

COLABORACIÓN ESPECIAL**VACUNACIÓN DE LA HEPATITIS B. INDICACIONES DEL TEST SEROLÓGICO POSTVACUNAL Y LA DOSIS DE REFUERZO**

José Ramón Pallás Álvarez (1), María Soledad Gómez Holgado (2), Javier Llorca Díaz (1) y Miguel Delgado Rodríguez (3).

- (1) Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.
(2) Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
(3) Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén.

RESUMEN

En relación con la hepatitis B, la vacunación estándar permite, en la gran mayoría de los casos, un título de anti-HBs protector (>10 UI/l). Sin embargo, la duración efectiva de la memoria inmunológica no es bien conocida todavía. Como consecuencia de ello, las recomendaciones en el seguimiento postvacunal han sido dispares: desde no realizar seguimiento hasta realizar tests serológicos postvacunales (título de anti-HBs) de manera regular. En los sujetos no protegidos tras la vacunación primaria, la dosis de refuerzo ha demostrado ser efectiva. Pero el procedimiento más adecuado para su utilización en función del título de anti-HBs alcanzado no está bien establecido. Se recomienda el test postvacunal y la monitorización serológica periódica únicamente en determinados grupos de riesgo, fundamentalmente en personal sanitario y en personas inmunodeprimidas. En estos casos la dosis de refuerzo se debe aplicar en los sujetos no respondedores, utilizando incluso el doble de la dosis habitual. No existe todavía un estado de consenso respecto a la temporalidad más adecuada para administrar la dosis de refuerzo.

Palabras clave: Vacuna de hepatitis B. Hepatitis B/serología. Hepatitis B/inmunología. Dosis de refuerzo.

ABSTRACT**Hepatitis B Vaccination. Indications about postvaccination Antibody Testing and Booster Doses**

The standard anti-HBV vaccination elicits protective anti-HBs levels (above 10 UI/l) in most people. However, the effective duration of immunologic memory is not well-known. Consequently, the recommendations on the post-vaccination follow-up are not uniform: from vaccination with no follow-up blood test (anti-HBs levels) to regular follow-up blood tests for all vaccinees. In unresponsive subjects a booster dose has been demonstrated to be effective. However, the optimal procedure for management depending anti-HBs levels has not been well established. Postvaccination antibody testing and regular testing for antibodies is recommended only to high-risk subjects, especially to health care workers and subjects with immunodeficiency. In these cases, the booster dose should be administered in non-responders, and might include double doses. Unanimous consensus does not exist about to the appropriate timing for booster dose administration.

Key words: Hepatitis B vaccine. Hepatitis B/serology. Hepatitis B /immunology. Booster dose.

INTRODUCCIÓN

La vacuna de la hepatitis B ha demostrado ser efectiva para la prevención de la infección

por el VHB¹. La base de la inmunización frente a la hepatitis B se halla en la respuesta inmune tras la administración del antígeno de superficie de la hepatitis B (HbsAg). La medición de anticuerpos de superficie (anti-HBs) mediante kits comerciales, es el método de elección para cuantificar la protección inducida.

La política vacunal más aceptada en los países europeos y en Estados Unidos es el esquema vacunal con dosis a 0, 1, y 6 meses.

Correspondencia:
José Ramón Pallás Álvarez
Castelar 41, 1.º dcha.
Santander 39004 (Cantabria)
Correo electrónico: jrpallas@mixmail.com

Existen algunos países, como Suiza, Francia y Reino Unido, que también aplican alternativamente el esquema vacunal 0, 1, 2, 12 meses que produce unos niveles de anti-HBs más elevados y una protección más duradera que la pauta 0, 1, 6 meses².

Las dos primeras dosis inician la producción de anti-HBs y estimulan la respuesta inmune para una respuesta secundaria al antígeno. La tercera dosis estimula la respuesta secundaria, actuando biológicamente como una dosis de refuerzo. El título de anticuerpos tras la administración de las tres dosis oscila entre 0 Unidades Internacionales/litro (UI/l) y más de 10 000 UI/l³.

