

COLABORACION ESPECIAL**ORGANIZACION DEL PROGRAMA DE VACUNACION UNIVERSAL
FRENTE A HEPATITIS B EN ESCOLARES Y COBERTURA DEL PRIMER
AÑO DE VACUNACION. EXTREMADURA**

Alfredo Gimeno Ortiz (1), Ramona Jiménez Romano (2), José Luis Ferrer Aguireles (1), Tomás Zarallo Barbosa (1) y José María Mangas Reina (1)

(1) Junta de Extremadura.

(2) Universidad de Extremadura. Facultad de Medicina.

RESUMEN

Se estudia la cobertura vacunal, alcanzada en el primer año de implantación del Programa de Vacunación universal frente a Hepatitis B, en niños de 13 años de la Comunidad Autónoma de Extremadura.

La cobertura del 96,04 % se considera satisfactoria y superior a la alcanzada en otros programas piloto e, incluso, a alguna de las otras vacunaciones infantiles. Se atribuye a la organización activa del programa dentro de las acciones de salud escolar, a la información y participación de los distintos estamentos sociales e institucionales implicados, a la labor del Consejo de Educación para la Salud Extremeña y a las funciones inherentes a los Equipos de Atención Primaria y sanitarios titulares.

No existen diferencias significativas entre Centros de Salud urbanos y rurales, encontrándose éstos entre Zonas de Salud, donde han entrado en funcionamiento los citados equipos y el modelo tradicional.

Teniendo en cuenta el sistema sanitario existente en nuestro país y el grado de endemia, se entiende que la estrategia vacunal de mayor eficacia sanitaria, sería la vacunación de población con prácticas de riesgo, hijos de madres portadoras y la universal en población escolar.

Palabras Clave: Hepatitis B. Vacunación adolescentes. Vacunación universal. Cobertura.

ABSTRACT**Organization of the Programme of
Universal Vaccination Against
Hepatitis B in School Age Children
and Coverage in the First Year of
Vaccination. Extremadura**

This paper studies the proportion of the population reached by the programme of universal vaccination against Hepatitis B for children of 13 during the first year since its introduction in Extremadura (Spain).

A reach of 96.04% is considered satisfactory and higher than that achieved in other pilot programmes, and even higher than that of other childhood vaccines. This is attributed to the energetic organization of the programme within those activities aimed at children of school age, to the information and participation by the various social and institutional bodies involved, to the work of the Extremaduran Health Education Board, and to the ongoing work of teams of health workers and doctors.

There are no significant differences between urban and rural Health Clinics. These differences are to be found in those areas where the aforementioned teams and the traditional model have begun to operate.

Given the existing health system in this country and the widespread nature of the illness, it is assumed that the most effective method of vaccination would be that aimed at the high-risk population, the children of mothers who are carriers, and universal vaccination of school-age children.

Key Words: Hepatitis B. Vaccination. Adolescents. Universal vaccination. Reach.

INTRODUCCION

Desde el inicio en 1983 de intervenciones sanitarias, dirigidas a la prevención primaria

Correspondencia:
Alfredo Gimeno Ortiz
Ronda del Pilar, 75 - 2.  B.
(06002) BADAJOZ.

de Hepatitis B (HBV), empleando vacunas, y la posterior comercialización en 1987 de una vacuna de ingeniería genética de fácil disponibilidad y coste accesible, se comprobó la aceptación y demanda por la población de la inmunización activa, inicialmente restringida a personas incluidas en colectivos con prácticas de riesgo^{1,2}.

La respuesta inmunitaria obtenida dentro de este programa selectivo en niños y adolescente con contactos familiares de portadores crónicos y los resultados de la inmunización activo/pasiva en la prevención de la Hepatitis Neonatal^{3,4}, fueron igualmente valoradas en la planificación del programa.

Los resultados de las investigaciones epidemiológicas previas, realizados en Extremadura y otras áreas geográficas⁵⁻⁷, señalaban un incremento significativo en el riesgo de infección a partir de los 15 años de edad. Los recursos disponibles en la Comunidad Autónoma, la percepción por los ciudadanos de la enfermedad y eficacia de la vacuna, fueron aspectos considerados en la toma de decisiones.

Igualmente se tuvo en cuenta la probabilidad de desarrollar un estado de portador, en relación a la edad en que se produce la infección⁸ y la implantación en España dentro del sistema sanitario público y privado de la búsqueda activa de portadores de HBsAg en las gestantes, dentro de la atención sanitaria a la embarazada.

