

ORIGINALES**INMUNOGENICIDAD DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN ESCOLARES DE MADRID****A. Gil Miguel, M. L. Lasheras Lozano, M. J. Vizcaino, J. del Rey Calero, D. Martín Hernández**

Departamento de Medicina preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Se ha realizado una campaña de vacunación contra la hepatitis B en 3 centros de enseñanza de Madrid. La población objeto de estudio estaba formada por alumnos con edades comprendidas entre 5 y 17 años.

Fueron vacunados con la vacuna DNA recombinante Enderix B todos aquellos sujetos que cumplieron los criterios previos de vacunación (Ag HBs y Anti core negativos). La pauta seguida fué 0-1-6 meses. A los menores de 12 años se les aplicó una dosis de 10 µg, siendo de 20 µg para quienes tenían 12 ó más años.

Se determinó la respuesta vacunal, mediante estudio serológico (anti HBs) al mes de la última dosis (7.º mes del comienzo de la vacunación).

Las variables del estudio para cada individuo, han sido la edad y el sexo y para cada intervalo o estrato de dichas variables, fueron determinadas la tasa de seroprotección (% de pacientes con 10 ó más UI/l) y la media geométrica de los títulos de anticuerpos (AntiHBs M.G.T.)

La tasa de seroprotección global en el 7.º mes, resultó ser del 99 %. No se aprecia asociación significativa en lo referente al sexo, ni entre la edad media de los "respondedores" y la de los "no respondedores".

En lo referente al nivel de anticuerpos anti HBs alcanzado en el 7.º mes, valorada utilizando la M.G.T., ha sido de 9.283,2 UI/l. No apreciándose ninguna correlación entre la edad y el título de anti HBs.

Palabras clave: Hepatitis B. Inmunogenicidad. Población escolar.

ABSTRACT**Immunogenic Action of the Vaccine Against the Hepatitis B Virus in School Children in Madrid**

We carried out a vaccine program against Hepatitis B in scholar population aged 5 to 17 educated in 3 institutions of Madrid city/ region. Those children who followed the vaccination criteria (negative HBsAg and Anti HBc markers) were vaccinated. The vaccination regimen (Enderix B recombinant DNA vaccine) was 0-1-6 months and dose was 10 and 20 µg i.m. for those aged 6 to 13 and 13 to 17 respectively.

The postvaccine serologic results (anti-HBs titer) was evaluated one month after the last dose, at 7th month from the beginning.

The variables of study were age and sex for each individual. Corresponding to these variables both seroconversion rate (percentage of patients with 10 UI/l of anti-HBs) and the geometric mean titer of antibodies (GMT anti-HBs titer) were determined.

The overall seroconversion rate at 7th month was 99 %. There is not significant association neither regarding the sex nor mean age between "responders" and "no responders".

The titer of anti-HBs antibodies, expressed using the G.M.T., which was reached at 7th month was 9.283,2 UI/l. Finally, there is not correlation between age and anti-HBs antibody titer.

Key Words: Hepatitis B, Immunogenicity, Scholar population.

INTRODUCCION

Está universalmente aceptado que la infección por el virus de la hepatitis B consti-

tuye un importante problema de salud pública. La O.M.S. estima que una cuarta parte de la población mundial ha sufrido la infección y que casi 300 millones de individuos son portadores crónicos de este microorganismo, siendo la incidencia anual superior a 50 millones de casos¹⁻³.

Correspondencia:
Profesor A. Gil Miguel.
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Facultad de Medicina U.A.M.
C/ Arzobispo Morcillo 4. 28029 MADRID

En España, aunque no existen datos reales sobre la incidencia de hepatitis B, se cree que el número de casos aumenta cada año, estimándose la incidencia anual máxima en 22.500 casos y el número de portadores asintomáticos en torno a los 500.000.³⁻⁵. Por otra parte, se acepta que el 25 por ciento de los portadores crónicos desarrollan cirrosis hepática y el 20 por ciento hepatocarcinoma^{6,7}.

