

Títulos de anti-HBs tras un programa de vacunación en niños y adolescentes: ¿revacunar?

L.A. García Llop^a, A. Asensi Alcoverro^a, P. Coll Más^a,
M.ªA. Ramada Benedito^b y C. Grafiá Juan^a

^aCentro de Salud de Manises. ^bCentro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch. Valencia.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 32-37)

Objetivo

Tras haber pasado 6 años desde el inicio de la campaña de vacunación masiva de la hepatitis B en recién nacidos y adolescentes (12 años), se pretende conocer la eficacia e inmunogenicidad de la misma, la persistencia de los valores de anti-HBs y la necesidad de realizar dosis de recuerdo.

Material y métodos

Se utilizó la vacuna Engerix[®] desde 1993 hasta 1987 (10 µg) y desde entonces la vacuna Recombivax[®] (5 µg). El calendario vacunal fue el estándar de 3 dosis (0, 1 y 6 años). Para realizar el estudio se aprovechó cualquier análisis de sangre para cuantificar el título de anti-HBs, entre octubre de 1998 y mayo de 2000.

Resultados

Se obtuvieron 382 casos. A los 5 años de la primera dosis, el 96,1% (73/76) tenían anti-HBs y el 75% (57/76) por encima de 10 U/l. A los 6-7 años de la vacunación, en el 94,1% (32/34) de los niños se detectaba anti-HBs y en el 70,6% (24/34) de éstos por encima de 10 U/l. Sólo en 5 niños fue negativo el anticuerpo.

Conclusiones

En este estudio se ha encontrado un alto porcentaje de niños con buenos valores de anti-HBs, tras 6-7 años de la vacunación. La bibliografía reciente demuestra que, dada la memoria inmunológica que produce la vacuna, no es necesaria la revacunación. También debe olvidarse el denominado nivel protector de anti-HBs (≥ 10 U/l), sólo válido cuando se aplica inmunidad pasiva con inmunoglobulinas.

Palabras clave:

Vacuna de la hepatitis B. Antígeno. Dosis. Calendario. Inmunización. Recién nacido. Adolescente. Memoria inmunológica.

ANTI-HEPATITIS B VIRUS SURFACE ANTIGEN TITERS AFTER A VACCINATION PROGRAM IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. SHOULD A BOOSTER DOSE BE GIVEN?

Objectives

To determine the efficacy and immunogenicity achieved 6 years after the start of a massive vaccination campaign against hepatitis B in newborn infants and adolescents (12 years). The persistence of anti-hepatitis B virus surface antigen (HBs) levels and the need for a booster dose were also assessed.

Material and methods

From 1993 to 1997 the Engerix[®] vaccine (10 µg) was used and since then the Recombivax[®] vaccine (5 µg). The vaccination schedule was the standard of three doses (0, 1, 6). Blood analyses were used for determination of anti-HBs between October of 1998 and May of 2000.

Results

We studied 382 cases. Five years after the first dose, 96.1% (73/76) had anti-HBs and in 75% (57/76) levels were above 10 UI/l. Six to seven years after vaccination anti-HBs were detected in 94.1% (32/34) of the children and in 70.6% (24/34) of these, levels were above 10 UI/l.

Conclusions

A high percentage of children were found to have good levels of anti-HBs 6-7 years after vaccination. Recent studies show that booster doses are not required because of the immunologic memory that produces the vaccine. The anti-HB protective level (≥ 10 UI/l) should not be taken into consideration because this level is only valid when passive immunity with immunoglobulins is applied.

Key words:

Hepatitis B vaccine. Antigen. Dose. Schedule. Immunization. Adolescent. Immunologic memory.

Correspondencia: Dr. L.A. García Llop.
San Jacinto, 27-28. 46008 Valencia.
Correo electrónico: lugallo@retemail.es

Recibido en febrero de 2000.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas de la hepatitis B proporcionan una protección muy eficaz frente a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB)^{1,2}. Las vacunas disponibles en España son las obtenidas por recombinación genética. Existen comercialmente dos tipos de vacunas y ambas contienen antígeno de superficie del VHB (HBsAg) obtenido y purificado por tecnología de ADN recombinante en levaduras *Saccharomyces cerevisiae* en las que se inserta el gen responsable de la síntesis del HBsAg³. Contienen como coadyuvante hidróxido de aluminio y como conservante tiomersal, aunque en los últimos tiempos se ha cuestionado su inocuidad⁴. Se ha demostrado la intercambiabilidad entre ellas⁵.

