

ARTICULO DE REVISIÓN

Vacunación contra Hepatitis B: Veinte años Después

Herman Vildoza G.

RESUMEN

Desde 1984 en que se inició la vacunación contra la hepatitis B, primero con una vacuna derivada de plasma y luego una desarrollada por DNA recombinante, han transcurrido más de veinte años y en ese lapso se han producido importantes cambios en diferentes aspectos de esta enfermedad.: se ha reducido efectivamente las tasas de infección aguda y crónica, la tasa de mortalidad por hepatitis fulminante en infantes y la incidencia de carcinoma hepatocelular en aproximadamente 25%; la vacunación en la infancia ha producido adecuada protección hasta 20 años después. Se ha confirmado la aparición de mutantes del gen de superficie de hepatitis B en niños DNA VHB positivo, los que gradualmente se incrementaron de 7,8% antes de la vacunación a 23.1% 15 años después.

A la fecha no hay evidencia que esos virus están alterando los esfuerzos para controlar la hepatitis por virus B a través de los programas de inmunización.

También se ha establecido una buena respuesta inmune en la vacunación de niños prematuros y de bajo peso al nacer, retrasando el inicio de la vacunación entre 7 y 30 días después del nacimiento; también se ha sugerido un riesgo incrementado de no respuesta a la vacuna en personas mayores

Finalmente se ha comprobado que la vacuna contra hepatitis B es una de las más seguras del mundo.

PALABRAS CLAVES: vacunación, hepatitis B, impacto.

SUMMARY

More than 20 years have elapsed since 1984, when vaccination against Hepatitis B began, first with a plasma-derived vaccine and later a recombinant DNA-derived vaccine, and during this period important changes have taken place in several aspects of this disease: the acute and chronic infection rates, the mortality of fulminant Hepatitis B in infants and the incidence of hepatocellular carcinoma have been effectively reduced by approximately 25%. Vaccination during childhood has produced adequate protection for up to 20 years later. The appearance of Hepatitis B surface gene mutants in DNA HBV positive children has been confirmed, gradually increasing from 7.8% before vaccination to 23.1% 15 years later.

To date, there is no evidence that those viruses are disrupting the efforts to control Hepatitis B through immunization programmes. A good immune response through the vaccination of premature infants with low birth weight has been implemented by delaying the start of the vaccination programme to between 7 and 30 days after birth. It has also been proposed that there is an increased risk of non-response to the Hepatitis B vaccine among elderly people.

Finally, it has been proven that the Hepatitis B vaccine is one of the safest vaccines available in the world.

KEY WORDS: Vaccination, Hepatitis B, impact.

Profesor Principal de Medicina UNMSM.

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1980 se desarrolló la primera vacuna contra la hepatitis B a partir del plasma de portadores crónicos del HBsAg y luego en 1984 la vacuna desarrollada con tecnología de DNA recombinante, han pasado más de 20 años; durante ese tiempo se han producido muchos cambios en la estrategia de prevención, la epidemiología de la infección en diferentes partes del mundo y también en la incidencia y prevalencia de la enfermedad y sus secuelas crónicas que va desde la hepatitis crónica al carcinoma hepatocelular pasando por la cirrosis hepática.

La Organización Mundial de la Salud recomendó en 1992 que la vacunación de los niños contra la hepatitis B sea incluida en los programas de inmunización de todos los países(1). A fines del 2004, 168 (87.5%) de 192 países ya habían adoptado la política de vacunación universal de los niños contra la hepatitis B. Sin embargo muchos de ellos, incluyendo algunos donde la endemidad es alta no han introducido la vacunación contra hepatitis B en sus programas nacionales de inmunizaciones; pero además la cobertura de vacunación en muchos de los que la habían introducido fue muy baja(2)

A pesar de los muchos avances que se han logrado en la cobertura de la población susceptible y al cada vez mayor número de países que han incorporado esta vacuna en su esquema de inmunización regular (PAI), las cifras de infectados todavía siguen siendo altas. Así la OMS estima que globalmente alrededor de 2,000 millones de personas han sido infectadas por el virus de hepatitis B, de los cuales más de 350 millones están crónicamente infectados y aproximadamente 1 millón mueren cada año de la infección primaria aguda o de las secuelas crónicas(3,4) y más recientemente se considera que las personas crónicamente infectadas ya son 400 millones(5). Quizás esto se explique porque la mayoría de las nuevas infecciones por el VHB ocurren en infantes y niños pequeños, en los cuales la morbilidad y mortalidad relacionada al VHB no es aparente inmediatamente, ya que es conocido que la hepatitis B aguda sintomática es muy infrecuente entre los infantes y niños pequeños, pero la probabilidad de progresión a infección crónica es más alta en ese grupo de edad(6,7). La infección crónica por el VHB permanece asintomática hasta que la cirrosis y el carcinoma hepatocelular se vuelven clínicamente aparentes, lo que suele ocurrir en la edad adulta

También está claramente establecida la correlación entre la prevalencia del estado de portador del virus de la hepatitis B y la incidencia de carcinoma hepatocelular, la cual es específica y consistente: globalmente el virus de hepatitis B (VHB) es probablemente el agente etiológico para el 75-90% de esos cánceres primarios de hígado(8), se estima que el 75% de los portadores de VHB del mundo viven en Asia, en China continental con 100 millones y la India con 35 millones(9). Por otra parte la cirrosis inducida por el VHB es usualmente precedida por hepatitis crónica activa que puede causar muchos años de morbilidad con muerte entre la 5ª y 8ª década de la vida.

Aunque la enfermedad hepática crónica acontece para una alta proporción de muertes en todo el mundo(10), la enfermedad hepática y su etiología frecuentemente no son reconocidos, especialmente en países menos desarrollados(11)

Otro aspecto importante del uso de la vacuna en estos 20 años, es la consolidación con datos objetivos, de la duración de la inmunidad y de algunos esquemas que parecían inamovibles en su momento y que ahora a la luz de la experiencia acumulada, por lo menos están en debate, a la espera de una respuesta definitiva, como es el caso del uso de vacuna y gamma globulina hiperinmune contra hepatitis B en niños nacidos de madres positivas para el HBeAg, anti-HBe y el HBsAg. Igualmente hay estudios de la duración de la inmunidad no solo en países con alta prevalencia de la infección, sino también en los de baja prevalencia, descubriendo alguna particularidades en estos casos que a su vez generan recomendaciones prácticas para la prevención.

De acuerdo a nuestros conocimientos, la vacunación en los niños es la estrategia más importante para el futuro control y eventual erradicación de la enfermedad, aunque eso probablemente tardará varias décadas, mientras tanto el impacto de la inmunización activa, iniciada a principios de la década de los 80, se hace muy evidente en los países que iniciaron sus programas de inmunización universal en esas fechas, especialmente sobre la enfermedad aguda, los portadores del VHB y la secuelas crónicas, principalmente el carcinoma hepatocelular.