Toda la bibliografía consultada reconoce que la infección sufrida antes de los 6 años de edad se cronifica en un porcentaje muy alto^{7,8}. En nuestro medio, el Ag HBe que indica la capacidad infectante es más frecuente en portadores jóvenes⁹⁻¹¹. De ello podemos deducir que el portador crónico, sobre todo si es joven, representa un eslabón fundamental en la transmisión de la hepatitis B, por lo que su identificación y seguimiento ha de ser el primer planteamiento en el control de la hepatitis B. Será imprescindible además luchar contra la aparición de nuevos casos, ya que al reducir el número de infecciones en la infancia, disminuye también el número de portadores. Para conseguir esto los esfuerzos deberán concentrarse en los sujetos más susceptibles, que en éste caso son los niños y los adolescentes. La inexistencia de un tratamiento eficaz contra ésta enfermedad, nos obliga a poner en marcha todas las medidas preventivas de que disponemos. Sin olvidar las medidas higiénicas tradicionales para combatir la infección, contamos actualmente con la vacuna obtenida por ingeniería genética, cuya capacidad inmunogénica ha sido ampliamente documentada en otros grupos de población^{3,4,12-16}.

Nosotros hemos querido conocer la prevalencia de portadores e inmunes, así como la inmunogenicidad de la vacuna en una población escolar de Madrid, datos que creemos serán de gran utilidad para poder plantear una posible estrategia vacunal en la población infantil.

POBLACION Y METODOS

El trabajo realizado ha sido un estudio observacional de tipo transversal, pretendiendo examinar la prevalencia de los marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y la inmunogenicidad de la vacuna contra este virus, valorando la edad y el sexo.

Se valoraron los marcadores diferenciando en:

Individuos susceptibles de vacunación, cuando el antígeno HBs(Ag HBs) y el anticuerpo HBc (AcHBc) fueron negativos.

Individuos inmunes, cuando el Ac HBc fue positivo.

Individuos portadores, cuando el Ag HBs fue positivo independientemente de que tuviesen o no otros marcadores.

Estas variables nos permitieron cuantificar para cada marcador o factor de riesgo, los individuos que han entrado en contacto con el VHB y los que son portadores y por lo tanto potencialmente infectivos.

Se realizó la determinación serológica a 1183 alumnos pertenecientes a tres centros escolares de Madrid capital, como un esfuerzo de investigación puntual del departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. Antes de iniciar el estudio se informó a los padres sobre la importancia de la hepatitis B y la posibilidad de prevenirla con la aplicación de una vacuna inocua. Se les pidió autorización escrita para realizar a sus hijos las extracciones previa y posterior a la vacunación, así como para la administración de la vacuna. Se les comunicó asimismo la utilización de material desechable en todas las intervenciones.

La primera actuación fue la extracción de la sangre para investigar los marcadores Ag HBs y Ac HBc, lo que se llevó a cabo mediante técnica cualitativa de enzimoimmunoensayo.

Se comenzó la campaña de vacunación con todos aquellos que no habían sido inmunizados por infección natural (AgHBs-y AchBc-) ¹⁷. Este grupo estaba constituido por 1164 individuos, determinándose la respuesta vacunal solo en 1062, dado que en 102 casos no se pudo determinar por faltar al colegio el día de la determinación, abandono de la pauta vacunal o por no conceder el permiso para su realización, lo que supone una pérdida del 8,7 %.

Vacunación: Se ha utilizado vacuna DNA recombinante de la hepatitis B (Engerix-B Smith Kline Biologicals). La vacuna fue inyectada por vía intramuscular en región deltoidea, que es la localización que confiere mayor inmunogenicidad ^{3, 4, 18}. Todos los sujetos recibieron la misma dosis de 10 ó 20 µg, con la pauta 0-1-6 meses, en función de la edad (menos de 12 años y 12 ó más años). Esta pauta es la recomendada por su mayor eficacia ^{3, 19, 20}.

Determinación serológica postvacunal: Se han determinado los títulos de anticuerpos anti HBs al mes de la tercera dosis (7.º mes). Su cuantificación se realizó mediante microenzimoinmunoanálisis comercializado por Abbot. Considerando como título protector a ≥ 10 UI/l ^{2, 4, 20}. Han sido calculadas la tasa de seroprotección (% de individuos con ≥ 10 UI/l) y la media geométrica del título de anti HBs (M.G.T.).