Otro aspecto no despreciable en la selección de la población diana, según edad, es la necesidad de dosis de recuerdo periódicas³, tras completar la primovacuna, en número creciente cuando más precozmente se practique ésta.

En base a lo anteriormente expuesto, el Decreto 5/92 de la Consejería de Sanidad y Consumo⁹, reguló el Programa de vacunaciones, introduciendo la vacuna frente a la Hepatitis B, fijando la edad de vacunación a los 13 años, con el doble objetivo de proteger a los jóvenes y conseguir, en corto espacio de tiempo, coberturas vacunales importantes

y, a largo plazo, reducir la incidencia de HBV, prevalencia de portadores y simultáneamente prevenir la Hepatitis D, tanto en las formas de coinfección como en las de sobreinfección de un portador de HBV¹⁰, frecuente en adictos a drogas parenterales.

ORGANIZACION OPERATIVA

La delimitación territorial¹¹, de la Comunidad Autónoma en Zonas de Salud establece 97 centros de atención primaria, de los cuales 68 están en funcionamiento. Estos incluyen 501 colegios con 12.842 escolares, realizándose el programa de vacunación a través de los Equipos de Atención Primaria. En las 29 zonas de salud restantes se ha desarrollado, a través de los médicos y ATS titulares, abarcando 3.187 escolares de 142 colegios.

Las Direcciones de Salud, órganos periféricos provinciales, suministran a los distintos Centros de Salud y, en su defecto, a los médicos titulares en aquellas zonas donde éstos no están constituidos, las vacunas frente a la Hepatitis B, así como el soporte divulgativo confeccionado a tal efecto y protocolos de control para el seguimiento y posterior evaluación de esta actividad sanitaria, vigilando especialmente el mantenimiento de la cadena de frío.

El número de vacunas se distribuyen en relación a la población escolar de 13 años en cada Zona de Salud, teniendo en cuenta la necesidad de administrar tres dosis para una completa inmunización y previa autorización de los padres o tutores.

El número de adolescentes, que constituye la población diana, se estableció en base a las relaciones numéricas remitidas por los directores de los Centros Educativos, matriculados para el curso escolar 92/93 en octavo curso de EGB y la adscripción de estos a los Centros de Salud o Sanitarios titulares.

En colaboración con el Director del Centro Escolar, los equipos de Atención Primaria planificaron días, horarios y lugar de

vacunación, a fin de que los primeros colaboren en la actividad sanitaria y ésta interfiera lo menos posible en la actividad escolar.

En la Comisión Técnica Extremeña de Educación para la Salud ¹², en la cual está representado el Ministerio de Educación y Ciencia, se acordó la programación para informar a las asociaciones de padres de alumnos y a los propios escolares, a cargo de los profesores de EGB en colaboración con los sanitarios. Igualmente se documentó a todos los directores de centros educativos del contenido del material divulgativo, motivos y finalidad de la inmunización frente a la Hepatitis B.

A través de la circular correspondiente, se fijan las pautas de vacunación, dosis y vías, contraindicaciones, conservación, administración, sin realizar serología de prevacunación y la organización temporal, coincidente con la

programación efectuada para la ejecución de la Ley de Salud Escolar y normativa que la desarrolla.

Los protocolos incluyen una ficha individualizada de vacunación para constancia del propio Centro de Salud (anexo III), una segunda que permite estudiar la cobertura vacunal, reacciones adversas y dosis administradas a otros colectivos de riesgo (anexo I). La tercera (anexo II), está diseñada a fin de poder a largo plazo, calcular los costes-beneficios del programa, estudiando la incidencia de Hepatitis B por grupos de edad (considerando a toda la población como expuesta) y la evolución a portador de HBs Ag, defunciones, número de casos que evolucionan a Hepatitis crónica, etc. independientemente de los estudios de seroprevalencia cada 4 ó 5 años, para evaluar la efectividad como otros de los objetivos planteados en el Programa.

ANEXO I

JUNTA DE EXTREMADURA

CONSEJERIA DE SANIDAD Y CONSUMO. VACUNACION ANTI-HEPATITIS B

ESTADILLO VACUNACION ESCOLAR

CENTRO DE SALUD _____
 N.º ESCOLARES DE LA ZONA DE 13 AÑOS DE EDAD _____
 N.º DE DOSIS ADMINISTRADAS _____
 COBERTURA VACUNAL _____
 N.º DE NIÑOS CON PAUTA VACUNACION INCOMPLETA _____
 VACUNA DISPENSADA, MARCA Y LOTE _____
 REACCIONES ADVERSAS _____
 VACUNAS ADMINISTRADAS A POBLACION DE RIESGO CON PAUTA COMPLETA _____
 DOSIS ADMINISTRADAS _____
 FECHA REVISION _____
 DOSIS EN PODER DEL CENTRO _____ A LA REFERIDA FECHA.