El propósito de esta revisión es actualizar los datos, veinte años después de su introducción, sobre los resultados de la vacunación y también los hallazgos más recientes sobre la duración de la inmunidad con esta vacuna.

INMUNIZACIÓN ACTIVA CONTRA LA HEPATITIS B: ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Desde principios de la década de los 80 contamos con vacunas seguras y efectivas contra la hepatitis B; inicialmente estas eran derivadas de plasma de portadores crónicos del virus B y unos pocos años después desarrolladas por la tecnología del DNA recombinante, esto ofreció la oportunidad de prevenir y controlar la enfermedad sobre una base global, teniendo en cuenta que ambas vacunas tienen una eficacia protectora de aproximadamente 95%(12,13). Por casi una década la estrategia de vacunación enfatizó en la protección de personas con riesgo aumentado por su actividad laboral – profesionales de la salud- o su conducta de riesgo-prostitutas, promiscuos sexuales hetero y homosexuales, drogadictos endovenosos etc(14). El fracaso de tales políticas para reducir la incidencia de la enfermedad en la población general(15), condujo a la recomendación de la OMS para que todos los países incorporen la vacunación universal contra la hepatitis B en infantes o adolescentes o ambos, en sus respectivos programas de inmunización para el año de 1997(1).

A finales del año 2004, 168 países implementaron la vacunación contra hepatitis B en sus programas nacionales de inmunización(2); sin embargo en el año 2006 la OMS estimó una cobertura global de la vacunación de la pobla-

ción blanco de apenas 55% en el 2005 y en la región de las Americas esta cobertura alcanzaba el 85%⁽¹⁶⁾. Los países asiáticos adoptaron los programas de inmunización masiva contra hepatitis B muy rápidamente en niños recién nacidos, debido a su condición de países hiperendemicos que tenían un grave problema de salud con el carcinoma hepatocelular en niños⁽¹⁷⁾ y además se había demostrado que las elevadas tasas de portadores en áreas endémicas eran principalmente debidas a la transmisión madre-niño. Así mas del 40% de los niños nacidos de madres portadoras del HBsAg serán infectados y la infección adquirida durante la infancia y en la niñez temprana tienen mas del 90% de chance de volverse crónicos^(18,19). Si las madres son HBeAg positivas, los niños tienen un riesgo de 66-93% de convertirse en portadores crónicos⁽²⁰⁻²⁴⁾. Alaska⁽²⁵⁾ y Taiwán⁽²⁶⁾ dos áreas hiperendemicas fueron de los primeros en aplicar programas masivos de vacunación y en ambos se demostró una excelente eficacia en reducir la infección crónica por el VHB en niños^(27,28).

Los países de baja endemicidad para el VHB, como sucede con Holanda, Gran Bretaña, Irlanda, y los países escandinavos, adoptaron una política de vacunación orientada a grupos de riesgo mas que a la vacunación universal⁽²⁹⁾. Esos grupos de riesgo son las trabajadoras de sexo comercial, drogadictos endovenosos, homosexuales y heterosexuales con una alta tasa de cambio de pareja. Igualmente se vacunaba a los recién nacidos de madres crónicamente infectadas, grupos específicos de pacientes y trabajadores de la salud.

En otros países con baja endemicidad, como Canadá, optaron a partir de 1992 por la vacunación universal contra hepatitis B en pre-adolescentes, niños de 11 Años de edad⁽³⁰⁾; en 1999 la cohorte de vacunados se extendió de 11 a 19 años⁽³¹⁾. En los Estados Unidos de Norteamérica, se implementó en 1991 una estrategia que incluía la vacunación de niños y en 1995 la inmunización de adolescentes^(32,33). Se demostró que los componentes de esta estrategia son costo-efectivos en la prevención de la infección por el VHB⁽³⁴⁾ y tiene el potencial para eliminar la transmisión de VHB en ese país. En Australia se recomendó inicialmente la vacunación de trabajadores de salud con mayor riesgo de infección, y a los niños nacidos de madres portadoras del VHB, posteriormente la vacunación fue gradualmente ampliándose para incluir a todos los infantes y adolescentes, así como a los grupos de riesgo reconocidos, los cuales fueron identificados por estudios de pacientes con hepatitis aguda⁽³⁵⁾ o por encuestas de seroprevalencia en pacientes de clínicas de salud sexual, drogadictos endovenosos, prisioneros, y hemofílicos⁽³⁶⁾.

Para completar el análisis de las estrategias de vacunación, además de los aspectos netamente médicos en términos de tasa de protección, duración de la inmunidad etc., es importante los estudios económicos que justifiquen una determinada política que sea costo-efectiva, teniendo en cuenta sobre todo la escasez de recursos en los países en vías de desarrollo, que precisamente son los que tienen las tasas mayores de infección y de secuelas crónicas. Es este sentido es importante la contribución hecha por Beutels y col⁽³⁷⁾ quienes hacen una evaluación económica de los programas de vacunación contra hepatitis B, llegando a la conclusión de que la vacunación universal contra hepatitis B (de neonatos, infantes o adolescentes) parece ser la estrategia

más óptima a nivel mundial, excepto en las pocas áreas de muy baja endemicidad, donde la evidencia para facilitar una elección entre la vacunación selectiva y universal permanece todavía indefinida.

Esta claro pues que en los países con endemicidad muy baja para la infección por el VHB, la estrategia de prevención se está orientando hacia la vacunación de grupos de riesgo y a los preadolescentes, mientras que en los de baja endemicidad la vacunación universal y de adolescentes, sobre la base de que la protección debe obtenerse antes de que se inicie la actividad sexual, teniendo en cuenta que la principal vía de transmisión de la hepatitis B, son las relaciones sexuales, tanto homo como heterosexuales.

En el Perú se inició la vacunación contra hepatitis B en 1996, limitada a los niños de 0 a 1 año en las áreas hiperendemicas, la que se está extendiendo progresivamente a todo el país.