Las pautas aceleradas o ultracortas de vacunación, aunque han demostrado efectividad, no tienen mucha difusión. Marchou *et al*⁴ analizan en un estudio aleatorizado un plan de vacunación en tres semanas, comparando el nivel seroprotector de la pauta 0, 10 y 21 días frente a la pauta de dos dosis al día 0 y la tercera dosis en el día 21, observando niveles superiores a 10 UI/l en el 91% y 77% a los 82 días, respectivamente.

El título de anticuerpos anti-HBs superior a 10 UI/l está considerado por la comunidad científica como protector^{5,6}. En el Reino Unido no es así, y niveles por debajo de 100 UI/l se consideran no protectores⁷.

Se puede afirmar que la aplicación del calendario vacunal a los 0-1-6 meses y la consideración de niveles de anti-HBs por encima de 10 UI/l como inmuno-protectores son los dos axiomas comúnmente aceptados por la comunidad científica. Pero tras la vacunación primaria debe definirse si es preciso el seguimiento de la inmunidad postvacunal, y en qué casos será necesario administrar nuevas dosis (dosis de refuerzo). Sin embargo, si tanto en la pauta de vacunación como en la consideración de 10 UI/l como el nivel mínimo de protección inmunológica no existe controversia, no se puede decir lo mismo cuando se postula la realización de tests postvacunales y la aplicación de dosis de refuerzo.

La finalidad de este trabajo es revisar las recomendaciones existentes sobre el seguimiento a realizar en los sujetos vacunados de la hepatitis B, así como las indicaciones para la aplicación de la dosis de refuerzo.

MEMORIA INMUNOLÓGICA INDUCIDA POR LA VACUNA

Diversos estudios informan que los niveles mantenidos de anti-HBs están en relación con el pico de respuesta inicial de anticuerpos anti-HBs a la vacunación^{8,9}, y que las concentraciones de anticuerpos decrecen más rápidamente en los primeros años después de la vacunación que posteriormente¹⁰⁻¹². No obstante, el mantenimiento de niveles de anti-HBs por encima de 10 UI/l parece no ser esencial para la protección contra la infección clínica. Tras la exposición primaria al HbsAg, la proliferación clonal posterior proporciona una elevación de los linfocitos B memoria, que pueden diferenciarse y producir anticuerpos anti-HBs en pocos días^{13,14}. Información adicional ha surgido del seguimiento de sujetos vacunados en áreas de alta endemicidad¹⁵. En estas situaciones parece que las repetidas exposiciones al VHB pueden influir en la duración de la protección vacunal¹⁶.

Al igual que en la exposición primaria al virus, tras la tercera dosis del plan de vacunación primaria se produce el establecimiento de un *pool* de linfocitos B memoria, manifestado por la importante respuesta de anti-HBs^{17,18}, que permite una protección mantenida durante largo tiempo tras la vacunación¹⁶. El número de linfocitos B memoria capacitados para producir anti-HBs puede mantenerse aunque los niveles de anticuerpos disminuyan¹⁹.

Los linfocitos T también permanecen activados y la población celular está expandida por la proliferación clonal. La cinética de la respuesta humoral a la estimulación antigénica está fuertemente correlacionada con la respuesta celular tipo T²⁰.

Por tanto, los sujetos vacunados con niveles indetectables de anti-HBs muchos años después pueden tener, sin embargo, una importante memoria inmunológica de respuesta²¹. No obstante, la duración real y efectiva de la memoria inmunológica está aún bajo investigación, permanece hoy todavía sin respuesta y es motivo de controversia^{22,23}.

SEGUIMIENTO POSTVACUNAL

El seguimiento que se realiza tras la vacunación, mediante la determinación de los niveles de anti-HBs (test serológico postvacunal) es el procedimiento habitual para discernir los casos en que es preciso administrar dosis de refuerzo.