En la Comunidad Valenciana se introdujo la vacunación frente a la hepatitis B en adolescentes (12 años de edad) en julio de 1992, basado en que el estudio epidemiológico de 1991 demostraba que la prevalencia de anti-HBc (anticuerpo frente al *core* del VHB) estaba por debajo del 2% desde el nacimiento hasta la adolescencia (0,9% a los 2-3 años y 1,8% a los 12-14 años), ascendiendo de forma brusca en el grupo de edad de 20-30 años hasta el 9,7%. La prevalencia de HBsAg era de 0,67% entre los 12-14 años y de 1,65% en el grupo de edad de 20-30 años.

Desde la introducción de esta vacuna se ha reducido el número de casos declarados de hepatitis B (1991, 5,68/10⁵; 1995, 3,14/10⁵); además, en dicho período se constata una variación constante en las edades de presentación, desplazándose la media de edad desde los 31 años en 1991 a los 37 años en 1995.

La vacunación universal de hepatitis B en recién nacidos se introdujo en noviembre de 1993. Anteriormente ya se recomendaba la vacunación de los recién nacidos hijos de madre portadora, por lo que estaba implantada la investigación de marcadores serológicos en la madre. Inicialmente, se utilizó Engerix[®] B (SKB) 10 µg en 3 dosis (0,1 y 6 años) intramuscular. En 1997 se cambió el laboratorio adjudicatario y se utilizó Recombivax[®] (MSD) 5 µg en 3 dosis. Desde 1998, debido a las modificaciones del calendario vacunal, se aplica al nacimiento, a los 2 y 6 meses⁶.

La American Academy of Pediatrics recomienda la vacunación universal de todos los niños como parte del calendario vacunal⁷. En 1999, la Asociación Española de Pediatría (AEP) publica el calendario vacunal recomendado⁸, que coincide con el que se aplica en la actualidad en nuestra comunidad. Finalmente, decir que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación de niños y adolescentes, integrado en el calendario vacunal de cada país, como medio de minimizar o erradicar la hepatitis B en el mundo⁹.

Puesto que ya han pasado 6 años desde el inicio de la vacunación universal en nuestro medio, parece conveniente realizar un estudio sobre su eficacia. Para ello, los

autores se han propuesto estudiar los valores de anti-HBs en nuestros niños y valorar la necesidad de nuevas dosis (*booster*).

MATERIAL Y MÉTODOS

En el trabajo han participado 5 pediatras, cuatro pertenecientes al Centro de Salud de Manises (población de 27.000 habitantes a 6 km de Valencia) y uno del Centro de Salud Ingeniero Joaquín Benlloch en Valencia Capital.

Desde octubre de 1998 hasta mayo de 2000 se ha aprovechado cualquier extracción de sangre de los niños que acuden a la consulta para cuantificar sus valores de anti-HBs, además de los restantes marcadores estándar de hepatitis B (anti-HBc y HBsAg). Las determinaciones se realizaron en el Laboratorio de Especialidades Juan Llorens y Monteolivete de Valencia capital por el método ELISA de Abbott[®].

Se incluyeron en el estudio todos los niños, incluidos aquellos que no estaban vacunados, con el fin de comprobar la prevalencia de anti-HBc y HBsAg en nuestro medio. No se realizaron los tres marcadores en todos los niños.

La informatización de la consulta y de la vacunación en el Centro de Salud de Manises ha permitido recoger la fecha exacta de la vacunación, así como los lotes utilizados. Para la recogida de los datos se utilizó el programa dBase IV y el SPSSWIN 8.0 en el tratamiento estadístico.

RESULTADOS

Se obtuvieron resultados de 382 niños vacunados. De éstos, 295 (77,2%) fueron vacunados de recién nacidos y 44 (11,5%) a los 12 años. En el momento de realizar la determinación del anti-HBs 72 niños tenían 5 años (18,8%); 59 niños, 3 años (15,4%); 51 niños, 4 años (13,3%), 47 niños, 1 año (12,3%) y 41 niños, 13 años (10,7%).