PERSISTENCIA DE LA INMUNIDAD EN LOS VACUNADOS CONTRA LA HEPATITIS B

La vacunación contra la hepatitis B, según la recomendación de la OMS⁽¹⁾ se debe realizar en niños, incorporando esta vacuna en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y esto se ha venido haciendo en muchos países desde mediados de la década de los 80. La eficacia protectora de la vacuna en los primeros 12 meses y en los primeros 5 años ha sido reportado⁽³⁸⁻⁴⁰⁾, así mismo los resultados a 10 años en niños de alto riesgo, vacunados al momento de nacer, alcanzaron una persistencia acumulada de anticuerpos anti-HBs de 85% y una incidencia acumulativa de la infección por el VHB de 15%⁽⁴¹⁾. En este ultimo estudio se demostró que el mas fuerte predictor de eficacia a los 12 meses fue el titulo de anti-HBs en suero del vacunado, concluyendo los autores que siendo el nivel de anti-HBs elevado y el hecho que muy pocos se vuelven portadores, una dosis de refuerzo a los 10 años parece innecesaria. Otro reporte⁽⁴²⁾ da cuenta de los resultados de la vacunación de infantes en dos villas rurales de Gambia, realizadas en 1984 y evaluadas serologicamente en 1998; los resultados obtenidos 14 años después, demostraron una eficacia protectora contra la infección y el estado de portador de 82% y 94% respectivamente; la conclusión es que la vacunación de infantes puede proveer una larga protección contra el estado de portador, a pesar de la declinación del nivel de anticuerpos. Esto se ratificó en un reciente reporte sobre la misma población rural de Gambia⁽⁴³⁾, en la que se realizó una encuesta serológica en el 2003, es decir 19 años después, obteniéndose una eficacia protectora global contra la infección por el VHB de 83.4% y contra el estado de portador de 96.5 %; en contraste la prevalencia de portadores en la población no vacunada era similar a 20 años antes. La conclusión de los autores es que la vacunación temprana en la vida puede proveer de una larga protección contra el estado de portador, a pesar de la declinación de los niveles de anticuerpos. El rol jugado por las infecciones subclínicas (infección natural) y la necesidad de una dosis de refuerzo, tienen que ser estudiadas

Un estudio en un área hiperendémica, muy importante para establecer la inmunidad de vacunados contra el VHB,

fue el realizado en Taiwán⁽⁴⁴⁾, en 1200 niños de 7 años de edad con inmunización completa en la infancia, con una dosis de 5 microgramos de una vacuna derivada de plasma al nacer y a 1, 2 y 12 meses. En adición se administró 0,5 mL de inmunoglobulina para VHB en las primeras 48 horas de nacido a los niños cuyas madres eran positivas para HBsAg o HBsAg a título alto. De este universo 249 niños recibieron una dosis de refuerzo y 951 no la recibieron. De los 951 niños que no recibieron una dosis de refuerzo, el porcentaje de anti-HBs protector disminuyó de 71.1% a los 7 años a 37.4% a los 12 años. En total hubieron 11 nuevas infecciones, 9 en el grupo sin refuerzo y 2 en el grupo con refuerzo; ninguno de los 11 nuevos infectados se volvieron HBsAg positivos o tuvieron elevados niveles de aminotransferasas en el momento de la seroconversión a anti-HBc. Este estudio demuestra que muchos vacunados fallan para mantener títulos protectores de anti-HBs, pero no se volvieron portadores crónicos de HBsAg. Otro hecho importante que se comprobó en este estudio es que según recientes reportes^(45,46) es frecuentemente detectable el DNA VHB en personas positivas para anti-HBc y negativas para HBsAg.; en el suero de los 11 niños anti-HBc positivos no se detectó el DNA VHB. Los autores concluyen que una dosis de refuerzo a niños de edad escolar primaria no ofrece una protección adicional contra nuevas infecciones, por lo que una dosis de refuerzo de rutina antes de los 15 años no parece necesaria.

McMahon y colaboradores⁽⁴⁷⁾ reportaron sus observaciones a largo plazo en una cohorte de 1578 nativos de 15 villas de Alaska, vacunados entre 1981-1982, con un esquema de 0, 1 y 6 meses de una vacuna derivada de plasma. A los 15 años de la primera vacunación, 841 personas (53%) fueron evaluados serológicamente. La GMC de anti-HBs disminuyó de 342 mU/L después de la vacunación a 27 mU/L. Los niveles iniciales de anti-HBs, los de mayor edad a la primera vacunación y el sexo masculino fueron asociados con persistencia de más altos niveles de anti-HBs a los 15 años. Se presentaron 16 nuevas infecciones asintomáticas, más frecuentemente en las personas que no respondieron a la vacunación, lo que representa una incidencia de 1.26 por 1,000 personas-año. La conclusión es que la vacunación contra hepatitis B protege fuertemente contra la infección por al menos 15 años en todos los grupos de edad. Los niveles de anticuerpos decrecen mayormente entre personas inmunizadas a los 4 años de edad o más jóvenes.

En países con endemicidad baja como Italia, Zanetti y col.⁽⁴⁸⁾ reportaron los hallazgos de un interesante estudio realizado en 1212 niños y 446 reclutas de la Fuerza Aérea Italiana, vacunados como infantes y adolescentes desde 1991; 10 años después el 64% de los niños y el 90% de los reclutas mantuvieron niveles protectores de anti-HBs. Un niño y cuatro reclutas fueron positivos para el anti-HBc, pero negativos para HBsAg y DNA VHB. Las concentraciones de anticuerpos fueron más altas en reclutas (234.8 mU/L) que en los niños (32.1 mU/L), igualmente 97% de 342 niños y 96% de 46 reclutas que recibieron una dosis de refuerzo demostraron una respuesta anamnésica. Concluyen que la memoria inmunológica persiste por más de 10 años después de la inmunización de infantes y adolescentes con un curso primario de vacunación. Una dosis de refuerzo no parece necesaria para asegurar una protección a largo pla-

zo. En esta misma dirección, en otro estudio realizado en el Reino Unido⁽⁴⁹⁾, evaluaron 15 años después, una cohorte de 64 niños nacidos de madres portadoras del VHB, que fueron vacunados en la infancia y en los que se midieron los niveles de anticuerpos después de la vacunación y se compararon a 52 hermanos más jóvenes en los que no se midió el nivel de anticuerpos. Durante el seguimiento un niño en cada grupo mostró evidencia de infección natural. El 50% (32 niños) del primer grupo tenían niveles indetectables de anti-HBs, que se redujo al 11% (7 niños) después de una dosis de refuerzo.; 5 de estos siete niños no respondieron recibieron en la infancia además de la vacuna, la gamma globulina hiperinmune para hepatitis B (HBIG). Los niños del segundo grupo mostraron una respuesta similar a la vacuna, aunque los niveles de anticuerpos eran ligeramente más elevados. La conclusión del estudio es que la mayoría de los niños vacunados al nacer, retienen en su memoria inmunológica a la vacuna de hepatitis B por 15 años, pero aquellos que no lo hicieron, lo más probable era que habían recibido HBIG al nacer, sugiriendo que los anticuerpos pasivos pueden interferir con la inducción de la memoria inmunológica; estos datos sugieren que en países donde la endemicidad es baja, una estrategia de inmunización durante la adolescencia sería más efectiva en proteger a la población contra una enfermedad que es principalmente adquirida a través de la "conducta del adulto"⁽⁴⁹⁾; esta afirmación contrasta con lo observado en otro estudio⁽⁴⁰⁾, realizado en área hiperendémica, donde no se pudo establecer la relación administración de HBIG / interferencia de la memoria inmunológica.; estos mismos resultados contrapuestos se han observado en otros estudios^(18, 22, 39).

