

TRABAJOS ORIGINALES

Estudio comparativo del efecto protector de dos esquemas de inmunización con una vacuna recombinante contra la Hepatitis B en estudiantes del área de ciencias de la salud susceptibles

Marocho L^{1,2}, Vildózola H.¹, Valencia E.¹, Romero G.¹, Huamán A.¹, Solano L.¹, Chumpitaz J.¹, Medina J.^{1,2}, Pareja E.¹

1. Instituto de Medicina Tropical "Daniel A. Carrión" – Facultad de Medicina – UNMSM.
2. Instituto Especializado de Salud del Niño

RESUMEN:

Objetivo: Demostrar que el efecto protector contra la Hepatitis B en estudiantes menores de 30 años del área de Ciencias de la Salud susceptibles es similar luego de completar los dos esquemas de vacunación (acortado y convencional) en menor tiempo y con menos dosis.

Hipotesis: Los 3 esquemas de dosificación en la vacuna contra la hepatitis B generan anticuerpos por encima de 10 ug/100 ml generando igual efecto de protección.

Diseño: Analítico, experimental, longitudinal, prospectivo y de cohortes concurrentes.

Material y Métodos: Un total de 100 alumnos de ambos sexos de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina de la UNMSM susceptibles fueron enrolados, quedaron para el análisis final, 89 alumnos tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión de acuerdo al objetivo de estudio. Se administró la vacuna a la dosis de 20 ug del antígeno de superficie en 1 mL, en tres esquemas de dosificación; 0, 1, 6 meses, 0,1,2 meses y 0,1 meses y se tomaron muestras de sangre antes y a 1,2, 6 y 7 meses de la primera dosis de vacuna para determinación de anti.HBs. Se definió como seroprotección un valor $> 0 = a$ 10 mUI/mL de anti-HBs.

Resultados: en base a los 89 alumnos menores de 30 años, cuya edad promedio fue 23.5 años, siendo el 51.7% (46) del sexo masculino y 48.3% (43) sexo femenino. A los 30 días de la primera dosis el 12.4% alcanzó protección, a los 30 días posterior a la segunda dosis el 98.8% y a los 180 días el 100% de protección. Después de la segunda dosis los tres grupos alcanzaron títulos protectores, y al final del estudio los niveles promedios de anticuerpos estuvieron entre 532.7 mUI/mL y 1237.2 mUI/mL

Conclusiones: En el presente estudio se logró alcanzar hasta los 7 meses después de la primera dosis, igual efecto protector contra la Hepatitis B mediante la administración de la vacuna con tres esquemas de vacunación diferentes: esquema convencional de tres dosis (0,1,6 meses), esquema acortado de dos dosis(0,1 mes) y esquema acortado de tres dosis(0,1,2 meses). Se plantea la posibilidad de un esquema con dos dosis en personas menores de 30 años, el cual tendría un mayor índice de cumplimiento y un menor costo e igual beneficio protector.

PALABRAS CLAVES: Hepatitis B, esquema de vacunación, dos dosis, efecto seroprotección.

ABSTRACT:

Objective: To prove the protector effect of vaccine against hepatitis B in susceptible health sciences students, younger than 30 years old with three schedule of vaccination, two of them are three conventional doses and another one with two doses.

Hypothesis: Three schedules of vaccination against hepatitis B produce antibody response over 10 IU/ml

Design: This is a analytical, experimental, longitudinal, prospective and concurrents cohort study.

Subjects and Methods: Overall of 100 susceptible medical technology students both sexes from Medicine Faculty of San Marcos University were enlisted; final analysis were done with 89 students. Vaccine doses administered was a HBsAg 20 ug/mL in three schedules: : 0,1 and 6 months, 0,1 and 2 months and 0,1 month and were taken blood samples before and 1,2,6, and 7 months after first doses of vaccine in order to determine anti HBs levels.

Results: Final analysis was done in 89 students with 23.5 years old on average; 51.6% were males and 48.3% females. Thirty days after first doses 12.4% of vaccinated were protected, 98.8% after second doses and 100% at 180 days after first doses: Serum antibody levels at the end of study were between 532.7 mIU/mL and 1237.2 mIU/ml

Conclusions: The results of our study indicate that seven months after first doses of hepatitis B vaccine has a similar seroprotection levels of anti HBs with any of three schedule used. This results suggest that we could be to recommend a two doses schedule for persons younger than 30 years old.

