup>10,11</sup>, sino también, entre otros, el grado de educación sanitaria que poseen los ciudadanos<sup>9</sup>.

En lo que respecta al estudio serológico postvacunal, se puso de manifiesto que el 97,6% de la población había respondido con título de anti-Hbs igual o superior a 10 mUI/ml. En los trabajos que valoran la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B en niños de edad escolar y en adolescentes sanos<sup>3,12-14</sup>, las tasas de seroprotección oscilan entre el 92%<sup>15</sup> y el 100%<sup>3,14</sup>, aceptándose globalmente estos porcentajes como una buena respuesta a la vacunación<sup>3,14,16,17</sup>.

Queremos referir que nuestro estudio se ha realizado a los seis meses de la administración de la tercera dosis de la vacuna, a diferencia de la mayoría de los estudios que efectúan el control de anticuerpos al mes de haber inyectado dicha dosis. A pesar de que durante este período de tiempo se produce un descenso en el nivel de anticuerpos de los alumnos, los resultados obtenidos por nosotros, se asemejan bastante a los de estos autores.

Si hacemos una revisión de los resultados obtenidos con otras vacunas incluidas en el calendario vacunal, como son las integrantes de la triple vírica (parotiditis, rubéola y sarampión), vemos que los valores obtenidos oscilan entre el 93% y 96% para el sarampión, 99% y 100% para la rubeola y 97% y 99% para la parotiditis<sup>12</sup>, siendo los mismos considerados válidos para que estas vacunas

formen parte de la rutina de inmunización en la infancia. Valorando los datos expuestos anteriormente observamos que la tasa de seroprotección obtenida en nuestro trabajo está entre las más elevadas, lo que nos conduce a estimar, que la vacuna recombinante contra el VHB tiene un alto poder inmunogénico y por ello debe formar parte, tal como sucede actualmente, del programa de vacunación sistemática en la infancia o adolescencia<sup>18,19</sup>.

Coincidimos con otros autores<sup>3,20</sup> al considerar la obesidad como un factor predictor de baja respuesta a la vacuna. En nuestro estudio hemos encontrado una relación inversa estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), entre el nivel de anti-Hbs postvacunal y el peso y el índice de Quetelet de los escolares estudiados.

Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre los dos sexos al comparar los niveles de anti-HBs alcanzados tras la vacunación. Una revisión de la literatura sobre este aspecto ofrece datos a veces contradictorios<sup>21</sup>. Algunos autores<sup>22-24</sup> han descrito mejor respuesta en las mujeres, mientras que otros<sup>25,26</sup> en los varones, sin embargo, la mayoría de estas diferencias no eran estadísticamente significativas.

En el resto de variables estudiadas (talla, tabaco, alcohol, drogas, patología concomitante, medio domiciliario y lote vacunal) no hemos hallado relación de las mismas con el título de anticuerpos.