De acuerdo a los estudios revisados se puede concluir que por lo menos 20 años es la duración de la protección otorgada por la vacuna y por lo tanto, en general no se justifica una dosis de refuerzo; también es importante la observación de que aquellos vacunados que hacen la infección natural, expresada en la positividad del anti core VHB no presentan el DNA VHB, como sucede con algunos pacientes que sufren la infección natural y tampoco ninguno queda como portador crónico del HBsAg, lo cual se puede considerar una ventaja adicional de la inmunización contra la hepatitis B, ya que aun cuando puedan sufrir la infección, esta es en general asintomática y no progresa a la infección crónica.

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN UNIVERSAL SOBRE LA INCIDENCIA DE ENFERMEDAD AGUDA Y TASA DE PORTADORES DE HBsAg

De acuerdo a lo reportado por la OMS, para el 2004 ya habían incorporado a sus programas ampliado de inmunizaciones (PAI), la vacuna contra la hepatitis B, 168 países y aun cuando no todos cumplieron totalmente con el programa por diversas razones, 20 años después del inicio de este programa ya se tienen resultados que por otra parte confirman lo que se reportó en 1996 en Taiwán, 12 años después de iniciado el programa de vacunación masiva y en el que se observó una caída de la tasa de anti-HBc de 38% a 16% y del HBsAg en niños menores de 10 años, de 10% a menos de 1%^(50,51); si se mantiene la tasa de 90% de cobertura en la vacunación contra hepatitis B en recién nacidos,

la tasa de portadores del HBsAg para el año 2010 será tan baja como 0.1%⁽⁵²⁾

En otros países asiáticos, importantes para comprobar el impacto de la vacunación por su condición de países hiperendémicos se han observado notables descensos de la tasa de portadores del HBsAg como Indonesia de 6.2% a 1.9% en solo 5 años⁽⁵³⁾, Filipinas de 12% a solo 2% en un periodo de 10 años⁽⁵⁴⁾, Singapur de 9-10% a 2-3% en 15 años⁽⁵⁵⁾, Tailandia de 6.5% en 1991 a 0.5% en 1997⁽⁵⁶⁾, en Korea de 7.5% en niños de 7 años en 1980 a 0.38% en 1995⁽⁵⁷⁾, en Malasia se implementó la vacunación contra hepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en 1989 y se estudiaron los niños entre 7 y 12 años de 1997 al 2003, mostrando un dramático impacto en la tasa de portadores al descender de 2.5% en los niños nacidos en 1985 a 0.4% entre los niños escolares nacidos en 1996⁽⁵⁸⁾ este perfil de eficacia con respecto a la tasa de portadores se repite en prácticamente todos los países de la región pacífico oeste.

Respecto a la tasa de infección, solo nueve países / área de la Región pacífico Oeste han evaluado el impacto de la vacunación contra hepatitis B sobre la enfermedad. En todos los países la prevalencia de la infección crónica disminuyó en un 85% o más, con la excepción de Mongolia que tiene un estimado de 50% de reducción. Los datos que muestran la reducción en el número de Hepatitis B aguda por la inmunización son 85% en Nueva Zelanda y Singapur, 64% en Mongolia, 49% en Macao (China) y 17% en Hong Kong (China)⁽⁵⁷⁾.

Otro ejemplo paradigmático del impacto de la vacunación contra hepatitis B lo tenemos en Alaska, donde entre noviembre de 1981 y mayo de 1982 se vacunaron a 1578 nativos de 15 villas del suroeste del territorio, con una vacuna derivada del plasma utilizando el esquema 0,1 y 6 meses; la incidencia de nuevas infecciones VHB durante el periodo de 15 años de seguimiento fue de 0.84 infecciones por 1,000 personas año⁽⁴⁶⁾, mientras antes de iniciado el programa de vacunación era de 50 por 1,000 personas año⁽⁶⁰⁾. En esta población vacunada los que adquirieron una nueva infección, tuvieron como característica el ser asintomáticos y en ningún caso quedaron como portadores del HBsAg, lo que también fue reportado en el estudio realizado en Taiwán⁽⁴⁴⁾

En los EEUU de Norteamérica, un país de baja prevalencia, entre 1982 y 1998 la incidencia de hepatitis B aguda disminuyó en 76.1%, de 13,8 casos por 100,000 habitantes en 1987 a 3.3 casos por 100,000 habitantes en 1998⁽⁶¹⁾. Adicionalmente entre 1990 y 1998, la incidencia de hepatitis B aguda entre adolescentes menores de 15 años de edad disminuyó de un estimado de 0.66 a 0.16 por 100,000 y entre adolescentes de 15 a 18 años, de 1.94 a 0.96 por 100,000⁽⁶²⁾.

En Canadá (Columbia Británica) un estudio⁽³¹⁾ evaluó 7 años después de una vacunación iniciada en niñas de 11 años en 1992; una encuesta seroepidemiológica en una muestra de 1215 mujeres entre 15 y 44 años encontró que entre las mujeres de 15 a 19 años no había evidencia de infección crónica por el VHB (HBsAg positivo) y la proporción con evidencia de infección aguda (Anti-HB core) fue solo de 0.6%, comparado con 6.5% de toda la muestra.

En Holanda país de baja endemicidad, con una incidencia en la población general de 2 por 100,000 habitantes, donde los casos de hepatitis aguda B se presentan principalmente en los grupos de alto riesgo (hombres que tienen sexo con hombres, drogadictos endovenosos, heterosexuales con muchas parejas etc). Van Houdt y col⁽⁶³⁾ realizaron un estudio en Ámsterdam donde entre 1992 y 2003 se reportaron 342 casos de hepatitis B aguda. Este periodo de 12 años lo dividieron en dos periodos de 6 años cada uno, antes y durante la aplicación de un programa de vacunación a grupos de riesgo. En el primer periodo (1992-1997) hubieron 214 casos de hepatitis aguda, equivalente a una incidencia de 5 casos por 100,000 habitantes y en el segundo periodo (1998-2003) hubieron 128 casos, con una incidencia de 2,9 por 100,000 habitantes. La reducción fue significativa en heterosexuales y drogadictos endovenosos, pero no en hombres que tienen sexo con hombres.