La respuesta según el título (UI/l) ha sido distribuida en 6 grupos: <10, 10-99, 100-999, 1.000-9.999, 10.000-99.999, y ≥ 100.000 .

Metodología utilizada: Toda la información recogida ha sido procesada en un ordenador IBM PC, mediante la base de datos SIGMA.

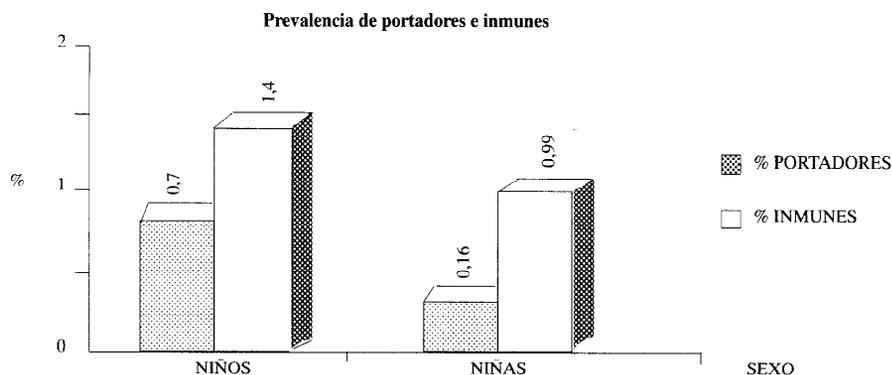
Para determinar las asociaciones con significación estadística entre las variables cualitativas ha sido utilizado el método del Chi 2. El criterio de asociación estadística como probabilidad de error $p < 0,05$ ²¹. Se ha determinado la relación entre las variables cuantitativas edad y título de antiHBs, mediante el cálculo de coeficientes de correlación de Pearson (r) ²¹.

RESULTADOS

A. Antes de la vacunación:

De los 1183 niños a los que se les hizo determinación prevacunal de marcadores, 611 eran mujeres (51,65 %) y 572 varones (48,35 %). Del total, 19 presentaron algún marcador positivo (AgHBs, AchBc ó los dos) siendo incluidos así en los grupos de portadores o inmunes. Se obtuvo una prevalencia de portadores del 0,4 %, correspondiendo 0,16 % a las niñas y 0,7 % a los niños. La prevalencia de inmunes fue de 1,2 %, siendo del 0,99 % en niñas y del 1,4 % en niños. (Figura 1). Como podemos ver la prevalencia de portadores ha sido francamente baja siendo del 0 % en todos los grupos de edad menos en los de nueve años con un caso

FIGURA 1



(2,13 %), a los 13 años con un caso (1,56 %), a los 15 años con 3 casos (1,05 %) y a los 16 años con un caso (0,58 %); en cuanto a la prevalencia de inmunes fue la siguiente un caso a los 7 años (2 %), un caso a los 9 años (2,13 %), un caso a los 10 años (2,38 %), tres en los de 14 años con un 1,38 %, cuatro en los de 15 años con un 2,11 %, dos en los de 16 años con un 1,17 %, y uno en los de 17 años con 1,35 %; siendo del 0 % en el resto de los grupos de edad estudiados. El resto de la población estudiada (1164 niños) fué susceptible de vacunación contra el virus de la hepatitis B. (Figura 2).

B. Al mes de la última dosis (7.º mes de seguimiento)

1. Inmunogenicidad de la vacuna:

La tasa de seroprotección global ha sido del 99 %. Siendo en niños de 98,72 % y en niñas de 99,04 %. No encontramos diferencias significativas entre las tasas de seroprotección de ambos sexos, pero si hubo variaciones entre algunos grupos etarios, siendo la tasa inferior a los 8 años con el 97,4 % y la mayor a los 5, 7, 9, 10, 11 y 13 años con el 100 % (Figura 3). Al comparar el grupo de edad menor de 12 años con el de 12 años ó más, tampoco encontramos significación

en cuanto a las tasas de seroconversión (Figura 4).