Tras la vacunación primaria, los niveles de anti-HBs descienden paulatinamente en función del título alcanzado inicialmente²⁴. Por tanto, el seguimiento postvacunal deberá individualizarse en función de dicho título.

Hay diversas posibilidades en el seguimiento postvacunal:

- No realizar el test serológico postvacunal. Esta práctica es la habitual tras las campañas de vacunación infantil en algunos países.
- Realizar el test postvacunal 1 a 3 meses después, y planificar las dosis de refuerzo posteriores sin realizar más tests con posterioridad.
- Realizar el test postvacunal de manera regular para mantener los niveles de anti-HBs por encima de 10 UI/l. Esta es la práctica que siguen en muchos países de Europa.

Dosis de refuerzo en los sujetos no respondedores

Desde la introducción de la inmunoprolaxis activa contra la infección por el VHB, las pautas de actuación en los no respondedores son motivo de controversia. Se consideran no respondedores aquellos individuos

que tras la vacunación primaria presentan unos niveles de anti-HBs por debajo de 10 UI/l²⁵, y de baja respuesta a los individuos vacunados con niveles entre 10-100 UI/l.

La causa de la falta de respuesta o baja respuesta a la vacunación puede ser debida a diversos factores, tales como edad avanzada, obesidad, tabaquismo, vacunación glútea, hemodiálisis, inmunodeficiencia, e incluso a factores genéticos²⁶⁻²⁹. Por otro lado, se conjetura que los individuos no respondedores a la vacunación primaria pueden haber desarrollado inmunidad celular sin respuesta humoral durante la vacunación primaria, y que la respuesta humoral únicamente se desarrolla tras la dosis de refuerzo³⁰.

Algunos autores han considerado que no es necesaria la dosis de refuerzo en sujetos no respondedores, por la buena retención de la memoria inmunológica en períodos de 5-12 años, concluyendo no realizar revacunación en los 5 primeros años en ningún caso¹⁹. Sin embargo, y dado el riesgo de desarrollar la Hepatitis B en sujetos no respondedores³¹, la mayoría de los autores propugnan la administración de dosis adicionales de vacuna. Entre las propuestas formuladas en este sentido, y aunque inicialmente se postuló la revacunación (iniciar un nuevo plan vacunal con 3 dosis)^{21,32}, en la actualidad existe consenso en la comunidad científica de administrar únicamente las dosis adicionales de refuerzo que sean necesarias en función del grupo de riesgo^{33,34}.

Recomendaciones sobre la dosis de refuerzo

Las tres opciones más utilizadas para asegurar la protección contra la infección y/o enfermedad por el VHB mediante la dosis de refuerzo son³⁵:

- Tras la medición del título de anti-HBs, aplicar las dosis de refuerzo que sean necesarias para mantener una memoria inmunológica protectora.

- Dar dosis de refuerzo si tras la vacunación primaria o la dosis de refuerzo previa no existen niveles de anti-HBs protectores un mes después.
- Dar dosis de refuerzo de manera periódica en todos los vacunados sin medición del título de anti-HBs.

Tras la administración de la dosis de refuerzo, los títulos de anti-HBs se elevan significativamente en los primeros días, con un rápido aumento de dichos niveles desde el 4º día¹⁴. La dosis adicional aplicada induce una respuesta específica y mantenida en el tiempo de anticuerpos³⁰.

La mayoría de los estudios han demostrado la eficacia de la dosis de refuerzo. Así, en un estudio, el 65% de los sujetos vacunados con dosis de refuerzo tuvieron niveles superiores a 100 UI/l³⁶ a los dos meses de la

vacunación primaria. Parece que la edad tiene influencia en la respuesta a la dosis adicional, siendo mejor la respuesta en las personas más jóvenes³⁰.