KEY WORDS: Hepatitis B, schedule vaccination, two doses, seroprotection,

INTRODUCCIÓN:

La hepatitis B es hoy la principal causa de enfermedad hepática en el mundo, estimándose que hay 2,000 millones de personas con evidencia de infección previa y 350 millones de portadores del HBsAg y un millón de muertes al año debido a cirrosis y cáncer hepatocelular(1,2).

El Perú, con una población aproximada de 28 millones de habitantes tiene una prevalencia promedio de portadores del HBsAg de 1 – 2 %(3), sin embargo en su variada geografía, hay zonas hiperendémicas como sucede en la región de la selva alta que incluye a 10 departamentos y áreas rurales de la selva baja; las cifras difieren encontrándose un 23% en las zonas endémicas selváticas y 6% en las no endémicas(4,5,6). En la costa la prevalencia fluctúa entre 1-3.5%(3, 4, 7) En la sierra la prevalencia es baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes como Abancay y Huanta (8)

Dentro de los grupos de riesgo para hepatitis B se encuentran los trabajadores de salud, los cuales presentan en general una prevalencia de infección y de portadores de HBsAg superior al de la población general, especialmente en las áreas de endemicidad baja o intermedia como se demuestra en varios estudios en el país(9,10)

Los accidentes biológicos también son fuente potencial de riesgo de enfermedades serias entre los trabajadores de la salud, habiéndose documentado casos de hepatitis B, hepatitis C e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) luego de un accidente biológico.(11). La infección por el virus de hepatitis B (VHB) está bien reconocido como riesgo ocupacional para los trabajadores de salud (12). El riesgo de infección por el VHB está principalmente relacionado al grado del contacto con sangre en el lugar de trabajo y también al status del antígeno e (HBeAg) de la persona contagiante. En estudios de personal de salud quienes sufrieron lesiones por agujas contaminadas con sangre conteniendo el VHB, el riesgo de desarrollar hepatitis clínica si la sangre es HBsAg positivo y HBeAg positivo A fue de 22% a 31%; el riesgo de desarrollar evidencia serológica de infección por el VHB fue 37%-62%. Por comparación el riesgo de desarrollar hepatitis clínica de agujas contaminadas con sangre HBsAg-positivo y HBeAg-negativo fue 1% a 6%, y el riesgo de desarrollar evidencia serológica de infección por el VHB 23% a 37%(13). A este riesgo también están expuestos los estudiantes de medicina, que al igual que los alumnos de Tecnología Médica entran en contacto con pacientes durante las tomas de muestras, procesan muestras biológicas en el laboratorio, manejan elementos punzo cortantes en las extracciones de muestras o que realizan un uso inadecuado de estos a veces por inexperiencia, exceso de confianza o descuido.

Los portadores crónicos del virus son el principal reservorio de la enfermedad. Se estima que el 25% de los portadores evolucionan hacia una cirrosis y alrededor del 0,5% al 1% al cáncer hepatocelular primario(14). Este riesgo es más alto si el portador crónico es HBeAg-positivo(15) La posibilidad de ser portador de hepatitis B varía en relación inversa con la edad de la adquisición de la infección. Cuando la infección se contrae en la infancia, en el momento del parto por una madre HBsAg+, y sobre todo si es HBeAg+, la probabilidad de que el niño se transforme en portador es del 70% al 90% (16). En cambio, si la infección es en un adulto, solo del 5% al 10% evoluciona a la condición de portador crónico (17)