2. Distribución de los niveles adquiridos

Aunque las tasas de seroconversión en cuanto a edad y sexo son similares, la distribución de los niveles, según el título de anticuerpos alcanzado, varía discretamente entre unos grupos y otros (Tabla 1).

Casi un 50 % de los sujetos, alcanzan niveles de anticuerpos entre 10.000 y 99.999, lo que puede considerarse una respuesta muy buena y solo el 3,8 % presentan niveles inferiores a 100UI/l.

Respecto al sexo los niños muestran una M.G.T. de 8.429 las niñas un poco más elevada, 10.292, no obteniéndose diferencia significativa.

3. Influencia de la edad en la respuesta a la vacunación

No hay diferencias entre las edades medias de los respondedores ($13,3 \pm 3,39$ años) y los no respondedores ($12,5 \pm 4,03$ años), tampoco existen diferencias entre las M.G.T. de los respondedores en los distintos grupos de edad. Por lo que no hemos podido demostrar que la edad sea un factor influyente ni en la tasa de sero-

FIGURA 2

Distribución de la población por edades

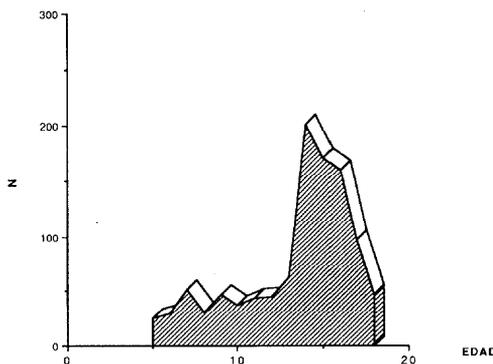


FIGURA 3

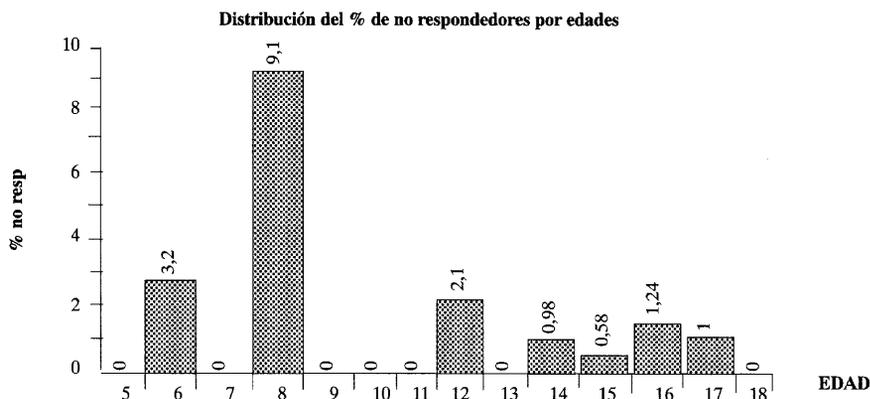
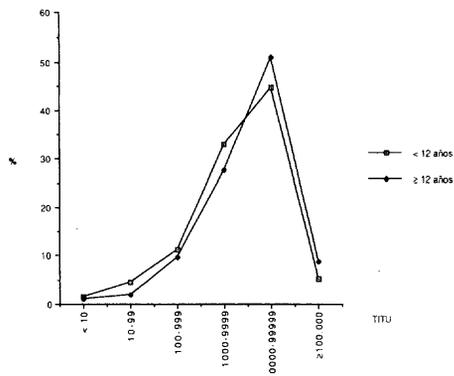


FIGURA 4

Inmunogenicidad de la vacuna en función de la edad. Menores de 12 años y 12 ó más años.



conversión ni en el título de anticuerpos alcanzado.

DISCUSION

Con este trabajo, hemos pretendido conocer la prevalencia de sujetos portadores e inmunes de infección por el virus de la hepatitis B en una población compuesta por niños y adolescentes de Madrid, así como su respuesta a la vacunación. A pesar de que no se dispone de datos que reflejen fielmente la prevalencia de infección en nuestro país por este virus, algunos estudios^{3, 5, 6, 17, 22, 23} sugieren que del 1 al 2 % de la población general son portadores crónicos de AgHBs y aproximadamente el 18 % han pasado la infección.