Más controvertido es el momento de pautar la siguiente dosis de refuerzo, así como determinar el número de dosis de refuerzo totales para alcanzar la inmunidad protectora. Pueden incluso ser necesarias hasta 3 dosis de refuerzo para llegar al 100% de inmunidad protectora en los sujetos revacunados³⁶. En función de los títulos alcanzados, actualmente no existe consenso respecto al momento en el cual debe aplicarse la dosis de refuerzo.

Tal vez los estudios que más se han esforzado en concretar los períodos a aplicar las dosis de refuerzo son los de Iwarson et al³ y Tilzey et al³⁷. En la tabla 1 aparecen reflejados esquemáticamente.

Tabla 1

Guías para la dosis de refuerzo según los títulos de anti-HBs alcanzados

REFERENCIA	TÍTULOS	DOSIS DE REFUERZO
Iwarson (1993)	anti-HBs 1 < 10 UI/l anti-HBs 10-100 UI/l anti-HBs 101-1000 UI/l anti-HBs 1000-10 000 UI/l anti-HBs > 10 000 UI/l	inmediatamente a los 6-12 meses después de 1 año después los 3,5 años después de 7-10 años
Tilzey et al (1994)	anti-HBs 10-500 UI/l anti-HBs 500-4000 UI/l anti-HBs > 4000 UI/l	inmediatamente después de 5 años después de 10 años

Aunque el intento de protocolizar la dosis de refuerzo en función del título de anti-HBs es loable, otros autores consideran más importante todavía el riesgo individual de infección por el VHB que la inmunidad protectora alcanzada en un momento puntual¹⁴. En este sentido, el Grupo de Consenso Europeo sobre Inmunidad frente a la Hepatitis B ha elaborado una serie de recomendaciones sobre la dosis de refuerzo por grupos de pobla-

ción o grupos de riesgo³⁸, que pueden ayudar en la práctica diaria.

Niños y adolescentes:

Se estima que la vacunación confiere una inmunidad protectora al menos durante 12 años en este colectivo. La vacunación a una edad temprana, preferentemente antes de los

5 años de edad, confiere una mayor protección vacunal³⁹. En recién nacidos de alto riesgo vacunados en los 6 primeros meses de vida, se estima que la protección dura al menos 4-6 años⁴⁰. Según la vacuna recombinante utilizada, se han encontrado diferencias significativas en el título de anti-HBs obtenido, concluyendo que esto podría repercutir en la duración de la protección⁴¹. Sobre la base de los estudios realizados, no existe evidencia de que sea necesaria la dosis de refuerzo en este colectivo³³, por lo que no se recomienda en principio.

Riesgo ocupacional y trabajadores sanitarios:

Las recomendaciones actuales incluyen entre los grupos de riesgo a vacunar al personal sanitario^{42,43}. Ya desde 1991 el grupo norteamericano *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda el test postvacunal 1 ó 2 meses después de la vacunación en personal sanitario y en otros grupos de riesgo⁴⁴. Según el ACIP no es necesario realizar test de anticuerpos de manera periódica, política que no ha sido unánimemente aceptada.

Aunque en principio debería administrarse dosis de refuerzo entre los 5 y 10 años tras la serie inicial, existen autores que consideran que la memoria inmunológica conferida no hace necesaria la dosis de refuerzo en este grupo de población, ya que es inmunocompetente^{24,45}.

Trivello *et al* notifican que alrededor del 80% del personal sanitario vacunado presenta anticuerpos específicos tras 6 años o más de la vacunación primaria⁴⁶. En otro estudio realizado en personal sanitario (n=154), el 71% de la muestra alcanzó el nivel de protección serológica tras la vacunación, y entre los sujetos no respondedores a los que se les administró la dosis de refuerzo, el 100% desarrollaron anti-HBs⁴⁷.