Actualmente, las vacunas disponibles contra hepatitis B son extremadamente seguras y tienen una eficacia de más de 90%. En 1996 el Ministerio de Salud del Perú inició una campaña de vacunación contra hepatitis B en niños de 0 a 1 año en áreas hiperendémicas; de acuerdo a esto los niños actualmente mayores de 10 años y los adultos están desprotegidos en casi todo el país; adicionalmente es conocido que la variable independiente más importante que condiciona una respuesta favorable a la vacuna es la edad; es decir los menores de 30 años tienen una tasa de seroconversión y seroprotección mejor que las personas mayores (18). También es importante resaltar un problema práctico observado en todo el mundo con el esquema de vacunación estándar de 0,1 y 6 meses y el esquema acortado de 0,1,2 y un refuerzo a los 12 meses, recomendado por los fabricantes de la vacuna; en ambos esquemas y por diferentes razones un importante porcentaje de vacunados no se aplica la 3ª dosis en el primer caso y el refuerzo a los 12 meses en el segundo, por lo que siempre queda la duda de si con la aplicación de los esquemas incompletos se ha podido alcanzar algún grado de protección; por otra parte algunos reportes recientes en la literatura, utilizando un esquema de dos dosis para la vacuna de hepatitis B, han mostrado respuestas favorables, especialmente en personas jóvenes.

La OMS ha recomendado la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B a personas susceptibles de cualquier edad, con el fin de erradicar esta enfermedad en el mediano plazo.

El propósito de este estudio es por lo tanto por un lado comprobar si con el esquema de dos dosis (0,1 mes) podemos obtener resultados comparables de seroprotección al esquema estándar de 3 dosis, y al acortado de tres dosis y por otra en caso afirmativo este nuevo esquema significaría un importante ahorro económico, y un mejor cumplimiento de la vacunación primaria

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño: experimental, ensayo controlado, abierto, no pareado, con asignación aleatoria de grupo.

El presente trabajo plantea dos esquemas acortados de aplicación de la vacuna, uno de ellos con dos dosis (0 y 1 mes) y el segundo con tres dosis pero en un período de tiempo de 2 meses (0,1 y 2), así también se incluye como control al esquema convencional de 3 dosis (0,1,6 meses) para luego comparar los resultados posterior a los controles de titulación de anticuerpos.

Población bajo estudio: todos los alumnos (N =89) del último año de (internado) de la EAP de Tecnología Médica de la Facultad de Medicina de San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, de ambos sexos y menores de 30 años y susceptibles a la infección, los cuales conformaron tres subgrupos de receptores de la vacuna en esquemas diferentes de administración: convencional con tres dosis, acortado con tres dosis y acortado con dos dosis.

Criterios de exclusión: antecedentes de vacunación contra Hepatitis B y ser positivo a alguno de los dos marcadores: antígeno de superficie del virus de hepatitis B (HBsAg) o anti Core Total (anti-HBc IgG)

Criterio de Inclusión: cada alumno que no haya recibido vacunación para la hepatitis B y que no haya hecho la enfermedad y que quiera ser participe como unidad experimental.

Etapas del estudio: se procedió a informar a los alumnos sobre los esquemas de inmunizaciones a emplear contra Hepatitis B, y se les hizo llegar un formato de consentimiento (Declaración de Helsinki) para ser incluido dentro del proyecto de investigación.

Una vez aceptada su participación, se procedió a tomar una muestra de sangre basal a la cual se le estudiaron dos marcadores de hepatitis B: antígeno de superficie y anti core total, mediante el método de ELISA, obtenidos los resultados se excluyeron del estudio aquellos que tuvieron alguno de los dos marcadores positivos.

Se procedió a formar los grupos para ser sometidos a los esquemas de inmunización: esquema convencional (0,1 y 6 meses), esquema acortado (0,1 y 2 meses) y esquema acortado con dos dosis (0 y 1 mes) procediendo aplicar la primera dosis de vacuna recombinante REVAC B conteniendo 20 ug de HBsAg en 1 mL, elaborada en los laboratorios Serum Institute del Centro de Genética y Biotecnología de la India, administrada por vía intramuscular en la región deltoidea. Cada uno de ellos quedó registrado en un padrón en el cual se hizo el seguimiento y evaluación de los participantes.

Los grupos fueron citados a los 30 días de la primera aplicación para realizarles una toma de muestra de sangre y aplicar la segunda dosis. Se volvió a citar 30 días después, a todos los participantes para un nuevo control de anticuerpos contra el antígeno de superficie y al grupo del esquema acortado (0,1 y 2) para la aplicación de la última dosis. El grupo del esquema convencional fue citado al 5to mes de la segunda dosis para realizarles también una toma de muestra de sangre y aplicarles la tercera y última dosis. Un mes después a todos los participantes se les toma la última muestra de sangre para el control final del nivel de anticuerpos contra el antígeno de superficie.

