

Respuesta a la vacunación contra la hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá

Henry Cuevas, Hugo Fajardo, Gloria Mejía, Marlén Neira,
María Gutiérrez, Fernando De La Hoz, Jorge Raad

Objetivo: evaluar la respuesta protectora y la frecuencia de reacciones adversas de la vacuna recombinante cubana Heberbiovac HB contra el virus de la hepatitis B (VHB) en trabajadores de la salud del Hospital San Juan de Dios de Bogotá (HSJD), y estudiar el riesgo que tienen estos trabajadores de contraer la infección por VHB. **Método:** se utilizaron los marcadores del anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBs) y del anticuerpo contra el antígeno central (anti-HBc) del virus de la hepatitis B, los cuales fueron medidos 15 meses después de la vacunación en 132

trabajadores participantes. **Resultados:** esta vacuna (Heberbiovac HB) produjo una seroprotección de 93,2% (IC95%=87,0 a 96,6%). El dolor local y el malestar general fueron los síntomas adversos más frecuentes derivados de su aplicación. Los trabajadores estudiados presentaron un alto riesgo para contraer la infección por VHB, ya que 22,2% (26/132) refirieron accidentes laborales con sangre o secreciones corporales en los últimos 15 meses postvacunación y 7,6% (2/26) de estos accidentes fueron positivos para el anticore del VHB. **Conclusiones:** 1) La vacuna estudiada posee cualidades de reactogenicidad e inmunogenicidad similares a las descritas con otras vacunas recombinantes. 2) Los trabajadores del Hospital San Juan de Dios tienen un alto riesgo para contraer la infección por VHB, siendo el grupo de enfermería el de mayor riesgo.

Introducción
Está claramente establecido el riesgo de adquirir una infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en el personal de salud, especialmente el que desarrolla su actividad profesional en los hospitales (1). A pesar de que se dispone desde inicios de la década de los años ochenta de vacunas eficaces e inocuas para la lucha contra el VHB, la situación epidemiológica mundial no ha experimentado cambios, debido a la poca accesibilidad por el costo que tienen las vacunas, especialmente en los países del tercer mundo (2). El desarrollo de vacunas para prevenir la hepatitis B comenzó

Dr. Henry Cuevas: Médico Epidemiólogo, División Centros de Control de Enfermedades, Instituto Nacional de Salud (INS); Dr. Hugo Fajardo: Internista, Jefe Departamento Servicios Médicos Ambulatorios, Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Profesor Asistente Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia; Dra. Gloria Mejía: Bacterióloga, Laboratorio Hospital San Juan de Dios, Bogotá; Dra. Marlén Neira: Bacterióloga, Laboratorio de Virología, INS; Dra. María Gutiérrez: Jefe de Enfermería, Departamento Consulta Externa, Hospital San Juan de Dios, Bogotá; Dr. Fernando De La Hoz: Médico Epidemiólogo, Jefe División Centros de Control de Enfermedades, INS; Dr. Jorge Raad: Médico. Subdirector de Epidemiología y LNR, INS, Profesor Titular, Universidad de Caldas.

en la década de 1970 a 1980, con el desarrollo de vacunas plasmáticas las cuales, a pesar de su bien probada eficacia y seguridad, han presentado inconvenientes, tales como la disponibilidad de dosis y la resistencia de los individuos a ser vacunados con un producto obtenido del plasma humano (3).

Los avances experimentados en recombinación génica han permitido obtener vacunas de segunda generación o vacunas recombinantes, que tienen una altísima eficacia y seguridad y un costo relativamente bajo (2). La introducción en los últimos años de una vacuna contra la hepatitis B capaz de inducir casi en la totalidad de las personas inmunocompetentes anticuerpos protectores contra el VHB, permite disponer de un método eficaz de protección de las personas en riesgo de contraer una infección por este virus, tales como el personal que labora en salud, especialmente en contacto directo con los pacientes (3). En esta línea, el Hospital San Juan de Dios desarrolló en 1994 y 1995 un programa de vacunación contra la hepatitis B, previo estudio de marcadores en 1617 de sus trabajadores de la salud, encontrándose una prevalencia para cualquier marcador serológico de 13.1% (4).