No se encontró ningún caso de HBsAg positivo [intervalo de confianza (IC) 95%: 0-0,72%]. La prevalencia de anti-HBc positivo fue de 1,72% (IC 95%: 0,64-3,72%).

En la tabla 1 se exponen los resultados obtenidos en el valor de anti-HBs según el período de tiempo transcurrido entre el inicio de la vacunación y las determinaciones analíticas. A los 5 años de la primera dosis se detectó anti-HBs en el 96,1% de los niños, siendo un 75% los que superaban el nivel de 10 U/l (57/76). Cuando han pasado 6-7 años desde la primera dosis de la vacuna, 32 de 34 niños tenían anti-HBs y el 70,6% con valores superiores a 10 U/l.

Hasta 4 años después de la vacunación, todos los niños presentaban anti-HBs (54/54). A partir de los 5 años se encuentran 5 niños con anti-HBs negativo, a pesar de que en uno de ellos se demostró una cifra de 424 U/l a los 2 meses de la última dosis.

En la figura 1 un gráfico de barras porcentuales muestra la distribución de los valores de anti-HBs según los años transcurridos desde la primera dosis de la vacuna. Puede observarse que el porcentaje de niños que supera

TABLA 1. Número de niños agrupados según su nivel de anti-HBs y los años transcurridos desde la primera dosis hasta la realización de las determinaciones analíticas

Años desde primera dosis	Anti-HBs en U/I (%)				Número de casos
	0	1-9	10-99	≥ 100	
0	1 (3,6)	6 (21,4)	21 (75)	28	
1	2 (2,4)	22 (26,8)	58 (70,8)	82	
2	6 (13)	25 (54,3)	15 (32,6)	46	
3	12 (19,4)	25 (40,3)	25 (40,3)	62	
4	11 (20,4)	22 (40,7)	21 (38,9)	54	
5	3 (3,9)	16 (21,1)	30 (39,5)	27 (35,5)	76
6	2 (6,5)	8 (25,8)	7 (22,6)	14 (45,2)	31
7				3 (100)	3
<i>Total</i>	5 (1,3)	56 (14,6)	137 (35,9)	184 (48,2)	382

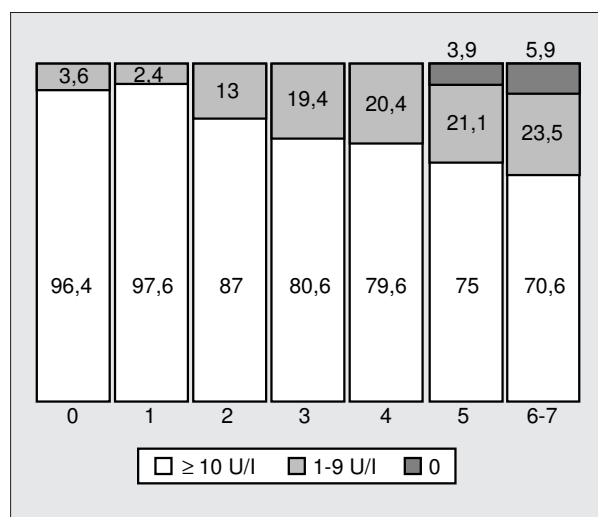


Figura 1. Porcentaje de niños, agrupados por el valor del anti-HBs (U/I), según los años transcurridos tras la primera dosis.

10 U/I de anti-HBs disminuye desde el 96,4% inicial hasta el 70,6% a los 6-7 años de la vacunación.

En figura 2 se expone el diagrama de dispersión de los valores del anti-HBs con relación al tiempo transcurrido desde la primera dosis. Se ofrece la curva de regresión cuadrática que relaciona ambos valores.

DISCUSIÓN

En este estudio se confirma, una vez más, la elevada eficacia de la vacuna recombinante contra la hepatitis B. Es altamente inmunógena puesto que hasta los 4 años de la primera dosis, el 100% de los niños ha creado anti-HBs. A los 6-7 años del inicio de la vacunación, el 70,6% de los niños todavía tenía niveles de anti-HBs superiores a 10 U/I.