Se realizaron en total cuatro titulaciones de anticuerpos contra el antígeno de superficie por el método de ELISA, a cada participante a partir de la primera dosis: al 1º, 2do, 6to y 7mo mes. Así también al 2do mes se determina el antígeno de superficie a todos los participantes de los tres grupos para encontrar posible infección reciente.

Cada participante que concluyó con las dosis aplicadas y controles se le entregó una constancia de estar vacunado, así como los resultados de la titulación de anticuerpos.

RESULTADOS:

De los 100 alumnos que iniciaron el estudio, se excluyeron 11 para el análisis final por que no cumplieron con las citas de control para el dosaje de anticuerpos y recibir su correspondiente dosis de vacuna, quedando para el análisis final un total de 89 alumnos que recibieron las dosis establecidas para el estudio y fueron sometidos a controles para titulación de anticuerpos contra el antígeno de superficie, distribuidos en el grupo 1(0,1, 6 meses) con 32 alumnos; el grupo 2 (0,1 mes) con 26 alumnos y el grupo 3(0,1,2 meses) con 31 alumnos

La edad de los 89 participantes osciló entre 19 y 30 años con un promedio de 23.5 años, de los cuales 51.7% (46) eran del sexo masculino y 48.3% (43) del sexo femenino. La distribución por edad y sexo en cada uno de los grupos se presentan en la tabla 1.

**Tabla N° 1
DISTRIBUCION DE LOS INDIVIDUOS SEGÚN
GRUPO EXPERIMENTAL POR EDAD PROMEDIO Y
SEXO**

Grupos	Esquema	Número	Edad (*) Promedio (Rango)	Sexo	
				Masculino	Femenino
1	0,1,6	32	23.03 (19-28)	13	19
2	0,1,2	31	22.71 (19-30)	18	13
3	0,1	26	24.19 (13-30)	16	11

* No existe diferencia de edades entre grupos (significancia 0.118)

A los 30 días (1 mes) de la primera dosis el 12.4% del total de participantes presentaron títulos protectores entre 10 y 136 mUI/ml, correspondiendo al grupo 1, 9.8% (23-130 mUI/mL); al grupo 2, 11.6% (120-136 mUI/mL) y al grupo 3, 16.13% (21-55 mUI/mL) (tablas 2 y 3 y figura 2)

A los 30 días(2 meses) de la segunda dosis 98.8% del total de participantes alcanzó seroprotección, siendo el menor título de 17 mUI/ml y el mayor de 1,350 mUI/ml.(tablas 2 y 3)

Para el caso, estamos interesados en demostrar objetivamente la probable relación o independencia que pudieran tener las variables en estudio, a través del estadístico de prueba chi-cuadrado a un nivel de significancia del 5% bajo la hipótesis nula:

**Tabla N° 2
TASAS DE SEROPROTECCION POR GRUPOS SEGÚN TIEMPO**

GRUPO	SEROPROTECCION			
	1 mes	2 meses	6 meses	7 meses
1 0,1,6 meses	9.38%	96.88%	100%	100%
2 0,1 meses	11.54%	100%	100%	100%
3 0,1,2 meses	16.13	100%	100%	100%

Prueba Estadística Chi – Cuadrado, con 6 g.l (P< 0,05)

H0: El esquema de vacunación en sus tres niveles no guarda relación con el efecto protector contra la hepatitis B.

H1: El esquema de vacunación en sus tres niveles guarda relación o dependencia con el efecto protector contra la hepatitis B.

Después de la d^ocima se concluye que a un nivel de significancia del 5%, el esquema de vacunación en sus tres niveles no guarda relación o cierta dependencia en la protección del alumno para la Hepatitis B, a un nivel de confianza de 95%. Es decir el P=0,08 de la prueba es mayor que P=0,05, en otras palabras se acepta la Hipótesis nula.