Durante este programa de vacunación se aplicaron a los trabajadores susceptibles tres dosis de la vacuna recombinante Heberbiovac HB (20 µg dosis) intramuscular con un esquema de vacunación de cero, uno y seis meses a 840 trabajadores (31/10/94; 30/11/94; 30/05/95).

Con el presente estudio evaluamos el grado de respuesta alcanzado con la vacunación, además

de algunas reacciones adversas presentadas. Este conocimiento es fundamental para la planeación de futuros programas similares de vacunación contra la hepatitis B y posibilita la predicción de la duración de la inmunidad producida.

Material y método

De los 840 trabajadores susceptibles y vacunados con las tres dosis de la vacuna Heberbiovac HB (20 µg/dosis, administrada intramuscularmente en el deltoides), se escogieron 143, teniendo en cuenta una seroprotección esperada de 95,0% y un nivel de confianza de 99,0%. Se realizó un muestreo aleatorio simple y, previo consentimiento del trabajador y del Comité de Ética del Hospital, se tomaron 7 cc de sangre de los cuales se obtuvo suficiente suero para la determinación de los marcadores anti-HBc y anti-HBs, 15 meses después de la última dosis de vacunación. Previamente a la inmunización los trabajadores fueron evaluados para los marcadores *HBsAg, anti-HBs y anti-HBc.

Las muestras fueron remitidas al laboratorio de virología del Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud, junto con la respectiva encuesta, para el análisis de marcadores. En este análisis se utilizó la técnica de ELISA con reactivos Ausab-Quantitation Panel y hepatitis B virus Core Antigen (Recombinant) Corzyme de Abbott Laboratories. La reacción final se leyó en un equipo Commander PPC a una absorbancia de 492 nm.

Los títulos de anticuerpo contra el antígeno de superficie anti-HBs fueron expresados como

UI/dL, los cuales fueron utilizados en el análisis comparativo con las categorías de interés: edad, sexo, peso, tabaquismo, antecedentes de enfermedad crónica. La seroconversión fue definida como títulos iguales o mayores que 1,0 UI/dL de anti-HBs y la seroprotección como títulos iguales o mayores de 10 UI/dL de anti-HBs.

Se realizó una encuesta en la cual se determinaron datos epidemiológicos básicos, número de dosis aplicadas, reacciones adversas en el proceso de vacunación, y otros factores que intervienen en la seroconversión como antecedentes de tabaquismo, enfermedades crónicas, edad y peso.

El procesamiento de la información y su análisis se realizó en el programa EPI-INFO 6.0. Las diferencias en la seropositividad y los diferentes subgrupos a través de los grupos de edad, sexo y otras variables consideradas en la encuesta se examinaron con la prueba de Chi-cuadrado a un nivel de significación de 0.05; la prueba exacta de Fisher se usó cuando fue necesario, con el mismo nivel de significación. Para comparar las diferencias de promedios, se utilizó el análisis de varianza, y la prueba t de Student para muestras independientes.

Resultados

Se tomaron aleatoriamente un total de 132 muestras de trabajadores del HSJD de Bogotá, que tenían un promedio de edad de 34.6 años (rango: 20 a 53). El 72,7% eran mujeres y 27,2% hombres (Tabla 1). La media de peso fue de

* HBsAg: antígeno de superficie. Anti-HBs: anticuerpo contra el antígeno de superficie y anti-HBc: anticuerpo contra el antígeno central del virus de la hepatitis B.