Como era de esperar, los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran prevalencias, cuyos valores están muy por debajo de las citadas en el párrafo anterior. Si revisamos los datos que relacionan edad con prevalencia podemos observar que existe una

TABLA 1

Distribución del título de antiHBs en el total de la población y por sexo

Título antiHBs	% Total	% Niños	% Niñas
< 10	1	1,3	0,95
10-99	2,8	2,2	3
100-999	9,9	7,6	12,2
1.000-9.999	28,8	29	28,5
10.000-99.999	49,6	53,2	45,9
≥ 100.000	7,8	6,6	9,2

tendencia creciente de las prevalencias a medida que aumenta la edad, pero no hemos podido demostrar correlación entre estas variables, aunque si bien las prevalencias encontradas han sido suficientemente bajas como para no recomendar el screening prevacunal, dado que este encarecería los costes de una posible campaña vacunal. Aunque la infección en la infancia puede adquirirse a cualquier edad, parece que en lo que se refiere a transmisión horizontal, la mayor incidencia se registra en edades comprendidas desde la adolescencia a los primeros años de la edad adulta ^{2, 3, 7, 8, 23, 24}. Esto podría explicar nuestros resultados, ya que la edad del grupo de población estudiada está comprendida entre los 5 y los 17 años, siendo el riesgo en estas edades muy similar y es justo a partir de ellas cuando puede aumentar considerablemente.

Algo similar nos ha ocurrido al relacionar las prevalencias con la variable sexo. Obtenemos valores de portadores e inmunes ligeramente mayores en varones que en mujeres, pero estas diferencias no son significativas en contraposición a lo referido por algunos autores ^{25, 26}.

Estudio serológico postvacunal

El estudio serológico postvacunal realizado en el 7.º mes puso de manifiesto una tasa de seroconversión global del 99 %. Porcentaje que incluso supera las tasas obtenidas en otras poblaciones sanas. Por otra parte los niveles de antiHBs son altos, mostrando el 96,2% valores mayores ó iguales a 100 UI/l y siendo la M.G.T. de 9.283,2 UI/l. Comparados estos resultados con los obtenidos en otros trabajos ^{4, 13, 17}, consideramos que la respuesta a la vacunación ha sido muy buena, tanto en lo que se refiere a la tasa de seroconversión como a los niveles de anticuerpos alcanzados. El hecho de no poder corroborar la correlación positiva entre la edad y los niveles de anticuerpos que han demostrado numerosos estudios ^{13, 14, 27-31} pudiera ser consecuencia de la semejanza

de comportamiento existente en nuestro grupo de sujetos y ya comentada al hablar de las prevalencias. Quizá las diferencias significativas aparezcan al comparar sujetos de nuestro estudio con otros de edades superiores.

Es interesante señalar que se desconoce la duración de la protección que otorgan estos niveles de anticuerpos, ya que no existe acuerdo sobre este punto. Se acepta que cuanto mayores son los niveles alcanzados, más tiempo dura la protección. Algunos autores afirman que la protección persiste después de que los niveles de anticuerpos descienden por debajo de 10 UI/l e incluso después de que se hacen indetectables, mientras que otros recomiendan una dosis de recuerdo cuando los niveles descienden por debajo de 10 UI/l ^{2, 32-35}. En cualquier caso y mientras esta situación no se clarifique la dosis de recuerdo es recomendada entre 5 y 7 años después de la vacunación primaria ^{3, 34, 35, 40}. Nosotros, valorando los altos niveles de anticuerpos obtenidos en este grupo de niños, nos atrevemos a recomendar la vacunación universal al final de la infancia o el comienzo de la adolescencia, lo que protegerá a los sujetos cuando alcancen la edad de mayor riesgo para adquirir la infección, por otra parte, y dado que los niveles de anticuerpos superaban en un 96,2 % los 100 UI/l, creemos que en parte también hace innecesario la determinación postvacunal del título de anticuerpos.