A los 180 días (6 meses) de la segunda aplicación el 100% estaba seroprotegido. Con niveles promedio de anticuerpos de 1,237.2 mUI/mL (380-1577) para el grupo I; 532.7 mUI/mL(90-1400) para el grupo II y 858.1(90-1320) para el grupo III (tabla 3 y figuras 1 y 2)

Tabla N° 3
NIVEL DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS EN EL TIEMPO

GRUPO	PROMEDIO DE ANTICUERPOS (mU/ml) (RANGO)			
	1 mes	2 meses	6 meses	7 meses
0,1,6 meses	59.7	83.8	315.1	1237.2
	(23 - 130)	(17 - 308)	(99 - 1026)	(380 - 1577)
0,1 mes	127.3	325.6	446.9	532.7
	(120 - 136)	(50 - 1350)	(70 - 1370)	(90 - 1400)
0,1,2, meses	36.8	115.3	693.2	858.1
	(21 - 55)	(50 - 900)	(70 - 1300)	(90 - 1320)

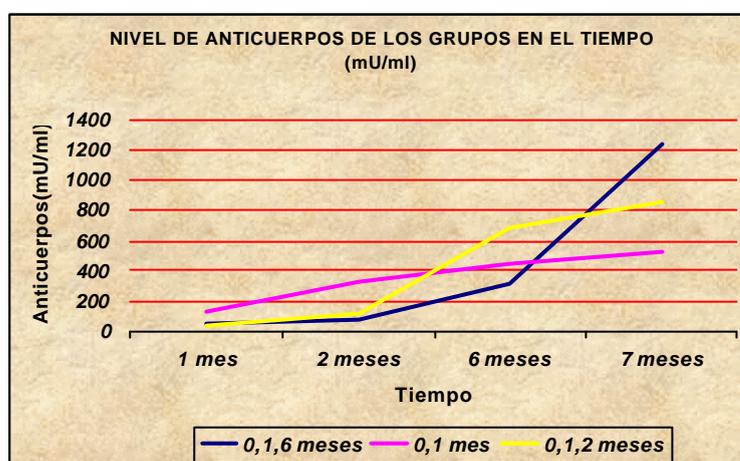
Figura N° 1



Tabla N° 3
NIVEL DE ANTICUERPOS DE LOS GRUPOS EN EL TIEMPO

GRUPO	PROMEDIO DE ANTICUERPOS (mU/ml) (RANGO)			
	1 mes	2 meses	6 meses	7 meses
0,1,6 meses	59.7	83.8	315.1	1237.2
	(23 - 130)	(17 - 308)	(99 - 1026)	(380 - 1577)
0,1 mes	127.3	325.6	446.9	532.7
	(120 - 136)	(50 - 1350)	(70 - 1370)	(90 - 1400)
0,1,2, meses	36.8	115.3	693.2	858.1
	(21 - 55)	(50 - 900)	(70 - 1300)	(90 - 1320)

Figura N° 2



DISCUSIÓN:

La observación frecuente en la práctica clínica de personas, especialmente adultos que no completaban el esquema de vacunación convencional de 3 dosis recomendado por los fabricantes, al no aplicarse la 3ª dosis por diversas razones, o la 4ª dosis en el esquema acortado de 3 dosis, dejaba una duda razonable sobre si se había logrado niveles protectores de anticuerpos en un buen porcentaje de los inmunizados, especialmente adolescentes y adultos jóvenes(19). El presente trabajo intenta dar respuesta a esas interrogantes al comparar un esquema convencional de 3 dosis (0,1,6 meses) con uno acortado de dos dosis(0,1 mes) y otro acortado de 3 dosis (0,1,2 meses) en un grupo de riesgo, perteneciente a trabajadores de salud, en este caso estudiantes del último año de Tecnología Médica.

La tendencia mundial en inmunizaciones es a la simplificación no solo en lo que se refiere a los esquemas de dosificación, sino también a la combinación de varias vacunas en un único recipiente, con lo que se mejora el cumplimiento y se abaratan los costos.