Se ha descrito la pérdida del valor de anticuerpos contra el antígeno de superficie con el paso del tiempo y también se han obtenido fórmulas para su cálculo¹⁰, incluso disponibles en Internet (<http://www2.stat.unibo.it/palareti/vaccine.htm>). En la figura 2 se exponen nuestros resultados con la línea de regresión cuadrática que relaciona el valor de anti-HBs y el tiempo desde la primera dosis. En ella se comprueba cómo el nivel de anticuerpo desciende en los primeros 3-4 años, para mantenerse estable posteriormente.

En los países que hace tiempo comenzaron la vacunación universal de hepatitis B se han realizado estudios de eficacia y duración del valor de anticuerpos que se considera que protegen frente a la infección (anti-HBs ≥ 10 U/I). En la tabla 2 aparecen la relación de trabajos realizados en los últimos 10 años en niños. Los resultados oscilan entre el 50% a los 15 años y el 95,8% a los 5 años. La aparente disparidad entre los resultados se debe al grado de riesgo de las poblaciones. En grupos con alta prevalencia de hepatitis B, debido al efecto *booster* de los contactos con el virus, el valor de anticuerpos es mayor que en aquellos donde la circulación del virus es menor^{14,20}. Ello justifica que en nuestro estudio se obtengan a los 6-7 años unas cifras inferiores a las encontradas por otros autores, porque nuestro medio es de una endemidad baja.

Se ha estudiado la eficacia de la vacuna para disminuir la incidencia de hepatitis B. El estudio de Bonanni et al²¹ en Italia comprueba una disminución del 49% de hepatitis B aguda tras 6 años del inicio de la vacunación sistemática en niños y adolescentes, llegando a afirmar que la hepatitis B puede desaparecer en Italia en pocas décadas. El trabajo de Al-Faleh et al¹⁷ confirma que con la vacunación la prevalencia de portador del VHB desciende de 6,7% a 0,3% en 8 años y la presencia de anti-HBc desde 4,2% hasta 0,46% en el mismo período. En otro estudio doble ciego a 15 años, se encontró HBsAg en el 16,7% de los controles frente al 1,9% de la población vacunada¹¹. Los portadores eran 8,2 y 0,3%, respectivamente. La eficacia protectora de la vacuna en este estudio se establece en el 96%.

Otro trabajo a doble ciego por 9 años, no encontró ningún caso de hepatitis B en vacunados¹⁵. En el estudio de Yuen et al¹², tras 12 años no encuentra ningún niño con hepatitis B, pero 65 de los 318 habían tenido una o varias respuestas de memoria inmunológica al contacto con el VHB. El trabajo de Mintai et al²² comprueba que a los 5 años el 73% de los adolescentes vacunados tenían anticuerpos en valores protectores. Ninguno tuvo anti-HBc, ni se convirtió en portador, ni presentó signos de hepatitis B. También se encontraron episodios de memoria que incrementaban su valor de anti-HBs.

El estudio de Senegal por 12 años demuestra una eficacia protectora de la vacuna del 88% y que la dosis *booster* al comenzar el colegio no modifica esta eficacia²³.