Remisión al Director General de Programas Sanitarios y Atención Primaria de Salud una vez finalizado el Programa de Salud Escolar. (2.º semestre).

ANEXO II
SEGUIMIENTO HEPATITIS B

CENTRO DE SALUD _____

AÑO: _____

- CASOS NUEVOS DE HEPATITIS B DETECTADOS DURANTE AÑO (a) _____
- POBLACION ATENDIDA POR EL CENTRO (b) _____
- INCIDENCIA DE HEPATITIS B POR 100.000 HAB/AÑO _____

$$\text{INCIDENCIA DE HEPATITIS B} = \frac{(a) \times 100.00}{(b)}$$

- CASOS NUEVOS DE HEPATITIS B DETECTADOS DURANTE EL AÑO EN POBLACION IGUAL O INFERIOR 13 AÑOS (c) _____
- POBLACION ATENDIDA POR EL CENTRO CON EDAD IGUAL O INFERIOR A 13 AÑOS (d) _____
- INCIDENCIA DE HEPATITIS B EN MENORES DE 13 AÑOS _____

$$\text{INCIDENCIA EN MENORES DE 13 AÑOS} = \frac{(c) \times 100.00}{(d)}$$

- CASOS DETECTADOS DE HEPATITIS B EN POBLACION DE 14 A 20 AÑOS (e) _____
- POBLACION ATENDIDA EN EL CENTRO CON EDAD COMPRENDIDA ENTRE 14 A 20 AÑOS (f) _____
- INCIDENCIA DE HEPATITIS B EN PERSONAS DE 14 A 20 AÑOS _____

$$\text{INCIDENCIA DE 14 A 20 AÑOS} = \frac{(e) \times 100.00}{(f)}$$

- N.º DE CASOS DE HEPATITIS B CON CURACION _____
- N.º DE CASOS CON HEPATITIS B QUE EVOLUCIONAN A PORTADOR DE HBs Ag (Persistencia mayor de 6 meses) _____
- N.º DE CASOS DE HEPATITIS QUE EVOLUCIONAN A HEPATITIS CRONICA _____
- N.º DE CASOS DE HEPATITIS B CON DEFUNCION _____

Nota: Independientemente de los Estudios de Seroprevalencia.

ANEXO III

JUNTA DE EXTREMADURA

CONSEJERIA DE SANIDAD Y CONSUMO

VACUNACION ANTI-HEPATITIS B

FICHA VACUNACION INDIVIDUAL

CENTRO DE SALUD _____

NOMBRE _____ EDAD _____

POBLACION _____ COLEGIO _____

DOMICILIO PARTICULAR _____ TFNO. _____

1.^a DOSIS2.^a DOSIS3.^a DOSIS

FECHA: _____

DOSIS DE REFUERZO _____

VACUNA DISPENSADA. MARCA Y LOTE _____

REACCIONES ADVERSAS _____

VACUNACION GRUPO DE RIESGO

R.N.	—	Familiares	—	Personal sanitario	—
	—	portadores	—		—
A.D.V.P.	—		—	Prostitución	—
	—	Promiscuidad	—		—
Otros	—	sexual	—		—

Ficha individualizada de vacunación para constancia del propio Centro de Salud.

Se adquirieron 49.000 dosis de vacunas de ingeniería genética de los laboratorios Smith Kline & French, con una concentración de antígeno por dosis de 20 mcg/ml. para la inmunización de 16.029 escolares de 13 años por un valor de 53.900.000 pts. que, unido al material divulgativo, fichas, etc., totalizaron un coste de 56.474.571 pts. El coste de programa no incluye la distribución a los Centros de Salud ni el cómputo de tiempo dedicado al mismo por los profesionales sanitarios, por estar incluidos entre las funciones a desarrollar por aquellos.

RESULTADOS

De los 16.029 escolares de 13 años, de Extremadura, estudiantes de 643 colegios, realizaron la vacunación completa 15.395 que representa una cobertura en el primer año de implantación del 96,04 %

El número de niños con vacunación incompleta o no vacunados totalizaron 634 (3,96 %), de los cuales 207 (1,3%) son escolares que no recibieron ninguna dosis y 427 (2,67%) adolescentes a los que se administró

solamente la primera y/o segunda dosis. (Tabla 1).