En el presente estudio se obtuvo la seroprotección del 100% de los vacunados con el esquema de dos dosis (0,1 mes) así como con el de tres dosis tanto en el esquema convencional de 0,1,6 meses como con el acortado de 0,1,2 meses. Estos resultados son similares a los obtenidos por diferentes investigadores, con esquemas que indican diversos intervalos entre la 1ª y 2ª dosis (0,2 meses, 0,4 meses, 0,6 y 0,8 meses y 0, 12 meses (20, 21, 22). Por otra parte los niveles promedio de anticuerpos a los 7 meses de la primera dosis fueron satisfactorios en los tres grupos, aunque con cifras mayores en los vacunados con el esquema

de tres dosis, tal como se ha observado en muchos estudios que comparaban esquemas de 2 versus 3 dosis (22,, 23, 24, 25). Es conocido que el pico de concentración de anti-HBs está directamente relacionado a la duración de los anticuerpos mensurables, mientras que la eficacia protectora de la vacuna de hepatitis B contra la enfermedad clínica y la infección persistente está más relacionada al desarrollo de una respuesta protectora de anticuerpos, o sea mayor de 10 mUI/mL, que a la magnitud de la respuesta (26). Por otra parte la concentración pico de anticuerpos no se ha demostrado que sea el determinante de la memoria inmune a largo plazo contra el virus tanto en niños como en adultos (27). Así mismo, la inmunidad dependiente de las células B que se desarrolla después de la inmunización activa, persiste al menos 10 años en áreas endémicas y la concentración de anti-HBs se elevan rápidamente después de un estímulo antigénico (28), como se ha visto en niños chinos, donde la eficacia protectora de una vacuna contra hepatitis B derivada de plasma persistió al menos 12 años a pesar de la caída de los niveles de anticuerpos por debajo del umbral de seroprotección y solo alrededor del 50% de los sujetos tenían títulos de anti-HBs en el suero (29, 30)

Un estudio realizado en Pakistán con un esquema de dos dosis 0,1 mes con dos concentraciones de dosis de 10 y 20 ug en 372 personas entre 15 y 50 años de ambos sexos, 183 en el primer grupo y 189 en el segundo, obtuvieron resultados similares a los obtenidos por nosotros, haciendo la salvedad que los resultados con la dosis de 10 ug fueron superiores al 95% de seroprotección en los menores de 20 años, (31) ; otro estudio en mayores de 40 años comparando 3 dosis de 10 ug con dos dosis de diferentes concentraciones de dosis y con un intervalo de 6 meses entre la primera y segunda dosis, obtuvo en la concentración de 20 ug 82.9% de seroprotección, con un nivel promedio de anticuerpos de 174.2 mUI/l (32), lo que confirma el hecho conocido de que la edad es la variable independiente más importante para una respuesta favorable; en nuestro caso podría explicar la excelente respuesta el hecho de que la edad promedio de los tres grupos fue de 23.5 años y que utilizamos la dosis de 20 ug. Es interesante comentar el hecho que en los estudios que se han realizado utilizando el esquema de dos dosis, el intervalo entre la 1ª y 2ª dosis ha variado entre 1 mes, como el presente estudio y 12 meses, con intervalos intermedios de 2, 4 y 6 meses, y los resultados al final de las investigaciones mostraba tasas de seroprotección similares y concentraciones de anticuerpos en niveles seroprotectores, lo que confirma lo demostrado anteriormente de que los intervalos más largos entre dosis no reducen la concentración final de anticuerpos (26).

El seguimiento que hicimos de los vacunados con las dos dosis fue hasta 6 meses después de completar la vacunación primaria y se puede afirmar que la respuesta inmunogenica fue satisfactoria y de acuerdo a los estudios previos (28-31) esperaríamos que a mas largo plazo, cuando tengan una estimulación ya sea a una nueva dosis o al virus salvaje, estas personas podrían presentar una robusta respuesta anamnesica, como se demostró en un estudio en adolescentes entre 12 y 15 años con un seguimiento hasta de 24 meses, en el que las tasas de seroprotección permanecieron por encima de 94%. (33).

Éstos resultados alentadores, deben ser completados con series mas numerosas de personas vacunadas con el esquema de dos dosis (0,1 mes), que tiene una ventaja clara en la cercanía de las dos dosis lo que garantizaría el cumplimiento de la vacunación en la inmensa mayoría de vacunados y también el ahorro del 30% en el precio de la inmunización lo que en nuestro país es un hecho importante.