## AGRADECIMIENTOS

Al Dr Alejandro González Praetorius, médico del Laboratorio del Hospital General de Guadalajara, y al Dr José Antonio Lafuente médico de la Delegación Provincial de Sanidad, por su contribución en el desarrollo de este trabajo. También queremos expresar nuestra gratitud a Carmen Llorente Mateo, por su colaboración inestimable en la transcripción de los datos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Salleras LI, Bruguera M, Vidal J, Batalla J, Taberner JL, Navas E, et al. Prevalence of hepatitis B. Markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 640-645.
2. Mc Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603.
3. Simó J, Fernández P, Gaztambide M, Peña M, Dosda MD, Martí C y Bellot A. Cobertura e inmunorrespuesta a la vacunación sistemática antihepatitis B en preadolescentes de la ciudad de Elche. *Aten Primaria* 1995; 15: 220-224.
4. Aandrè Fe, Safry A. Summary of clinical findings on Engerix-B, a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. *Postgrad Med J* 1987; 63 Supl 2: 169-178.
5. Sheirmann N, Gesemann M, Maurer C, Just M, Berger R. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990; 8 supl: 44-45.
6. Blumberg BS. International conference on prospects for eradication of hepatitis B virus. *Vaccine* 1990; 8 supl: 44-45.
7. Salmerón F, Echevarría JM. Vacunación y marcadores de infección por el virus de la hepatitis B. *Rev San Hig Pub* 1990; 64: 141-150.
8. Carrillo S, Moreno C, Ardanaz E y Elizalde L. Evaluación de la cobertura del programa de vacunación contra la hepatitis B en población escolar. Navarra 1992-1993. *Aten Primaria* 1995; 15: 148-154.
9. Gimeno A, Jiménez R, Ferrer JL, Zarallo T, Mangas JM. Organización del programa de vacunación universal frente a hepatitis B en escolares y cobertura del primer año de vacunación en Extremadura. *Rev San Hig Pub* 1994; 68: 549-558.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Elaboración de Indicadores propuestos para el seguimiento del Progreso hacia la Salud para todos en la Región Europea. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1992.
11. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Segunda evaluación en España del Programa Regional Europeo Salud para todos. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1993.
12. Lasheras ML, Gil A, Vizcaíno MJ, Rey J y Martín D. Vacunación contra la hepatitis B en niños y adolescentes. *Aten Primaria* 1993; 6: 286-291.
13. Plaitano S, Saggiocca L, Mele A et al. Hepatitis B mass immunization of adolescents: a pilot study in a community. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 307-310.
14. Simó J, Gaztambide M, Fernández P, Peña M. Hepatitis B vaccine immunorresponsiveness in adolescents: a revaccination proposal after primary vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 103-6.
15. De Juanes JR, Pla A, Aranda D et al. Campaña de vacunación frente al virus B de la hepatitis en aula-taller de compensatoria. VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Higiene y Medicina y Medicina Preventiva Hospitalaria. Mérida: 1991; 50.
16. Campins Martí M, Armadans Gil L, Bermejo Fraile B et al. Inmunogenicidad de la vacuna recombinante de hepatitis B. Estudio en personal sanitario. *Rev Esp Microbiol Clin* 1991; 6: 381-384.
17. Goilav C, Prinsen H, Piot P. Protective efficacy of a recombinant DNA vaccine against hepatitis B in male homosexuals: results at 36 months. *Vaccine* 1990; 8 (supl): 50-52.
18. Dobson S, Scheifele D, Bell A. Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995; 274 (15): 1209-13.
19. Hallauer J. VHPB: summary of strategies and recommendations. *Viral Hepatitis Prevention Board. Vaccine* 1995; 13 (Suppl 1): 61-3.
20. Weber DJ, Rutala WA, Samsa GP et al. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985; 254: 3187-9.
21. Morales JM, Jaqueti J, Viña C. Revisión metaanalítica de la respuesta por sexo a la vacunación contra la hepatitis B en personal sanitario. *Aten Primaria* 1993; 12: 99-101.
22. Fang JWS, Lai CL, Chung HT et al. Female children respond to recombinant hepatitis B

- vaccine with a higher titre than male. *J Trop Pediatr* 1994; 40: 104-7.
23. Mintai Z, Kezthou L, Lieming D, Smego RA Jr. Duration and efficacy of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk chinese adolescent. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 165-7.
  24. Cumberland NS, Sloss JM, Green AD, Master-ton RG, Sims MM. Immunisation of armed ser-vice medical personnel against hepatitis B infection. *J R Army Med Corps* 1995; 141(2): 78-81.
  25. Vandervelde EM, Mortimer PP. New hepatitis vaccines. *BMJ* 1985; 290: 787.
  26. Peard PJ, Saeed AA, Hewitt WG et al. Low im-mune responses to hepatitis B vaccination among healthy subjects. *Lancet* 1985; 1: 1152.