Por último, una razón más para introducir la vacunación en estas edades, es la integración en los centros de enseñanza general de una población de alto riesgo, como son los deficientes mentales, cuya prevalencia de portadores es muy superior a la de la población normal de su misma edad (entre 5,8 % y el 23,9 %) ^{29, 37, 39}. La transmisión del virus desde estos sujetos a sus compañeros de escuela está favorecida por la alta frecuencia de portadores, por una fase de replicación (AgHBe+) más prolongada ^{13, 37} y por las peculiares características de relación con sus compañeros.

BIBLIOGRAFIA

1. Maynard J, Kane M, Hadler S. The global control of hepatitis B through vaccination. En: Zuckerman A.G. editores; Selected abstracts submitted for the 1987 International Symposium on viral hepatitis and liver disease. Londres: Organon Tecnica, 1987: 89.
2. Castilla Cortazar T, Martín Castilla L, Martín Hernández D. Hepatitis B y su prevención en la población infantil. III Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid: Alpe Aditores S.A., 1990: 25-43.
3. Picazo de la Garza JJ, Romero Vivas J. Hepatitis y sida. Madrid: Gráficas Laga S.A., 1991: 26-73.
4. Juanes Pardo JR de, Domínguez Rojas V. Profilaxis contra V.H.B. en España. Seis años de seguimiento. Rev Esp Microbiol Clin 1988; 3: 110-120.
5. Sánchez Tapias JM. Hepatitis B. Jano 1987; 1: 27-34.
6. Bruguera M. La vacunación contra la hepatitis B. Un objetivo prioritario. Jano 1989; 37: 61-62.
7. Wolfgang Jilg, Friedrech Deinhardt. ¿Podríamos erradicar la hepatitis B? Salud Mundial 1988: 10-12.
8. L Gray Davis, David J Weber, Stanley M Lemon. Horizontal transmission of hepatitis B. Virus. Lancet 1989; 1: 889-893.
9. Informe del comité de expertos de la O.M.S. Ginebra: OMS; 1977. Serie informes técnicos 602: 42-46.
10. Arístegui J, Pérez A, Cisterna R, Suárez D, Delgado A. Características de la difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B: Aportación casuística y revisión de la literatura. Enf inf y microbiol clin 1989; 7: 38-42.
11. Alexander GJM. Inmunología de la infección por virus de la hepatitis B. En: Hepatitis vírica de AJ Zuckerman. Ed. Edika Med S.A. Barcelona: Edika Med, 1991: 56-69.
12. Panizo Delgado A, Martínez Artola V. Vacunación contra la hepatitis B. Inmunogenicidad de la vacuna plasmática en personal hospitalario. Med clin (Barc) 1989; 92: 401-404.
13. García Bengoechea M, Cortés A, Cabriada J, Albizu I, Dorronsora M, Arriola JA et al. Reapuesta a la vacuna DNA Recombinada antihepatitis B en deficientes mentales con síndrome de Down. Estudio controlado. Med clin (Barc) 1990; 94: 528-530.
14. Cobo Soriano J, Gil Miguel A, Rey Calero J, Herruzo Cabrera R, Martín Hernández D. Inmunogenicidad de la vacuna contra el VHB en deficientes mentales. Atenc Prim 1991; 8: 18-24.
15. Grupo español para el estudio de la hepatitis víricas. Informe sobre la utilización de la vacuna antihepatitis B en el personal sanitario de los hospitales españoles. Med clin (Barc) 1988; 90: 355-357.
16. De Juanes JR, Fuertes A, Lago E, Herrero R. Vacuna contra la hepatitis B en personal sanitario. Cuatro años de seguimiento. Rev Esp Microbiol clin 1987; 2: 225-228.
17. Bruguera M. ¿Cómo y a quien vacunar contra la hepatitis B en España? Med clin (Barc) 1984; 82: 546-548.
18. Heijtkink RA, Brenkers AAFM, den Hartigh G. Low dose intradermal vaccination against hepatitis B in mentally retarded patients. Vaccine 1988; 6: 59-61.
19. André FE, Path FRC. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87: 3A14S-3A20S.
20. Castilla Cortazar T, Martín Castilla L, Martín Hernández D. Vacuna antihepatitis B obtenida por ingeniería genética. IV Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid: Ed. Alpe Editores, 1991: 20-27.
21. Carrasco de la Peña, JL. El método estadístico en la investigación médica. 3 ed. Madrid: 113-180.
22. Alvarez Fernández M, Carrión Tomás A M, García Pont J, Molina García J, Roselló Farrás, Trayols Bonet J. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en gestantes de Alicante. Aten Prim 1989; 6: 222-224.
23. Vargas V, Pedreira JD, Esteban R, Hernández JM, Piqueras J, Guardia J. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en población sana. Med Clin (Barc) 1982; 78: 265-267.