Finalmente los resultados del presente estudio solo pueden ser aplicables a sujetos menores de 30 años

CONCLUSIONES:

En el presente estudio se logró alcanzar igual efecto protector contra la Hepatitis B en personas de ambos sexos menores de 30 años, mediante la administración de la vacuna con tres esquemas de vacunación diferentes: esquema convencional (tres dosis), esquema acortado (dos dosis) y esquema acortado (tres dosis)

En el grupo estudiado se alcanza el efecto protector en una proporción considerable de personas vacunadas después de la segunda dosis.

Los dos esquemas acortados, el que corresponde a la administración de dos dosis en un periodo de tiempo de un mes, así como el de tres dosis en dos meses confieren similar protección.

Se plantea la posibilidad de un esquema con dos dosis en personas menores de 30 años, el cual tendría un menor costo e igual beneficio.

AGRADECIMIENTOS:

Al Consejo Superior de Investigación de la UNMSM por la financiación del proyecto de investigación.

Al Dr. Hugo Díaz Lozano Presidente del Directorio de ESKE Group por la donación de la vacuna recombinante REVAC B, elaborada en los laboratorios de Serum Institute de la India por el Centro de Genética y Biotecnología de la India.

A los alumnos de la Escuela Académico Profesional de Tecnología Médica Área de Laboratorio Clínico Promoción 2000 y 2001 por su participación voluntaria en la realización del trabajo.

A la Srta Patricia Abanto por su eficiente apoyo técnico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane, MA, Clement, J, Hu, D. Hepatitis B. in: Jamisn, DT, Mosley, WH, Measham, AR, Bobadilla, J (Eds), Disease Control Priorities in Developing Countries, Oxford University Press, New Cork, 1993, p. 321.
2. Mast, EE, Alter, MJ, Margolis, HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: A global perspective. *Vaccine* 1999; 17: 1730.
3. Vildosola H, Farfan G, Colan E., et al 1990. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población general de costa, sierra y selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev de Gastroenterol Perú* 10:96-100.
4. Méndez M, Arce M, Krüger H y col. (1989). *Prevalencia de marcadores de hepatitis viral en diversos grupos de población del Perú*. *Bol Of Sanit Panam* 106: 127 – 137.
5. Colichón A. Syogren M. Gálvez J. y col. (1988) *Hepatitis B and Delta Hepatitis in inhabitants of the Peruvian. Amazon Basin*. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease* (Ed) Alan R. Lisa Inc. pp. 425-426.
6. Ruiz R, Jaimes A, Guibert J. y col. (1989) *Marcadores serológicos de hepatitis viral en el región amazónica del Perú*. Estudio de una población representativa. *Diagnóstico* 24: 5-9.
7. Vásquez Silvia, Cabezas C, García B y col (1999) *Prevalencia de portadores de HBsAg y anti- HBs en gestantes residentes en áreas de diferente endemicidad de HVB en departamentos del Centro-Sur del Perú*. *Rev. Gastroent Perú* 19: 110-115.
8. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Philipps Y. (1994) Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral A, B y delta en escolares sanos de Huanta (Perú). *Rev Gastroenterol Perú* 14: 123-124.
9. Ruiz R, Jaimes A, Pineda J y col (1985) *Marcadores serológicos de hepatitis viral en personal hospitalario. Estudio comparativo con una población control*. *Diagnóstico* 16: 142-145.
10. Vildózola H, Colichon A, Bardales F y col. (1989) *Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis B en personal de salud y administrativo en un Hospital General de la Selva del Perú*. *Rev. Gastroent Perú* 9: 77-82.
11. CDC. NIOSH alert: preventing needlestick injuries in health care settings. Cincinnati, OH: Department of Health and Human Services, CDC, 1999; DHSS publication no. (NIOSH)2000-108.
12. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health-care worker. In Ellis RW, ed. *Hepatitis B vaccine in clinical practice* New York, NY: Marcel Dekk, 1993:295-307