En cualquier caso, la mayoría de los autores defienden que el título de anti-HBs de-

bería estar siempre por encima de 10 UI/l en cualquier período analizado⁸. Por ello, en este grupo de riesgo se recomiendan realizar los siguientes pasos si tras la vacunación primaria el anti-HBs permanece negativo³⁸:

- Realizar determinación serológica de HBsAg y anti-HBc para descartar infección presente o pasada.
- Si permanecen los marcadores negativos, dar dosis de refuerzo.
- Repetir nuevamente la medición de niveles de anti-HBs con distinta técnica a la inicial.
- Si persisten niveles no protectores considerar, en los casos en los que sea necesario, la inmunización pasiva con inmunoglobulina anti-HB postexposición.

Uso de drogas intravenosas (UDI)

El riesgo de infección pasada o presente por el VHB es muy elevado entre la población UDI⁴⁸. Entre los UDIs que permanecen seronegativos al VHB se recomienda la vacunación⁴⁹. La vacunación estándar en UDIs no protegidos frente al VHB permite la seroconversión en la gran mayoría de los individuos⁵⁰. Más problemático es el caso de los pacientes seronegativos al VHB con Hepatitis Crónica por virus de la hepatitis C; en estos casos el número de no respondedores tras la vacunación es significativamente mayor que en individuos sanos³⁴.

En este colectivo no hay evidencia científica para realizar test postvacunal y/o dar dosis de refuerzo. La excepción son los UDIs infectados por el VIH que presenten inmunodeficiencia, en los que se deberá realizar el test postvacunal e incluso revacunar si es preciso³⁸.

Personas Inmunodeprimidas

Los pacientes en hemodiálisis por fallo renal tienen inmunidad deprimida y responden peor a la vacuna de la hepatitis B⁵¹. En

estos casos, y en los sujetos VIH positivos, está aceptado el hecho de que obtengan menor nivel de anti-HBs tras la vacunación⁵². Incluso pueden tener infección por VHB tras la vacunación por no tener protección inmunológica⁵³. Diversos estudios sugieren dar en este grupo de riesgo el doble de la dosis vacunal habitual (40 microgramos) o regímenes vacunales con más de 3 dosis que permitan obtener mejores tasas de seroconversión^{29,52,54}.

En este grupo de personas está justificado, por tanto, dar la dosis de refuerzo si es preciso. En caso de que no respondan, se puede dar una nueva dosis, o incluso dos dosis juntas, siendo necesaria la monitorización serológica posterior⁵². Se recomienda realizar un test postvacunal cada 6-12 meses³⁸.

Otros grupos de riesgo

No se recomienda la dosis de refuerzo en otros grupos teóricamente expuestos, como en viajeros ocasionales a zonas endémicas, residentes de instituciones mentales, inmigrantes y contactos de portadores del HBsAg. En estos casos se estima que la vacunación primaria es suficiente y efectiva³⁸.

CONCLUSIONES

En individuos inmunocompetentes no parece necesaria la monitorización serológica para aplicar dosis de refuerzo tras la vacunación primaria, al menos en los primeros 5-10 años. El seguimiento postvacunal es necesario en los grupos de riesgo, fundamentalmente inmunodeprimidos y personal sanitario que no hayan alcanzado niveles protectores. En los no respondedores a la vacunación primaria, la dosis de refuerzo permite en estos grupos de riesgo, obtener una respuesta protectora en la mayoría de los casos. Sin embargo, no existe una guía unificada para la administración de las dosis de refuerzo según los niveles de anti-HBs alcanzados tras la vacunación primaria. Es necesario un mayor consenso res-