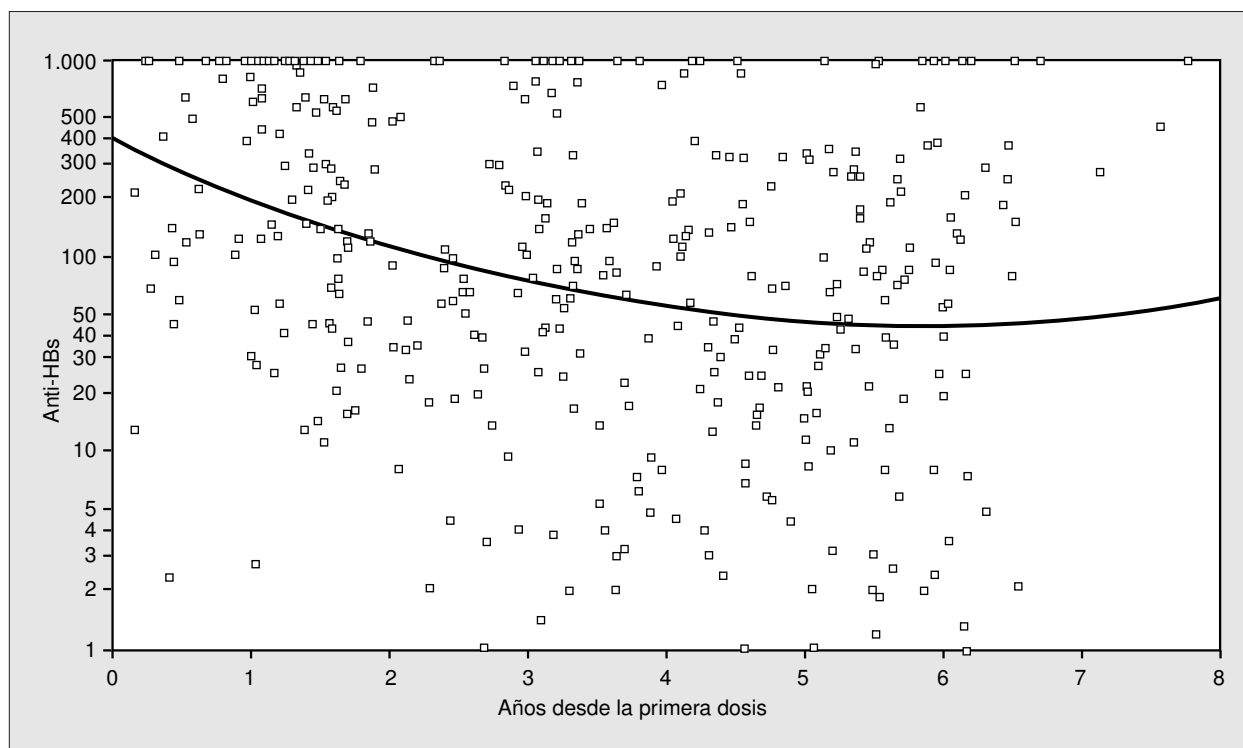


Figura 2. Dispersión de los valores del anti-HBs según el tiempo transcurrido desde la primera dosis. Línea de regresión cuadrática.

En una población adulta, Wainwright et al¹³ comprueban que tras 10 años, el 76% de la población tenía valores de anti-HBs ≥ 10 U/l. Encontraron anti-HBc en 13 personas de 1.630 (10 respondedores y 3 no respondedores); ninguno desarrolló hepatitis B.

También se ha estudiado la eficacia de la vacuna hepatitis B en la prevención de la transmisión maternofetal. En el estudio realizado en nuestro país por Tejedor et al²⁴ sobre 77 recién nacidos, el seguimiento de 56 hijos de madre HBsAg positivo y de 21 de madres de riesgo, demuestran la ausencia en los niños de HBsAg a los 8 meses de vida. El trabajo de Zhang et al²⁵ sigue durante 6 años a 203 hijos de madre HBsAg positivo sin encontrar ningún caso de hepatitis B. En 14 niños desapareció su anti-HBs para reaparecer 1 o 2 años después. En Holanda, Del Canho et al²⁶, siguiendo a 705 hijos de madre HB-Ag positivo, encuentra 1,1% de portadores al año con una eficacia protectora del 92% a los 12 meses (dependiendo de la carga vírica de las madres y no del valor de anti-HBs). A los 5 años, el 85-98% de los niños tenían valores de anticuerpos superiores a 10 U/l.