Respuesta a la vacunación contra la hepatitis B

Edad**	0-9 UI/dL			10-99 UI/dL*			100-999 UI/dL*			1.000-9.999 UI/dL*			>10.000 UI/dL*			Total																	
	F %	M %	T %	F %	M %	T %	F %	M %	T %	F %	M %	T %	F %	M %	T %	F	M	T															
20-29	0	-	0	0	-	0	8	53,3	5	62,5	13	56,5	5	33,3	3	37,5	8	34,7	2	13,3	0	-	2	8,6	15	8	23						
30-39	6	9,3	2	9,0	8	9,3	6	4,5	7	8,1	26	40,6	10	45,4	36	41,8	23	35,9	9	40,9	32	37,2	3	4,6	0	-	3	3,4	64	22	86		
40-49	0	-	0	-	0	-	4	25	1	20	5	23,8	6	37,5	3	60	9	42,8	6	37,5	1	20	7	33,3	0	-	0	-	0	-	16	5	21
>50	1	100	0	-	1	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	100	1	50	0	-	0	-	0	-	1	1	2		
Total	7	7,2	2	5,5	9	6,8	10	10,4	2	5,5	12	9,0	40	41,6	18	50	58	43,9	34	35,4	14	38,8	48	36,3	5	5,2	0	-	5	3,7	96	36	132

* UI/dL: unidades internacionales por decilitro
 ** En años

Tabla 1. Distribución de los niveles de anti-HBs por grupos de edad y sexo.

Síntoma	1 dosis %	2 dosis %	3 dosis %
Dolor local	56 47,9	49 41,9	44 37,6
Malestar general *	24 20,5	15 12,9	14 12
Náuseas	6 5,1	4 3,4	2 1,7
Fiebre	6 5,1	3 2,1	1 0,9
Eritema	5 4,3	6 5,2	7 6,0
Induración	5 4,3	5 4,3	3 2,6
Cefalea	5 4,3	3 2,6	4 3,4
Fatiga	3 2,6	1 0,9	1 0,9
Vómito	2 1,7	1 0,9	- -
Erupción cutánea	2 1,7	- -	- -

* Por 2 días o menos

Tabla 2. Presencia de síntomas referidos con las tres dosis de la vacuna cubana.

Sitio de trabajo	Accidentes	%
Cirugía general	2/4	50
Salas de cirugía	1/7	14,2
Mantenimiento	4/10	40
Nefrología	1/1	100
Oftalmología	2/2	100
Ortopedia	2/3	66,6
Consulta externa	3/8	37,5
Urgencias	2/2	100
Unidad renal	1/1	100
Administrativa	1/11	9,0
Enfermería	6/17	47
Medicina interna	1/4	25
Otros sitios	0/47	-
Total	26/117	22,2

Tabla 3. Distribución de la frecuencia de accidente laborales con sangre o fluidos corporales según sitio de trabajo durante los últimos 15 meses postvacunación.

60.4 kg (rango: 39 a 92 kg), siendo para mujeres de 58 kg (rango: 39 a 92 kg) y hombres de 67,5 kg (rango: 50 a 87 kg).

La distribución por secciones o sitios de trabajo en los 117 trabajadores que respondieron a la encuesta es la siguiente: 14,5% de enfermería, 9,4% de administrativa, 8,5% de servicios generales, 8,5% de mantenimiento, de consulta externa 6,8%, nutrición 6,8%, salas de cirugía 5,9%, farmacia 5,1%, laboratorio 5,1%, unidad de cuidados intensivos 4,3%, cirugía 3,4%, medicina interna 3,4%, ortopedia 2,5%, oftalmología, gastroenterología, urgencias, patología, radiología, unidad de salud mental 1,7%, cada uno, nefrología, unidad renal, cardiovascular, endocrinología, reumatología y trabajo social 0,85%, cada uno.

Treinta de las mujeres (31.2%) tuvieron un peso mayor de 60 kg y siete (19,4%) de los hombres un peso mayor de 70 kg. Veintiséis (18.2%) individuos son fumadores, los cuales presentan una media de 4,4 cigarrillos/día y un rango entre uno y 20 cigarrillos/día. Entre las reacciones adversas encontradas con la primera dosis de vacuna, el dolor local y el malestar general fueron las más frecuentes con 47,9% y 20,5% respectivamente. Las frecuen-

cias de reacciones adversas para las tres dosis se muestra en la Tabla 2.