13. Werner BG, Grady GF. 1982 Accidental hepatitis –B-surface-antigen- positive inoculations: use of e antigen to estimate of infectivity. *Ann Intern Med* ; 97: 367-369
14. Beasley R P, Hwang L-Y, Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas GN, Dienstag SC, Huofnagle SH eds. *Viral hepatitis and liver disease*. New York: Gnene & Stralton 1984: 209-24
15. Yang HI, Lu S-N, Liaw Y-F et al 2002. Hepatitis B e antigen and risk de hapatocellular carcinoma. *N Engl J Med*;347:168-174
16. Centers for Disease Control. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminanting transmission in the United States through universal chillhood vaccination. Recomendations of immunization Practices Advisory Committee (ACIP) *MMWR* 1991;40(RR-13):1-25
17. Tassopoulos NC, Papaevangelou GJ, Sjogren MH et al 1987. Natural history of acute hepatitis B surface antigen-positive hepatitis in Greek adults *Gastroenterology*; 92:1844-1850
18. Bock HL, Kruppenbacher JP, Sanger R, et al 1996. Immunogenecity of a recombinant hepatitis B vaccine in adults. *Arch Intern Med* ; 156: 2226-2231.
19. Wallace LA, Bramley JC, Ahmed S et al 2004. Determinants of universal adolescent hepatitis B vaccine uptake. *Archives of Disease in Childhood* 89: 1041-1042.
20. Van Der Wielen M, Van Damme P, Collard F et al 2000. A two dose schedule for combined hepatitis A and hepatitis B vaccination in children ages one to eleven years. *Pediatr Infect Dis J*, 19: 848-53.
21. González-Griego M, Cinza Z Ortega A et al 1998. Estudio comparativo entre diferentes esquemas de administración de dos dosis con la vacuna cubana antihepatitis B. *Rev Cubana Med Trop* 50(3): 218-20
22. Heron LG, Chant KG and Jalaludin BB 2002 A novel hepatitis B vaccination regimen for adolescents: two doses 12 months apart. *Vaccine*; 20: 3472-3476
23. Gomber S, Sharma R, Ramachandran VG,, Vibha Talwar et al 2000; Immunogenicity of Hepatitis B Vaccine Incorporated into the Expanded Program of Immunization Schedule. *Indian Pediatrics* 37: 411-413.
24. Cassidy WM, Watson B, Ioli VA et al 2001. A randomized trial of alternative two-and three-dose hepatitis B vaccination regimen in adolescent: antibody respoinses, safety, and immunologiv memory. *Pediatrics*;107: 626-631
25. Kurugol Z, Mutlubas F, Ozacar T 2005. A two-dose schedule for combined hepatitis A and B vaccination in children aged 6-15 years. *Vaccine*; 23: 2876-2880
26. Hardler SC. Margolis HS, et al 1992. Hepatitis B immunisation- vaccine – pes. Efficacy, and indications for immunisation. In: Remington JS. Swartz MN. Editors. *Current clinical topies in infectious discases*. Boston: Blackwell Scientific Publications: p. 282-308.
27. Mc Lean AA, Hilleman MR, McAleer WJ, et al 1993. Summary of worldwide experience with HB-Vax ® (B. MSD). *J Infect* 7 (Suppl): 95-104.
28. Liao SS, Li RC, Li H, et al 1999. Long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine among Chinese children: a 12-year follow-up stuy. *World J Gastroenterol* 5(2): 165-6.
29. Liu HB, Meng ZD, Ma JC, et al. A 12-year cohort study on the efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in rural newborns. *World J Gastroenterol* 200; 6: 381-3.

30. Najib ul-Haq^{a,1}, Syed S. Hasnain^b, Muhammad Umar^c, et al 2003. Immunogenicity of 10 and 20 µg hepatitis B vaccine in a two-dose schedule. *Vaccine* 21: 3179-3185.
31. Gellin BG, Greenberg RN, Hart RH et al 1997. Immunogenicity of Two Doses of Yeast Recombinant Hepatitis B Vaccine in Healthy Older Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 175: 1494-7.
32. Levie K, Beran J, Collard F et al 2002. Long term (24 months) follow-up of a hepatitis A and B vaccine, comparing two and three dose schedule in adolescents aged 12-15 years. *Vaccine* 20: 2579-2584.