El programa de vacunación perinatal en Louisiana²⁷ demuestra que la vacuna previene el 74% de las infecciones por VHB, en 426 hijos de madre HBsAg positivo. Y esto a pesar de que sólo el 63% de los niños fue correctamente vacunado. Ding et al²⁸, siguiendo a 98 recién nacidos de riesgo por 9 años, encuentran que el 9,4% de los 74 respondedores primarios desarrollaron anti-HBc y aumenta-

TABLA 2. Estudios realizados en los últimos años sobre la eficacia inmunológica y persistencia de anti-HBs con el paso del tiempo

Autor (referencia)	Porcentaje de niños con anti-HBs ≥ 10 I/ml	Años desde primera dosis	Número de niños	Año del estudio	País
Liao et al ¹¹	50	15	52	1999	China
Yuen et al ¹²	60,4-81,4	12	318	1999	China
Wainwright et al ¹³	76	10	1.630	1997	Alaska
Wu et al ¹⁴	85	10	805	1999	Taiwán
Xu y Zhu ¹⁵	65,3	9	126	1998	China
Tabor et al ¹⁶	67	9	101	1993	Zambia
Al-Faleh et al ¹⁷	65	8	4.087	1999	Arabia Saudí
Lin et al ¹⁸	75	6	2.130	1998	Taiwán
Resti et al ¹⁹	95,8	5	494	1991	Italia

ron su valor de anti-HBs. Ninguno tuvo infección ni se convirtió en portador del VHB.

En todas las campañas de vacunación existe un pequeño porcentaje de niños o adultos que no responden a la vacuna. Además de asociarse a la edad, tabaquismo, masa corporal, etc., se ha comprobado una relación directa con alteraciones en los alelos HLA clase II^{29,30} que modifican la unión y expresión del antígeno por los linfocitos T. El estudio de Hsu et al³¹ sobre la respuesta hu-

moral y celular a la vacuna de la HB encuentran que los individuos *HLA-DRw14-DRw52* no se benefician de ésta. Otro factor que debe tenerse en cuenta es la mutación del virus, con una estructura antigénica que le hace resistente al anti-HBs generado por la vacuna.

Una vez establecida la eficacia de la vacuna, debe plantearse la necesidad de dar una dosis de recuerdo. La respuesta a este *booster* es la elevación de los valores de anti-HBs. Ha sido estudiado en adultos³² y su eficacia sugiere memoria inmunológica. En estudios en recién nacidos, el 90% de los no respondedores hace niveles protectivos con una dosis *booster*³³. El trabajo de Da Villa et al³⁴ encuentra valores eficaces de anticuerpo en el 95,5% de los niños a la semana de la dosis *booster*, cuando antes sus niveles eran negativos. Esto demuestra una sólida memoria inmunológica. En Suecia, Wistrom et al³⁵ vacunan con 2 dosis separadas 4 años. A los 14 días de la segunda dosis (*booster*), el 95% tenía anti-HBs > 100 U/l lo cual indica una buena memoria inmunológica con una sola dosis.

Los estudios de diversos autores indican que no es necesaria la dosis de recuerdo^{14,15,21}. El trabajo de Huang et al³⁶ a lo largo de 10 años detecta memoria inmunológica en el 100% de los niños vacunados, incluso cuando su anti-HBs se negativizó. Según este estudio, el mejor marcador de memoria inmunológica sería la producción de IL-5 por los linfocitos tipo T. En Italia, Da Villa et al³⁷ comprueban en estudios a 5 y 10 años que la desaparición del llamado nivel protector de anti-HBs en algunos niños vacunados no significa la pérdida de la protección contra el VHB. En Hong Kong¹², el seguimiento por 12 años de 318 niños vacunados con varios calendarios vacunales demuestra que la protección frente a la hepatitis B se adquiere igual con 2 o 3 dosis y que el *booster* no es necesario por la memoria inmunológica.

La revisión bibliográfica de West³⁸, del Merck Research Laboratories, apoya la idea de que valores de anti-HBs por debajo de 10 U/l se asocian a un aumento de la susceptibilidad para la hepatitis B. Pero esto sólo es cierto para la inmunización pasiva con inmunoglobulinas. La vacuna induce la síntesis activa de anti-HBs acompañado de memoria inmunológica que mantiene la protección, independientemente del valor del anticuerpo. Los estudios demuestran que el número de linfocitos B capaces de producir anti-HBs no disminuyen, a pesar de que el anticuerpo descienda. El Grupo Europeo de Consenso sobre la Inmunidad de la hepatitis B³⁹ publica en febrero de 2000 que la memoria inmunológica perdura al menos durante 15 años y que los datos publicados no aconsejan la dosis *booster* en individuos inmunocompetentes.