Al relacionar las variables de sexo y peso, con las reacciones adversas presentadas con cada una de las tres dosis, no se hallaron diferencias significativas: sin embargo, para el grupo de edad entre 20 y 29 años se obtuvieron diferencias significativas con relación al dolor local. Con la primera dosis de la vacuna 30,3% de los trabajadores que tuvieron dolor local pertenecían al grupo de edad de 20 a 29 años (p=0,023), con la segunda dosis 34,6% (p=0,0023) y con la tercera 36,3% (p=0,0021) eran de este grupo de edad.

Veintiséis (22,2%) de 117 trabajadores refirieron haber tenido accidentes laborales que involucraban sangre o secreciones corporales en los últimos 15 meses postvacunación. Dieciocho (69,2%) refirieron un accidente laboral por pinchazo con aguja, cuatro (15,3%) refirieron cortadura, cuatro (15,3%) contacto de piel y solución de continuidad. Todos los trabajadores de las secciones de nefrología, unidad renal y urgencias refirieron haber tenido contacto con sangre o secreciones corporales durante los 15 meses posteriores a la última dosis de vacunación (Tabla 3).

Diecisiete de 26 (65,3%) de los accidentes laborales fueron por contacto con sangre o secreciones de pacientes con infección por VHB conocida, con una media de dos contactos y un rango entre uno y cinco contactos.

Dos de 26 (7,6%) de los accidentes laborales ocurridos durante los 15 meses posteriores a la vacunación fueron positivos para el marcador anticore del VHB. Los dos positivos eran auxiliares de enfermería y refirieron haber tenido un accidente laboral con sangre o fluidos corporales durante los últimos 15 meses postvacunación y consistente en pinchazo con aguja en ambos casos.

De los 132 trabajadores vacunados sólo nueve (6,9%) no habían alcanzado títulos de seroprotección después de las tres dosis de vacuna (títulos de antiHBs mayores de 10 UI/dL), y en siete no se detectó ningún nivel de anticuerpo contra el HBsAg.

Entre los que no seroconvirtieron, seis eran mujeres y uno hombre, cuyo promedio de edad fue de 37,4 años, con un rango entre 30 y 51 años y un promedio de peso para mujeres de 59 kg (rango de 57 a 61) y de 76 kg para el hombre. No se encontraron antecedentes de tabaquismo, ni de enfermedades crónicas, sin embargo, dos (28,55%) de ellos refirieron haber tenido un accidente laboral durante los últimos 15 meses postvacunación con pacientes con infección con VHB.

Quince meses después de la vacunación, 94,7% (IC95%= 88,9 a 97,6%) del personal vacunado permanecía con niveles medios de 2517 UI/dL y un rango entre

dos y 75.000 UI/dL; 1,5% tuvo títulos entre 1 y 10 UI/dL; 9,1% (IC95% = 4,9 a 15,6) mantuvo títulos desde 10 hasta 100 UI/dL; 43,9% (IC95% = 35,4 a 52,8) mantuvo títulos desde 100 hasta 1000 UI/dL; 15,2% (IC95% = 9,7 a 22,6) entre 1.000 y 10.000 UI/dL y 25% (IC95% = 18,0 a 33,4) superiores a 10000 UI/dL. El 93,2% (IC = 87,0 a 96,6%) de los vacunados se encontraba seroprotegido 15 meses después de la administración de las tres dosis de la vacuna (Tabla 4).

La distribución de los niveles de anti-HBs por grupos de edad y sexo se muestra en la Tabla 1. Al relacionar las variables de sexo, peso, antecedentes de enfermedad crónica y tabaquismo con los niveles de anti-HBs, no se encontraron diferencias significativas. Sin embargo, el análisis por grupos de edad determina que uno de dos trabajadores mayores de 50 años no alcanzó los niveles establecidos de seroprotección (Tabla 5).