En nuestro país, el único estudio reportado sobre el impacto de la vacunación contra hepatitis B, lo realizó Cabezas y col⁽⁶⁴⁾ en Huanta (Ayacucho) en 1412 niños menores de 1 año y 5,175 niños de 1 a 4 años a quienes se les aplicó una vacuna contra hepatitis B de DNA recombinante con un esquema en los menores de 1 año de 1 dosis al nacer, la 2ª dosis a los 2 meses y la 3ª a los 3 meses; en los niños de 1 a 4 años, la 1ª dosis al reclutamiento, la 2ª a los dos meses y la 3ª a los 6 meses de la primera. Los resultados se midieron en función de la tasa de infección por el VHB antes de la vacunación (1994) que alcanzaba de 24.4 a 30.4% y 3 años después (1997) en niños de 3 a 4 años donde se alcanzó 2.3-5.1 %, lo que representó una reducción significativa.

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN SOBRE LA INCIDENCIA DE HEPATITIS FULMINANTE EN INFANTES

La hepatitis fulminante ha sido documentada en infantes nacidos de madre portadoras del VHB, especialmente aquellas positivas para el anticuerpo contra el antígeno e^(65,66). Kao y Col⁽⁶⁷⁾ reportaron la tasa anual de mortalidad asociada a hepatitis fulminante en infantes antes y después del programa de inmunización universal implementado en Taiwán en 1984; así entre 1975 y 1984 la tasa de mortalidad fue de 5,36 por 100,000 infantes la que se redujo significativamente a 1,71 por 100.000 entre 1985 y 1998. Los resultados de este estudio sugieren fuertemente que la vacunación universal contra la hepatitis B es efectiva en prevenir la hepatitis fulminante en infantes en Taiwán.

IMPACTO DE LA VACUNACIÓN SOBRE LA INCIDENCIA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

La incidencia del carcinoma hepatocelular en niños de 6 a 14 años declinó después de la implementación de la vacunación universal contra hepatitis B en Taiwán en 1984. Cuando la incidencia de carcinoma hepatocelular fue analizada en niños de acuerdo a la cohorte de nacimiento, la incidencia declinó cuatro veces de 0.52 a 0.13 por 100,000 niños^(68,69). En este último estudio se buscó establecer la relación entre el programa de vacunación contra la hepatitis B y la incidencia de carcinoma hepatocelular por sexo. Los resul-

tados mostraron una declinación sostenida de la relación en la incidencia niño:niña de 4.5 en 1981-1984, antes del programa de vacunación a 1.9 en 1990-1996 (6-12 años después del lanzamiento del programa de vacunación). La incidencia de carcinoma hepatocelular en niños nacidos después de 1984 fue reducido significativamente en comparación con aquellos nacidos antes de 1978 (Riesgo relativo 0.77: $p=0.002$). Por el contrario no hubo una disminución en la incidencia de carcinoma hepatocelular(CHC) en niñas nacidas en los mismos periodos (Riesgo relativo,0.77; $p=.20$). Otro dato interesante fue que la incidencia de CHC en niños permaneció estable con el incremento de la edad, mientras que en las niñas se observó un incremento de la incidencia con la edad. Los resultados sugieren que los niños pueden beneficiarse mas de la vacunación contra la hepatitis B que las niñas en la prevención del CHC

Otra experiencia interesante se reportó en Singapur, donde se inició la vacunación universal de los niños a partir de 1987. La incidencia estandarizada a la edad de CHC declinó en hombres de 28 a 29 por 100,000 de 1968 a 1982 a 19 por 100,000 de 1988 a 1997⁽⁵⁷⁾.

INMUNIZACIÓN DE INFANTES PRETERMINO Y BAJO PESO AL NACER

Algunos investigadores demostraron una seroconversión subóptima en infantes pretermino vacunados con la vacuna de hepatitis B a las pocas horas de nacer⁽⁷⁰⁾. Kim y col estudiaron la respuesta a la vacunación de niños pretermino cuando se retrasaba el inicio de esta, hasta el momento del alta del hospital. Incorporaron 102 infantes pretermino, completando el estudio solo 87, el 90% seroconvirtieron siendo la media geométrica del título de anticuerpos al HBsAg 200 mIU/mL. También se constató algunas otras diferencias entre los respondedores (R) y los que no respondieron (NR), como por ejemplo el peso al nacer que fue 1560 g para los R y 2090 g para los NR, edad gestacional 33 semanas los NR y 31 semanas los R y el peso ganado antes de la vacunación 244g en NR y 633 g en R.⁽⁷¹⁾ Otros dos estudios en los EEUU de Norteamérica confirmaron que ni el bajo peso al nacer, ni los extremos de la edad gestacional temprana influyen las tasas de seroconversión en infantes pretermino cuando se administra la vacuna contra la hepatitis B^(72,73). Otros estudios en Israel⁽⁷⁴⁾, Italia⁽⁷⁵⁾ y Polonia⁽⁷⁶⁾ confirmaron que infantes pretermino seroconvirtieron en respuesta a la vacuna contra hepatitis B a los 30 días de edad independiente de la edad gestacional y el peso al nacer. La conclusión de todos estos estudios es que el patrón de consistente ganancia de peso durante la hospitalización fue mas predicativo de respuesta inmunológica que el peso al nacer y que la prematuridad per se, mas que la edad gestacional especifica o el peso al nacer, es mas predictivo de la disminución de la concentración de anticuerpos al antígeno de superficie del virus de hepatitis B(anti-HBs) cuando se comparan con los obtenidos por niños a termino. Por otra parte las concentraciones protectoras de anti-HBs son obtenidas en casi todos los infantes pretermino a los 9 a 12 meses de edad después de recibir las 3 dosis recomendadas de la vacuna. Las tasa de disminución en anti-HBs medida 3 y 7 años después de una serie de inmunización completa son

similares en niños pretermino que en los niños a término, con concentraciones protectoras mantenidas a través de ese tiempo en ambos grupos de infantes⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

MUTANTES DE EVASIÓN POSTVACUNACION

Una situación de particular preocupación es la identificación de "mutantes de evasión" al VHB, por lo cual la inmunidad que es inducida por las vacunas actuales pueden no ser protectoras⁽⁸⁰⁾.

Variantes de HBsAg han sido reportados infrecuentemente en grupos inmunizados y entre infantes que recibieron vacuna anti-hepatitis B post exposición e inmunoglobulina de hepatitis B^(81,82). McMahon et al⁽⁴⁷⁾ encontraron variantes en 4 personas con una infección nueva del VHB. Las variantes del VHB coexistieron con el VHB tipo-salvaje en tres pacientes, y las infecciones fueron transitoria en todos menos en un paciente. El significado clínico y epidemiológico de esas variantes es incierta desde que todas las personas infectadas fueron asintomaticas y las infecciones se resolvieron en casi todos. Por otra parte los estudios realizados en Taiwán entre 1984 y 1999 mostraron que la prevalencia del determinante "a" del gen mutante del HBsAg en el DNA del VHB positivo, de niños menores de 15 años con HBsAg o anti-HBc fue mas alto en niños con DNA positivos en totalmente vacunados que en los no vacunados(15/46, 32,6% versus 15/153, 9,8%; $p<0.001$)(83).