24. Castilla Cortazar T, Martín Castilla L, Martín Hernández D. Nuevos aspectos científicos en la vacunación de la hepatitis B. La primera vacuna obtenida por ingeniería genética. II Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Madrid: Ed. Alpe Editores. 1989: 14-15.
25. Brugucra M, Caballería J, Acero D, Bosch J, Rodes J. Transmisión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. *Gastroent Hepatol* 1980; 3: 13-18.
26. Saraux JL, Buffet C, Etienne JP. Prevalence des marqueurs du virus de l'Hépatite B dans l'entourage des porteurs de l'antigène HBs. *Gastroenterol Hepatol* 1985; 91: 403-408.
27. Heijtkink RA, De Jong P, Schalm SW, Masucl N. Hepatitis B vaccination in Down's syndrome and other mentally retarded patients. *Hepatology* 1984; 4: 611-614.
28. Aristegui Fernández J, Cisterna Cáncer R, Muñiz Saitua J. Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. *Med Clín (Barc)* 1989; 92: 323-327.
29. Van Damme P, Vranckx R, Safary A. Protective efficacy of a recombinant deoxyribonucleic acid hepatitis B vaccine in institutionalized mentally handicapped clients. *Am Med* 1989; 87: 3A26S-3A29S.
30. Corrao G, Calleri M, Zotti M. Immune response to anti-HBV vaccination: study of conditioning factors. *Eur Epidemiol* 1988; 4: 492-496.
31. McLean AA, Hilleman MR, McAleer NJ, Buynak EB. Summary of worldwide clinical experience with HB-Vax. *Infectious* 1983; 7: 95-104.
32. Wolfgang Jilg, Marion Schmidt, Friedrich Deinhardt, Reinhart Zachoval. Hepatitis B vaccination: How long does protection last? *Lancet* 1984; 2: 458.
33. International group of immunisation against hepatitis B. Immunisation against hepatitis B. *Lancet* 1988; 1: 875-876.
34. Wismans PJ, van Hattum J, Mudde GC, Endeman HJ, de Gast GC. ¿Es necesaria la dosis de refuerzo de la vacuna de la hepatitis B en las personas sanas que responden? *Epidemiol* 1989; 8: 236-240.
35. Sherlock S. Hepatitis vírica B, A, no A no B. *Hepatol*. 1989; 8(2): 254-258.
36. Cobo Soriano J, Gil Miguel A, Rey Calero J, Herruzo Cabrera R, Domínguez Rojas V. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis B en sujeto con síndrome de Down. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990; 5: 599-602.
37. García Bengoechea M, Legarda JJ, Cortés A, Enriquez I, Arriola JA, Arenas JI. Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 10-13.
38. Torres JM, Brugura M, Fos E, Mayor A, Hierro FR. Inmunogenicidad y eficacia a largo plazo de la vacuna de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras de antígeno HBs. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 247-249.
39. Jové Balaña, J, Bermudez A, Alaban E et al. Prevalencia de marcadores de infección por virus de la hepatitis A y B en pacientes y personal sanitario de una institución para deficientes mentales. *Gastroenterol Hepatol* 1985; 8: 495-499.
40. Brugura M. Hepatitis vírica. *Profilaxis*. *Jano* 1987; 1: 75-78.