Seroconversión	Seroprotección				
	Anticuerpos positivos	10 a 99*	100-999*	1000-9999*	>10000*
125/132 94,7%	12/132 9,1%	58/132 43,9%	20/132 15,2%	33/132 25%	123/132 93,2%

Tabla 4. Inmunogenicidad con las tres dosis de la vacuna cubana medida a los 15 meses de la última dosis.

Variable		No seroprotegidos	Seroprotegidos	Total	Significancia estadística
Sexo	F	7	89	96	p=0,7
	M	2	34	36	
	Total	9	123	132	
Edad	20-29	0	23	23	p=0,15 P=0,12 p=0,17 P=0,015 -
	30-39	8	78	86	
	40-49	0	21	21	
	>50	1	1	2	
	Total	9	123	132	
Peso	F > 60	2	28	30	p=0,87 p=0,26 -
	F < 60	5	61	66	
	M > 70	1	28	29	
	M < 70	1	6	7	
	Total	9	123	132	
Bajo peso (Índice Quetellet)	F < 18	1	21	22	P=0,57 P=0,66 -
	F > 18	6	68	74	
	M < 18	0	3	3	
	M > 18	2	31	33	
	Total	9	123	132	
Cigarrillo	Si	0	26	26	P=0,12
	No	9	97	106	
	Total	9	123	132	
Enfermedad crónica	Si	0	10	10	P=0,37 -
	No	9	113	122	
	Total	9	123	132	

Tabla 5. Respuesta a la vacunación por variables de sexo, edad, tabaquismo y enfermedades crónicas.

Discusión

Es evidente que el riesgo de transmisión de la hepatitis B en trabajadores de la salud es alto. Numerosos estudios han establecido que la infección por el VHB es la más importante enfermedad infecciosa ocupacional en los trabajadores de la salud (5-7). En el presente estudio se encontró que 22,2% de los trabajadores en los últimos 15 meses había tenido algún tipo de contacto con secreciones o sangre de pacientes infectados con VHB siendo el mecanismo más frecuente el pinchazo con aguja, por lo cual se deduce que el personal de mayor riesgo de contaminación es el que trabaja en urgencias, oftalmología, nefrología y unidad renal, lo que está de acuerdo con estudios previos realizados en el HSJD (4).

Es de considerar que durante los 15 meses postvacunación, el riesgo de transmisión de la infección por VHB en los trabajadores de la salud ha sido alto, debido a los niveles de exposición a pacientes con posible infección con el VHB y a la frecuencia de contaminación con su sangre o secreciones corporales. Hemos determinado que dos de los trabajadores (1,5%) que eran susceptibles antes de la vacunación, desarrollaron anticuerpos contra el antígeno central del VHB, lo cual representa el 7,6% (2/26) de los trabajadores que tuvieron contacto con sangre o secreciones de pacientes, durante los 15 meses postvacunación.

Entre los trabajadores con mayor riesgo para adquirir la infección por el VHB está el grupo de enfermería, del cual 11,7% (2 de 17) desarrollaron anticuerpos contra el antígeno central del VHB, que representa una posi-

tividad para este mismo marcador de 33,3% (dos de seis) entre las enfermeras que tuvieron accidentes laborales en los 15 meses postvacunación.

Con la reactogenicidad de la vacuna cubana se observó que la incidencia de reacciones adversas decreció con cada dosis, excepto para la reacción de eritema; esto sugiere una buena seguridad de la vacuna, la cual presentó pocos efectos desagradables. En general su reactogenicidad es similar a las observadas con otras vacunas recombinantes y con vacunas derivadas de levaduras o vacunas con inmunoabsorbente de aluminio (8-11). En términos generales se considera que la vacuna cubana es aceptablemente tolerada.