La tasa de antígeno de superficie de hepatitis B con un gen mutante en niños positivos a DNA del VHB gradualmente se incrementó de 7,8% antes del programa de vacunación a 19,6% a los 5 años y 28,1% a los diez años. Afortunadamente permanece estacionario(23,1%) 15 años después del programa universal de vacunación⁽⁸²⁾

Aunque la incidencia de esos mutantes es incierta, ellos son raramente reconocidos(en personas que provienen de áreas en las cuales el VHB es endémico o aquellos que han recibido terapia antiviral), son confinados a una región genética del virus y han llevado solo en casos raros a infecciones aparentes de VHB, a pesar de niveles de anti-HBs aparentemente protectores. A la fecha no hay evidencia que esos virus estén alterando los esfuerzos para el control del VHB a través de programas de inmunización universal⁽⁸⁴⁾

EFFECTOS DE LA EDAD SOBRE LA RESPUESTA INMUNE A LA VACUNA

Se ha sugerido que los cambios asociados con la edad en la función inmune celular y humoral puede resultar en una disminución de la efectividad de la vacuna en individuos mayores, comparado con niños o adultos jóvenes^(85,86). Algunas investigaciones han sugerido que los individuos mayores tienen menos probabilidad de una respuesta serológica a la vacuna recombinante de hepatitis B⁽⁸⁷⁾, aunque otros han fracasado en demostrar esta asociación⁽⁸⁸⁾. Esta controversia en parte se ha aclarado por Fisman et al⁽⁸⁹⁾ quien publico en el año 2002 el resultado de un meta-análisis de 24 estudios realizados en todo el mundo sobre este tópico.

Los resultados del análisis del pool de trabajos, sugieren un incremento significativo del riesgo de no respuesta a la vacuna contra hepatitis B entre individuos mayores (riesgo relativo (RR), 1,76;95% de intervalo de confianza). Este riesgo elevado persistió aun cuando se excluyeron del meta-análisis los estudios de pobre calidad (RR, 1,63, 95% IC). También se observó cuando se consideró como individuos "mayores" aquellos de 30 años de edad.

Los autores concluyen que han encontrado una robusta asociación entre la edad mayor y el riesgo de no respuesta a la vacuna contra hepatitis B.

EVENTOS ADVERSOS ASOCIADOS A LA VACUNACIÓN

La vacuna contra la hepatitis B, tanto la derivada de plasma como la desarrollada por ingeniería genética, DNA recombinante, es una de las vacunas más seguras del mundo. El único efecto adverso serio conocido después de 20 años de uso es la anafilaxis, que se da en el rango de un episodio por cada 600,000 dosis. Reacciones menores como fiebre (1% a 6%), dolor en el sitio de la inyección (6% a 29%) y reacción local (10% a 29%) ocurren menos frecuentemente que con las vacunas utilizadas tradicionalmente en el Programa Ampliado de Inmunizaciones. Síntomas sistémicos inespecíficos también ocurren después de la vacunación hasta en un 15%.⁽⁵⁷⁾ Ha creado cierta preocupación el riesgo potencial de algunas enfermedades asociadas con la vacuna anti-HVB, incluyendo enfermedad auto inmune inducida por la vacuna, como diabetes, síndrome de fatiga crónica, desordenes desmielinizantes, neuritis óptica y otros síndromes⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Estos problemas han sido revisados por varios comités específicos de países o internacionales, como el US Institute of Medicine (IOM) y the World Health Organization's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). De la revisión de toda la supuesta evidencia científica, se deduce que no hay elementos que respalden la asociación de la vacuna con esas enfermedades; por el contrario se ha acumulado evidencia científica para rechazar muchas de las supuestas asociaciones. En particular el Comité IOM ha concluido que la evidencia favorece el rechazo de una relación causal entre la vacuna para HVB administrada a adultos y la presentación de esclerosis múltiple o exacerbación de la misma. La conclusión de varios investigadores es que la vacuna para hepatitis B es segura y efectiva⁽⁹⁰⁻⁹⁶⁾.

Una reflexión que merece comentarse es la de Goldstein⁽⁶²⁾ sobre la reducción de la cobertura de inmunización contra hepatitis B a causa de un infundado problema de seguridad, lo que podría tener desafortunadas consecuencias en los EEUU de Norteamérica. Así recuerda que antes de la inmunización universal de los infantes un estimado de 16,000 niños menores de 10 años de edad se infectaban anualmente con el VHB. Esto incluía aproximadamente 7,000 niños nacidos de madres extranjeras que provienen de partes del mundo donde la hepatitis B es altamente endémica⁽⁹⁷⁾.

La conclusión a la que podemos llegar luego de esta apretada revisión es que la vacuna contra la hepatitis B es una vacuna segura y efectiva, que la vacunación universal en

los países de endemicidad intermedia y alta ha llevado a dramáticas reducciones de la incidencia de la enfermedad aguda, así como de la tasa de portadores crónicos de HBsAg y de carcinoma hepatocelular en niños; algunos países con baja o muy baja prevalencia están optando por la inmunización en la edad pre-adolescente, es decir antes del inicio de la actividad sexual; también se ha confirmado que más del 85% de los inmunizados tienen tasas protectoras de anticuerpos contra el VHB 20 años después de la vacunación, por lo que por lo menos hasta ese tiempo no se justifica una dosis de refuerzo; de otra parte la inmunización de niños prematuros o de bajo peso al nacer es recomendable entre 7 y 30 días después del nacimiento cuando el niño ha ganado peso, pues se observó que esta es la variable independiente más importante para predecir una buena respuesta a la vacuna; igualmente la edad mayor de 30 años tiene un efecto negativo sobre la respuesta a la vacuna y que ameritan estudios posteriores para establecer la necesidad de una dosis de refuerzo en este grupo de edad. Finalmente se han reportado la emergencia de mutantes S en los vacunados con dosis completas, pero que por ahora no representa ningún riesgo para lograr en el futuro la erradicación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WORLD HEALTH ASSEMBLY. Resolution WHA 45.17. Immunization and vaccine quality. Geneva: World Health Assembly, 1992
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:868-70
3. KANE AM GLOBAL status of hepatitis immunization. *Lancet* 1996;348:696
4. LEE WM. Hepatitis B virus infection *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45
5. KAO JH, CHEN DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-403
6. HYAMS K. RISK of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20: 992-1000
7. EDMUNDS WJ, MEDLEY GF, Nokes DJ et al. The influence of age on the development of the hepatitis b carrier state. *Proc Royal Soc London* 1993;253:107-201
8. BEASLEY RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 61: 1942-56
9. TANDON BN, TANDON A. Epidemiological trends of viral hepatitis in Asia. In: RIZZETO M, PURCELL RH, GERIN JL, VERMA G (Eds) *Viral Hepatitis and Liver Disease*. TURIN : Edizione Minerva Medica 1997;559-61
10. WORLD HEALTH REPORT 2003: Shaping the Future. Geva. Switzerland: World Health Organization 2003