El Comité Asesor de Vacunas de la AEP valora estos mismos argumentos de la memoria inmunológica para la vacuna conjugada contra el *Haemophilus* tipo B⁴⁰.

La campaña de vacunación masiva frente a la hepatitis B en nuestra comunidad ha resultado ser eficaz en cuanto a

la producción de anticuerpos. La bibliografía reciente demuestra que no es válida la cifra "mágica" de 10 U/l para valorar como protector el valor de anti-HBs. La vacuna produce memoria inmunológica y por ello, también debe olvidarse, de momento, de la necesidad de dosis de recuerdo. Harán falta estudios a más largo plazo, 15-25 años para evaluar el impacto que la campaña de vacunación masiva de recién nacidos y adolescentes produce en nuestra comunidad. La experiencia en otros países es bastante esperanzadora.

Un último comentario sobre el calendario de aplicación de la vacuna de hepatitis B. Además del clásico (0,1 y 6 meses), se han visto autores que lo aplican en dos dosis separadas 4 años³⁵ con resultados comparables al calendario estándar. El trabajo de Kohn et al²⁷ sobre recién nacidos de riesgo no encuentran diferencias en la protección otorgada por la vacuna cuando el 35% de los niños fueron incorrectamente vacunados. Un reciente trabajo de Halsey et al⁴¹ comprueban la efectividad de un calendario de tres dosis con intervalos anuales. Si ya se ha abandonado la idea de reiniciar la vacunación cuando se alargan los plazos entre las dosis o falta alguna de ellas, quizá deba plantearse un calendario más simple para esta vacuna.

BIBLIOGRAFÍA

- Margolis HS. Prevention of acute and chronic liver disease through immunization: hepatitis B and beyond. *J Infect Dis* 1993; 168: 9-14.
- Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
- American Academy of Paediatrics. En: Peter G, ed. Red Book: Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas, 24ª ed. 1997; 325-340.
- Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas de la AEP, 1ª ed. 1996; 106-118.
- Committee on Infectious Diseases and Committee on Environmental Health. Thimerosal in Vaccines. An Interim Report to Clinicians Pediatrics 1999; 104: 570-574.
- Piazza M, Abrescia N, Picciotto L, Orlando R, Cerini R, Borgia G et al. Demonstration of the interchangeability of 2 types of recombinant anti-hepatitis B vaccine. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1993; 69: 273-280.
- Generalitat Valenciana. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Salud Infantil, 1998.
- Comité Asesor de Vacunas de la AEP. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 120-126.
- Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B Vaccine. Making progress. EPI Update, 1996; n.º 31.
- Honorati MC, Palareti A, Dolzani P, Busachi CA, Rizzoli R, Facchini A. A mathematical model predicting anti-hepatitis B virus surface antigen (HBs) decay after vaccination against hepatitis B. *Clin Exp Immunol* 1999; 116: 121-126.
- Liao SS, Li RC, Li H, Yang JY, Zeng XJ, Gong J et al. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine: a 15 year follow-up study among Chinese children. *Vaccine* 1999; 17: 2661-2666.