Estudios previos han calculado que con la aplicación de la tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B, entre 85 y 98% de los individuos desarrolla una respuesta protectora de anticuerpos, con un título de anticuerpos anti-HBs protectores de 10 UI/dL. Con un esquema de vacunación de cero, uno y seis se alcanza entre 97 y 98% de seroprotección (12-14).

En el presente estudio la vacuna cubana mantuvo altos niveles de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB, quince meses después de la última dosis de vacunación, con una respuesta de anticuerpos hasta de 75.000 UI/dL y una protección de 93,2% de la población vacunada contra la hepatitis B. Los resultados de este estudio indican que la vacuna cubana es altamente inmunogénica en adultos jóvenes y solamente siete sujetos (5,3%) tuvieron fallas en la seroconversión 15 meses después de la última dosis.

Aunque se ha descrito que durante los primeros meses postvacunación las mujeres responden mejor que los hombres, en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas por sexo, similar a lo que previamente han informado en la literatura algunos autores (15,16). No obstante, el tiempo de seroconversión transcurrido hasta nuestra medición (15 meses después de la vacunación) pudiera haber enmascarado alguna diferencia inicial por sexo, como se ha demostrado en otros estudios (17-19).

De otra parte, a pesar de que los trabajadores involucrados en el estudio fueron una población considerablemente joven, con una media de 34,6 años, hemos encontrado que edades iguales o mayores de 50 años fueron significativas al asociarse con una respuesta inferior a 10 UI/dL. El hecho de que los individuos de edad avanzada tienen una pobre respuesta o no responden tan bien como los individuos más jóvenes, ha sido evidenciado en otros estudios (20-22).

De acuerdo con la literatura, puede existir una inferior respuesta de anti-HBs a la vacuna, en personas obesas y en fumadores (12, 15, 23). En el presente estudio en individuos con antecedentes de consumo de cigarrillo, enfermedades crónicas y sobrepeso, no se observaron diferencias significativas sobre los niveles de anticuerpos, probablemente debido a que en el momento de realizar la medición (15 meses postvacunación), los niveles de anticuerpos se hacen más elevados y el número de personas que hacen seroconversión es mayor, con lo cual las posibles diferencias no se detectaron.

Basados en estudios previos de duración de la inmunidad (12, 19, 24), en los cuales se ha establecido que conociendo el nivel de respuesta o título de anticuerpos de los individuos vacunados es posible determinar la duración de la protección, hemos calculado para nuestra población de 132 trabajadores que 9,1% (12) tendrán un tiempo máximo de protección de seis meses, el 43,9% (58) de dos años, el 36,4% (48) de tres a cinco años y sólo el 3,8% (5) mayor de seis años. Sin embargo, estos cálculos son derivados de otras poblaciones de sujetos y se acompañan de cierto grado de variabilidad en el estimativo, lo cual puede hacer que no sean estrictamente aplicables a la población estudiada por nosotros. Recomendamos revacunación con la misma vacuna o con otra vacuna recombinante para los trabajadores que no seroconvirtieron (7) y para los que no alcanzaron los niveles de seroprotección (2).

Summary

This study was conducted to evaluate the protective response and the incidence of adverse reactions following vaccination with the recombinant vaccine Heberbiovac HB (cuban) against hepatitis B virus in health care workers of the San Juan de Dios, and the risk of HBV infection in these workers. All the 132 participants were screened for antibodies to hepatitis B surface antigen (anti-HBs) and antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc), which were measured 15 month after vaccination. This vaccine induced protection in 93,2% (IC95%= 87,0-96,6%) of

the people. Soreness around the injection site and malaise were the most frequent adverse reactions found with application of the vaccine. These health workers had risk of HBV infection since a 22,2% (26/132) of them reported accidents at the working place within the following 15 months; those accidents included exposure to blood or body fluids. A 7,6% (2/26) of these individual were positive for antibodies to hepatitis B core antigen (anti-HBc). The reactivity and immunogenicity of this vaccine were similar to others recombinants vaccines. The nurses had the highest risk of HBV infection among these health workers.