11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Cause-specific adult mortality: evidence from community-based surveillance-selected sites, Tanzania. 1992-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:416-19
12. LEMON SM, THOMAS DL Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204
13. DING-SHINN CH Long-term protection of hepatitis B vaccine: lesson from Alaskan Experience after 15 years (editorial). *Ann Intern Med* 2005;142: 384-385
14. RECOMMENDATION OF THE IMMUNIZATION PRACTICES ADVISORY COMMITTEES (ACIP). Inactivated hepatitis B vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1982, 31: 317-28
15. THE HEPATITIS VIRUSES: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the immunization Practices Advisory Committee. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1991; 40:1-19
16. WHO-UNICEF estimates. WHO vaccine –preventable disease monitoring system, 2006 global summary
17. CHEN DS. Viral hepatitis in East Asia *J Formos Med Assoc.* 1996;95: 6-12
18. XU ZY, DUAN SC, MARGOLIS HS et al. Long-term efficacy of active post-exposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis* 1995; 171:54-609
19. STEVEN CE, BEASLEY RP, TSUI J, LEE WC Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1972;292: 771-4
20. BEASLEY RP, TREPOC, STEVENS CE, SZMUNESS W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94-98
21. LO KJ, LEE SD, TSAI YT. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepatology* 1985;32: 65-68
22. LO KJ, LEE SD, TSAI YT et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg positive, HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988;8: 1647-50
23. MARION SA, PASTORE MT, PI DW et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994;149:734-746
24. BEASLEY RP, HWANG LY, LEE GC et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2: 1099-1102
25. HEYWARD WL, BENDER TR, MCMAHON BJ et al. The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos. Demonstration of safety, immunogenicity, and efficacy under field conditions. *Am J Epidemiol.* 1985; 121: 914-923
26. CHEN DS, HSU NH, SUNG JL et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA.* 1987;257: 2597-603
27. HARPAZ R, MCMAHON BJ, MARGOLIS HS et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000;181: 413-418
28. NI YH, CHANG MH, HUANG LM et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination *Ann Intern Med* 2001;135: 796-800
29. VAN DAMME PF, VORSTERS A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: The situation in 2001. *J Med Virol.* 2002;67(3):433-9
30. DOBSON S, SCHEIFELE D, BELL A. Assessment of a universal, school-based hepatitis B vaccination program. *JAMA* 1995;274:1242-3
31. DAWAR M, PATRICK DM, darrel Cook MB et al Impact of universal preadolescent vaccination against hepatitis B on antenatal seroprevalence of hepatitis B markers in British Columbia women. *Can. Med. Assoc. J* 2003; 168(6):703-704
32. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40 (RR-13).1-25
33. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Immunization adolescents: recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices, The American Academy of Pediatrics, The American Academy of Family Physicians, and The American Medical Association. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(RR-13).1-16
34. MARGOLIS HS, COLEMAN PJ, BROWN RE et al Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendation. *JAMA* 1995;274:1201-8
35. THE AUSTRALIAN IMMUNIZATION Handbook 8th ed. Canberra: NHMRC;2003.p:120-30
36. TAWK HM, VICKERY K, BISSET L et al The impact of hepatitis B vaccination in a Western country: Recall of vaccination and serological status in Australian adults. *Vaccine* 24(2006):1095-1106
37. BEUTELS P, EDMUNDS WJ, ANTONANZAS F et al Viral Hepatitis Prevention Board. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics.* 2000;20(1):1-7
38. BEASLEY RP, HWANG LY, LEE GC et al Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2:1099-102

39. HWANG LY, LEE CY, BEASLEY RP. Five-year follow-up of HBV vaccination with plasma –derived vaccine in neonates: evaluation of immunogenicity and efficacy against perinatal transmission. IN: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H eds. *Viral hepatitis and Liver Disease: proceeding of the 1990 International Symposium on viral hepatitis and Liver Disease. Contemporary Issue and Future prospects.* Baltimore: Williams & Wilkins. 1990: 759-61
40. LEE CY, HWANG LY, BEASLEY RP. Low-dose hepatitis B vaccine. *Lancet* 1989;2: 860-1
41. WU JS, HWANG LY, GOODMAN KJ. Hepatitis B Vaccination in High-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999;179:179-25
42. WHITTLE H, JAFFAR S, WANSBROUGH M et al Observational study of vaccine efficacy 14 years after trial of hepatitis B vaccination in Gambian children. *BMJ* 2002;325: 569-72
43. VAN DER SANDE MA, WAIGHT P, MENDY M et al Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *J Infect Dis* 2006;193(11):1528-1535
44. LIN Y-CH, CHANG M-H, NI Y-H et al Long-term immunogenicity and efficacy of universal Hepatitis B virus vaccination in Taiwan. *J Infect Dis* 2003;187:134-138
45. LUO KX, ZHOU R, HE C et al Hepatitis B virus DNA in sera of virus carriers positive exclusively for antibodies to the hepatitis B core antigen. *J Med Virol* 1991;35: 55-9
46. MARUSAWA H, UEMOTO S, HIJIKATA M et al Latent hepatitis B virus infection in healthy individuals with antibodies to hepatitis B core antigen. *Hepatology* 2000;31:488-95
47. MCMAHON BJ, BRUDEN DL, PETERSEN KM et al Antibody levels and Protection after hepatitis B Vaccination: Results of a 15-Year Follow-UP. *Ann of Intern Med* 2005;142:333-341
48. ZANETTI AR, MARIANO A, ROMANO L et al Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *The Lancet* 2005;366: 1379-1384
49. BOXALL EH, SIRA JA, EL-SHUKRI et al Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in Country where endemicity is low *J Infect Dis* 2004;190: 1264-9
50. HSU HY, CHANG MH, CHEN DS et al Baseline seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children in Taipei, 1984: A study just before mass hepatitis B vaccination program of Taiwan. *J Med Virol* 1986;18: 301-7
51. CHEN HL, CHANG MH, NI YH et al Seroepidemiology of hepatitis B virus infection children- Ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA* 1996; 276:906-8
52. HUANG K, LIN S. Nationwide vaccination : a success story in Taiwan. *Vaccine* 2000;18(S1): S35-38
53. RUFF TA, GERTIG DM, OTTO BF et al Lombok hepatitis B model immunization project: toward universal infant hepatitis B immunization in Indonesia *J Infect Dis* 1995;171(2):290-296
54. SUBIDA RD, ZHANG ZW, AGETANO MC et al Hepatitis B and C virus infection prevalence among women in Manila, The Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997;28(4): 683-688
55. OON CJ, GOH KT, TAN KL et al APSL. Commemorative International Congress on Viral Hepatitis and Control. Singapore, 16-19 February 2000: 62
56. CHUB-UPPAKARN S, PANICHART P, Theamboonlers A et al Impact of the hepatitis B mass vaccination program in the southern part of Thailand Southeast Asia. *J Trop Med Public Health* 1998;29(3):46
57. WHO Regional Office for the Western Pacific. Report Meeting on Hepatitis B control through immunization, Tokyo, Japan, 26-28 June 2002
58. NG KP et al Impact of the expanded program immunization against hepatitis B infection in school children in Malasia. *Med Microbiol Immunol(Berl)* 2005;194(3): 163-168
59. COURSAGET P, LEBOLLEUX D, SOUMRE M et al Twelve-year follow-up study of hepatitis B immunization of senegalese infant *J Hepatology* 1994;21(2): 250-4
60. HEYWARD WL, BENDER TR, MCMAHON BJ et al The control of hepatitis B virus infection with vaccine in Yupik Eskimos. Demonstration of safety, immunogenicity, and efficacy under field conditions. *Am J Epidemiol* 1985;121: 914-23
61. GOLDSTEIN ST, ALTER MJ, WILLIAMS IT et al Incidence and Risk Factors for acute Hepatitis B in the United States, 1982-1998: implications for vaccinations Program. *J Infect Dis* 2002;185:713-719
62. GOLDSTEIN S, FIORE AF Toward the global elimination of hepatitis B virus transmission(Editorial s). *J Pediatrics* 2001;139: 343-345
63. HOUDT RV, SONDER GJB, DUKERS NHM et al Impact of a targeted hepatitis B vaccination program in Amsterdam, The Netherlands *Vaccine* 2006 en prensa.
64. CABEZAS C, RAMOS F, VEGA M y col Impacto del programa de vacunación. contra hepatitis viral B (HVB) integrado al programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994-1997. *Rev Gastroent Peru* 2000;20:201-212
65. SINATRA FR, SHAH P, WEISSMAN JV et al Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen-positive and anti-hepatitis B e-positive carrier mothers. *Pediatrics* 1982;70:557-9
66. DELAPLANE D, YOGEV R, CRUSSI F et al Fatal hepatitis B in early infancy: the importance of identifying HbsAg-positive pregnant women and providing immunoprophylaxis to their newborns. *Pediatrics* 1983;72:176-80