12. Yuen MF, Lim WL, Cheng CC, Lam SK, Lai CL. Twelve-year follow-up of a prospective randomized trial of hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine versus plasma-derived vaccine without booster doses in children. *Hepatology* 1999; 29: 924-927.
13. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, Zanis C, McMahon BJ. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population: results of a 10 year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674-677.
14. Wu JS, Hwang LY, Goodman KJ, Beasley RP. Hepatitis B in high-risk infants: 10 year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319-1325.
15. Xu H, Zhuang G. Evaluation of the effectiveness nine years after primary immunization with local produced plasma-derived hepatitis B vaccine. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Child* 1998; 32: 205-207.
16. Tabor E, Cairns J, Gerety RJ, Bayley AC. Nine-year follow-up study a plasma-derived hepatitis B vaccine in a rural African setting. *J Med Virol* 1993; 40: 204-209.
17. Al-Faleh FZ, Al-Jeffri M, Ramia S, Al-Rashed R, Arif M, Rezeig M et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis b vaccination programme. *J Infect* 1999; 38: 167-170.
18. Lin Db, Wang HM, Lee YL, Ling UP, Changlai SP, Chen CJ. Immune status in preschool children born after mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. *Vaccine* 1998; 16: 1683-1687.
19. Resti M, Azzari C, Rossi ME, Adami Lami C, Tucci F, Vierucci A. Five-year follow-up of vaccination against hepatitis B virus in newborns vaccinated with a reduced number of doses. *Vaccine* 1991; 9: 15-18.
20. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increases in levels of antibody to hepatitis B surface antigen in an immunized population. *Clin Infect Dis* 1988; 26: 933-937.
21. 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 J* 1999; 18: 677-682.
22. Mintai Z, Kezhou L, Lieming D, Smego RA Jr. Duration of immune response to hepatitis B vaccine in high-risk Chinese adolescents. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 165-167.
23. Coursaget P, Leboulloux D, Soumare M, le Cann P, Yvonnet B, Chiron JP et al. Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of Senegalese infants. *J Hepatol* 1994; 21: 250-254.
24. Tejedor Torres JC, Reyes Pecharroman S, Pérez Rivilla A, Sayalero Martín M, Aybar García R, Sánchez de León L et al. Eficacia a largo plazo de la vacuna recombinante de hepatitis B en recién nacidos. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 243-247.
25. Zhang X, Xing Y, Shen L. Follow-up on hepatitis B immunized neonates born to HBsAg positive mothers. *Chung Hua Yu Fang I Hsueh Tsa Chih* 1998; 32: 97-99.
26. Del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624-1630.
27. Kohn MA, Farley TA, Scott C. The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mother: lessons from the Louisiana Perinatal Hepatitis B Immunization Program. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 535-540.
28. Ding L, Zhang M, Wang Y, Zhou S, Kong W, Smego RA Jr. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 475-479.
29. Caillat-Zucman S, Gimenez JJ, Wambergue F, Albouze G, Lebkiri B, Naret C et al. Distinct HLA class II alleles determine antibody response to vaccination with hepatitis B surface antigen. *Kidney Int* 1998; 53: 1626-1630.
30. Mineta M, Tanimura M, Tana T, Yssel H, Kashiwagi S, Sasazuki T. Contribution of HLA class I and class II alleles to the regulation of antibody production to hepatitis B surface antigen in humans. *Int Immunol* 1996; 8: 525-531.
31. Hsu HY, Chang MH, Hsieh RP, Ni YH, Chi WK. Humoral and cellular immune responses to hepatitis B vaccination in hepatitis B surface antigen-carrier children who cleared serum-hepatitis B surface antigen. *Hepatology* 1996; 24: 1355-1360.
32. Barash C, Conn MI, DiMarino AJ, Marzano J, Allen ML. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1481-1483.
33. Shokri F, Amani A. High rate of seroconversion following administration of a single supplementary dose of recombinant hepatitis B vaccine in Iranian healthy nonresponder. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1997; 185: 231-235.
34. Da Villa G, Peluso F, Picciotto L, Bencivenga M, Elia S, Pellicia MG. Persistence of anti-HBs in children vaccinated against viral hepatitis B in the first year of life: follow-up at 5 years. *Vaccine* 1996; 14: 1503-1505.
35. Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S, Settergren B, Tarnvik A. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with on single dose. *Vaccine* 1999; 17: 2162-2165.
36. Huang LM, Chiang BL, Lee PI, Chi WK, Chang MH. Long-term response to hepatitis B vaccination and response to booster in children born to mothers with hepatitis B e antigen. *Hepatology* 1999; 29: 954-959.
37. Da Villa G, Pellicia MG, Peluso F, Ricciardi E, Sepe A. Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine. *Res Virol* 1997; 148: 109-114.
38. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-1027.
39. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000 12; 355: 561-565.
40. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. El Título de anticuerpos, la memoria inmunológica y la eficacia protectora de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b. *An Esp Pediatr* 1999; 50: 341-345.
41. Halsey NA, Moulton LH, O'Donovan JC, Walcher JR, Thoms ML, Margolis HS et al. Hepatitis B vaccine administered to children and adolescents at yearly intervals. *Pediatrics* 1999; 103: 1243-1247.