Referencias

1. Lanphear B, Linnemann C, Cannon C, et al. Decline of clinical hepatitis in workers at a general hospital. Relation to increasing vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis* 1993; **16**: 10-14.
2. Parish D, Muecke H, Joiner T. Immune genicity of low-dose intradermal recombinant DNA hepatitis B vaccine. *South Med J* 1991; **84**: 426-430.
3. Prince AM. Hepatitis B vaccine: a current appraisal of human plasma-derived vaccines. 1982; **14**: 225-235.
4. Fajardo H, Gómez A. Hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital San Juan de Dios e Instituto Materno Infantil, Santafé de Bogotá, 1992-1993. *Rev Fac Med U Nal Col* 1994; **42**: 127-134
5. Nelsing S, Nielsen T, Ole-Nielsen J. Occupational blood exposure among health care workers: frequency and reporting. *Scand J Infect Dis* 1993; **25**: 193-198.
6. Hersey J, Martin L. Use of infection control guidelines by workers in healthcare facilities to prevent occupational transmission of HBV and HIV: results from a national survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; **15**: 243-52.
7. Diestang J, Ryan D. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel. Infection or immunization? *Am J Epidemiol* 1982; **115**: 26-39.
8. Trivello R, Chiaramonte M, Ngatchu T, 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**: 139-141.
9. Galban E, Bravo J, et al. Ensayo de campo de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B (Heberbiovac HB). Estudio en recién nacidos hijos de madres AgsHB-. *Rev Cubana Med Trop* 1992; **44**: 149-157.
10. Scolnick E, Me Lean A, West D, et al. Clinical evaluation in healthy adults of a hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *J Am Med Assoc* 1984; **251**: 2812-2815.
11. Ambrosch F, Kremser P, Andre F. Clinical and immunological investigation of new combined hepatitis A and Hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1994; **44**: 452-469.
12. Picaso de la Garza J, Romero J, Hepatitis B. En: Picaso de la Garza J, Romero J, eds. Hepatitis y Sida. Madrid, España: Gráficas Laga.; 1991: 58-65.
13. Juliao O, González A, Ramírez V, et al. Inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B comparando dos esquemas. *Biomédica* 1991; **11**: 71-83.
14. Díaz J, Ospina S, Zapata L, Arroyabe A, Mazo G. Respuesta a una vacuna contra la hepatitis B en trabajadores de la salud, Antioquia 1994. *Bol Epidemiol Ant* 1994; **19**: 342-348.
15. Weber D, Rutala W, Samsa M, et al. Obesity as a predictor of poor antibody response to hepatitis B plasma vaccine. *JAMA* 1985; **254**: 3187-3189.
16. Elavia A, Marfatia S, Banker D. Immunization of hospital personnel with intradermal hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1994; **12**: 87-90.
17. Pasko M, Beam T. Persistence of anti-HBs among health care personnel immunized with hepatitis B vaccine. *Am J Public health* 1990; **80**: 590-593.
18. West D, Snavel D, Zajac B, et al. Development and persistence of antibody in a high institutionalized population given plasma derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; **8**: 111-114.
19. Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Four years experience with a recombinant hepatitis B vaccine. *Infection* 1989; **17**: 70-76.
20. Hadler S, De Monzon M, Lugo D, et al. Effect of timing of hepatitis B vaccine doses on response to vaccine in Yucpa Indiana. *Vaccine* 1989; **7**: 2362-2366.
21. Wiedermann G, Scheiermann P, Goubau F, et al. Multicentre dose range study of a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1987; **5**: 179-183.
22. Denis F, Mounier M, Hessel L, et al. Hepatitis B vaccination in the elderly. *J Infect Dis* 1984; **149**: 1019.
23. Shaw F, Guess H, Roets J, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; **7**: 425-430.
24. Hadler S, Francis D, Maynard J, et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis b vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; **315**: 209-214.