pecto a la idoneidad del control postvacunal, y a la estrategia a seguir con posterioridad con respecto a la dosis de refuerzo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Szmunness W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A: A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology* 1981; 1:377-85.
2. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune responses to late booster doses of hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1985; 17: 249-254.
3. Iwarson S: Strategies for immunisation against hepatitis B in western Europe. *Vaccine* 1993; 11 (suppl 1): S 18-20.
4. Marchou B, Picot N, Chavanet P, Auvergnat JC, Armengaud M, Devilliers P, et al. Three-week hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1481-3.
5. Centers for Disease Control. Recommendations of the Immunisation Practices Advisory Committee. Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1985; 34: 329-35.
6. World Health Organization. Informal consultation on quadrivalent diphtheria-tetanus-pertussis-hepatitis B vaccine: final report. Geneva: WHO, 1992.
7. Salisbury DM, Begg NT, editores. *Immunisation against infectious disease*. London: HM Stationery Office: 1996; p. 95-108.
8. Jilg W, Schmidt M, Zachoval R, Deinhardt F. Hepatitis B vaccination: how long does protection last? *Lancet* 1994; 2: 458.
9. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, Thompson SE, Judson FN, Echemberg DF, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209-14.
10. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Four years experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1989; 17: 70-76.
11. Benhamou E, Courouze A-M, Laplanche A, Jungers P, Tron JF, Crossnier J. Long term results of hepatitis B vaccination in patients on dialysis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1710-1.

12. Yvonne B, Coursaget P, Chotard J, Sarr M, Ndoye R, Chiron JP, et al. Hepatitis B vaccine in infants from an endemic area: long term anti-HBs persistence revaccination. *J Med Virol* 1987; 22: 315-21.
13. Davidson M, Krugman S. Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: immunogenicity and effect of a booster dose. *J Infect* 1986; 13 (suppl A): 31-8.
14. Wismans PJ, Van Hattum J, Mudde GC, Enderman HJ, Poel J, De Gast GC. Is booster injection with hepatitis B vaccine necessary in healthy responders? A study of the immune response. *J Hepatol* 1989; 8: 236-40.
15. 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: 674-77.
16. Bulkow LR, Wainwright RB, McMahon BJ, Parkinson AJ. Increases in levels of antibody to hepatitis B surface antigen in a immunized population. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 933-7.
17. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, Read A, Friedman LS, Goldman IS, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 1993; 95: 584-8.
18. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, Vigano P, Cargnel A, Hojvat S, et al. Kinetics of antibody response to hepatitis B virus determinants and to recombinant vaccines in Italy. *J Med Virol* 1990; 32: 219-24.
19. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-27.
20. Leroux-Roels G, Van Hecke E, Michielson W, Voet P, Hauser P, Petre J. Correlation between in vivo humoral and in vitro cellular immune responses following immunisation with hepatitis B surface antigen (HbsAg) vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 812-18.
21. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune response to hepatitis B revaccination. *J Med Virol* 1988; 24: 377-84.
22. Krugman S, Davidson M. Hepatitis B vaccine: prospects for duration of immunity. *Yale J Biol Med* 1987; 60: 333-8.
23. Stevens CE, Toy PT, Taylor PE, Lee T, Yip HY. Prospects for control of hepatitis B virus infection: implications of childhood vaccination and long-term protection. *Pediatrics* 1992; 91: 170-3.
24. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination. *J Hepatol* 1988; 1: 201-7.
25. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Acute hepatitis B after vaccination. *Lancet* 1995; 345: 261-2.
26. Alper CA, Kruskall Ms, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of nonresponse to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 708-12.
27. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes CE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis: immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496-501.
28. Denis F, Mounier M, Hessel L, Michel JP, Gualde N, Dubois F, et al. Hepatitis B vaccination in elderly (abstract). *J Infect Dis* 1984; 149: 1019.
29. Tayal SC, Sankar KN. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS* 1994; 8: 558-9.
30. Chiamonte M, Ngatchu T, Majori S, Baldo V, Moschen ME, Renzulli G et al. Response to an extra dose of hepatitis B vaccine and specific antibody persistence in nonresponders to primary immunisation. *Scan J Gastroenterol* 1995; 30: 601-3.
31. Bortolotti F, Crivellaro C, Pornaro E, Realdi G. hepatitis B in nonresponder to hepatitis B vaccine. *Infection* 1988; 16: 119-20.
32. Del Canho R Schalm SW, Heijntink RA. Hepatitis B revaccination of neonates with inadequate response after primovaccination. *Vaccine* 1992; 1; 10: 69.
33. Belloni C, Pistorio A, Tinelli C, Komakec J, Chirico G, Rovelli D, et al. Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study. *Vaccine* 2000; 18: 1307-11.
34. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000; 31: 230-4.

35. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Is there a need for boosters of hepatitis B vaccine. *Viral Hepatitis Rev* 1998; 4: 43-46.
36. Clemens R, Sanger R, Kruppenbacher J, Hobel W, Stanbury W, Bock HL, et al. Booster immunization of low- and non-responders after a standard three dose after hepatitis B vaccine schedule. Results of a post-marketing surveillance. *Vaccine* 1997; 15: 349-52.
37. Tilzey AJ, Palmer SJ, Banatvala JE, Vines SK, Gilks WR. Hepatitis B vaccine boosting among young healthy adults. *Lancet* 1994; 344: 1438-40.
38. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. *Lancet* 2000; 355:561-5.
39. Gregorek H, Madalinski K, Woynarowski M, Mikolajewicz J, Syczewska M, Socha J. The IgG subclass profile of anti-HBs response in vaccinated children and children seroconverted after natural infection. *Vaccine* 2000; 18: 1210-7.
40. Kato H, Nakata K, Hamasaki K, Hida D, Ishikawa H, Aritomi T, et al. Long-term efficacy of immunization against hepatitis B virus in infants at high-risk analyzed by polymerase chain reaction. *Vaccine* 1999; 18: 581-7.
41. Duval B, Boulianne N, De Serres G, Laflamme N, De Wals P, Masse R, et al. Comparative immunogenicity under field conditions of two recombinant hepatitis B vaccines in 8-10-year-old children. *Vaccine* 2000; 18: 1467-72.
42. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl Med* 1997; 336: 196-204.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis Surveillance. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention; 1995 Report 56.
44. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccinations. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40 (RR-13): 1-19.
45. Westmoreland D, Player V, Heap DC, Hammond A. Immunisation against hepatitis B - what can we expect? Results of a survey of antibody response to immunisation in persons 'at risk' of occupational exposure to hepatitis B. *Epidemiol Infect* 1990; 104: 499-509.
46. Trivello R, Chiaramonte M, Ngatchu T, Baldo V, Majori S, Moschen ME, et al. persistence of anti-HBs antibodies in health care personnel vaccinated with plasma-derived Hepatitis B vaccine and response to recombinant DNA HB booster vaccine. *Vaccine* 1995; 13: 138-41.
47. Barash C, Conn MI, DiMarino AJ Jr, Marzano J, Allen ML. Serologic hepatitis B immunity in vaccinated health care workers. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1481-3.
48. Pallás JR, Fariñas-Álvarez C, Prieto D, Delgado-Rodríguez M. Coinfections by HIV, hepatitis B and hepatitis C in imprisoned injecting drug users. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 699-704.
49. Delgado-Iribarren A, Calvo M, Perez A, del Alamo M, Cercenado S. Intravenous drug users serologic control: what may be prevented? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18: 2-5.
50. Borg L, Khuri E, Wells A, Melia D, Bregaza NV, Ho A, Kreek MJ. Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV-1 Seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. *Addiction* 1999; 94: 489-493.
51. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure. *J Infect Dis* 1988; 157: 332-7.
52. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18: 1161-5.
53. Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN. Hepatitis B vaccine: an overview. En: Eds Vyas GN, Diestang JL, Hoofnagle JH, editores. *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando: Grune and Stratton, 1984; p. 275-91.
54. El-Reshaid K, Al-Mutfi S, Johny KV, Sughatan TN. Comparison of two immunization schedules with recombinant hepatitis B vaccine and natural immunity acquired by hepatitis B infection in dialysis patients. *Vaccine* 1994; 12: 223-8.