67. KAO JH, HOU HM, SHAU MW et al Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr* 2001;139:349-52
68. CHANG MH, CHEN CJ, LAI MS et al Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9
69. CHANG MH, SHAU WY, CHEN CJ et al Taiwan childhood Hepatoma Study Group. The effect of universal hepatitis B vaccination on hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA* 2000;284:3040-2
70. LAU Y-L, TAM AYC, NG KW et al Clinical and laboratory observations: responses of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-965
71. KIM SC, CHUNG EK, HODINKA RL et al Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997;99:534-536
72. PATEL DM, BUTLER J, FELDMAN S et al Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low weight infants. *J Pediatr* 1997;131:641-643
73. LOSONSKY GA, WASSERMAN SS, STEPHENS I et al hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;102(2)
74. BLONDHEIM O, BADER D, ABEND M et al Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;79:1206-1208
75. BELLONI C, CHIRICO G, PISTORIO A et al Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Avta Pediatr* 1998;87:336-338
76. GOLEBIEWSKA M, KARDAS-SOBANTKA D, CHJELBNA-SAKOL D et al Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999;158:293-297
77. KIRMANI KI, LOFTHUSG, PICHICHERO ME et al Seven year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504
78. KESLER K, NASENBENYJ, WAINWRIGHT R et al Immune responses of prematurely born infants to hepatitis B vaccination: results through three years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17: 116-119
79. KHALAK R, PICHICHERO ME, D'ANGIO CT. Three year follow-up of vaccine response in extremely preterm infants. *Pediatrics* 1998;101:597-603
80. WILSON JN, NIOKES DJ, CARMAN WF. The predicted pattern of emergence of vaccine-resistant hepatitis B: a cause of concern? *Vaccine* 1999;17:973-8
81. CARMAN WF, ZANETTI AR, KARAYIANNIS P et al Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336:325-9
82. HSU HY, CHANG MH, NI YH et al Surface gene mutants of hepatitis B virus in infant who develop acute or chronic infections despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997;26:786-791
83. CHANG MH. Impact of hepatitis B vaccination on hepatitis B disease and nucleic acid testing in high-prevalence populations. *J Clin Virology* 36 Suppl.1(2006):S45-S50
84. POLAND GA, JACOBSON RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004;351:2832-8
85. GINALDI L, DE MARTINIS M, D'OSTILIO A et al The immune system in the elderly. I. Specific humoral immunity. *Immunol Res* 1999;20:101-8
86. WICK G, GRUBECK-LOEBENESTEIN B. The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly. *Exp Gerontol* 1997;32:401-13
87. CLEMENTS ML, MISKOVSKY E, DAVIDSON M et al Effect of age on the immunogenicity of yeast recombinant hepatitis B vaccine containing surface antigen (S) or PreS2+S antigen. *J Infect Dis* 1994;170:520-6
88. MORRIS CA, OLIVER PR, REYNOLDS F et al Intradermal hepatitis B immunization with yeast derived vaccine: serological response by sex and age. *Epidemiol Infect* 1989; 103: 387-94
89. FISMAN DN, AGRAWAL D, LEDER K. The effect of age on immunologic response to Recombinant Hepatitis B Vaccine: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002;35:1368-75
90. DUCLOS P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:225-31
91. D ESTEFANO F, VERSTRAETEN T, JACKSON LA et al Vaccination and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003;60:504-9
92. CONFAVREUX C, SUISSA S, SADDIER P et al Vaccination and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:319-26
93. HALL A, KANE M, ROURE C et al Multiple sclerosis and hepatitis B vaccine?. *Vaccine* 1999;17:2473-5
94. EXPANDED PROGRAMME ON IMMUNIZATION (EPI): lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Wkly Epidemiol Recf* 1997;72:149-52
95. ASCHERIO A, ZHANG SM, HERNAN MA et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001;344:327-32
96. GLOBAL ADVISORY COMMITTEE on Vaccine Safety, 20-21 June 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002;77:389-94
97. AMSTRONG GL, MAST EE, WOJCZYNSKI MET al Childhood hepatitis B virus infections in the United States before hepatitis B immunizations. *Pediatrics* 2001;108:1123-1128