La cobertura vacunal entre las 68 zonas de salud en funcionamiento fue muy regular, alcanzando en 13 de ellas el 100%, y superando el 98% de vacunación en 33 de las mismas.

No existen diferencias estadísticas en la cobertura vacunal lograda entre los Centros de Salud urbanos y rurales, encontrándose, por el contrario, diferencias significativas en los porcentajes de vacunación entre los Centros de Salud (96,58%), en relación a las zonas en las que no se han constituido los equipos de Atención Primaria (93,85%). Tabla 2, chi cuadrado = 50,46 $p < 0,001$.

No se han comunicado reacciones adversas tras la administración de la vacuna al Centro Extremeño de Farmacovigilancia, ni a través del Anexo III ya citado.

DISCUSION

La importante cobertura alcanzada frente a Hepatitis B en población escolar durante el primer año de su implantación en Extremadura, entendemos que es atribuible a su diseño como intervención de salud activa, a la participación otorgada a los colectivos docentes, sociales y sanitarios implicados, información recibida por adolescentes y familiares sin obviar el compromiso de los profesionales en las funciones de promoción y prevención de la salud.

La efectividad en difundir la nueva estrategia vacunal en relación a la Hepatitis B y el efecto de la nueva recomendación en la práctica clínico-preventiva, ha dado resultados mucho más satisfactorios que en diversos estados americanos, en los que la CDC ha tenido dificultades para establecer un mecanismo efectivo de difusión de sus recomendaciones a todos los médicos, coordinar las acciones en esta práctica inmunitaria¹³⁻¹⁴ e incluso para convencer e informar a los padres de la necesidad de añadir esta vacuna al calendario de inmunización infantil.

La proporción de niños vacunados frente a enfermedades infecciosas infantiles es un Indicador de Salud, que mide no solamente la extensión de los Servicios de Promoción de la Salud a la población, como objetivo de salud en Atención Primaria¹⁵⁻¹⁶, sino también el grado de educación sanitaria que poseen los ciudadanos y el grado en el cual las barreras económicas pudieran afectar a la consecución de la inmunización universal frente a la Hepatitis B u otras vacunas.

La cobertura vacunal alcanzada del 96,04 % supera la cobertura de las inmunizaciones infantiles en otras Comunidades Autónomas o áreas geográficas^{15,17-22} y a programas desarrollados en diversos territorios, como experiencias piloto o inmunización universal^{17,23} frente a Hepatitis B.

Los altos niveles de protección que se alcanzan, después de la administración de tres dosis²⁴⁻²⁸, y el mantenimiento de la doble estrategia vacunal, de carácter selectivo y universal, permitirá en corto espacio de tiempo restar agresividad operativa a su organización sin diferenciarla del resto de las inmunizaciones incluidas en el calendario infantil. Igualmente permitirá interrumpir la transmisión de la enfermedad y, en consecuencia, disminuir su incidencia y la de enfermedades crónicas asociadas²⁹⁻³⁴.

Los resultados de la vacunación universal supondrán un ahorro de coste neto por dosis, desde una perspectiva social, y un coste eficacia importante, desde una óptica sanitaria-económica³⁵⁻³⁷ comparada a otras intervenciones en salud.

El desarrollo de vacunas con múltiples antígenos podría en el futuro modificar este Programa de Vacunación^{5,38}, integrándolo en las inmunizaciones sistemáticas de la infancia. En el momento actual, y teniendo en cuenta las características de nuestro sistema sanitario, sigue siendo recomendable mantener la vacunación en grupos con prácticas de riesgo, hijos de madres portadoras, unido a la inmunización de adolescentes. Inmunización de adolescentes incluida también en las

recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría y Comité Asesor de Prácticas de Inmunización³⁷.

Las recomendaciones realizadas en nuestro país sobre vacunación universal a recién nacidos, por razones económicas en caso de

elección³⁹ o los programas de profilaxis activa con esquemas flexibles de vacunación en lactantes^{37,38}, nos parecen de menor eficacia sanitaria, valorando el riesgo de infección según edad y por la prevalencia de portadores existente^{5,6,33,40-42}.

TABLA 1
Vacunación de adolescentes frente a Hepatitis B. Cobertura poblacional

	Vacunaciones completas		V. Incompletas y/o no vacunados		Total de niños 13 años
	N.º	%	N.º	%	N.º
Badajoz	9.728	96,32	371	3,67	10.099
Cáceres	5.667	95,56	263	4,44	5.930
C. Autónoma Extremadura	15.395	96,04	634	3,96	16.029

TABLA 2
Vacunación de adolescentes frente a Hepatitis B. Cobertura poblacional por zonas de salud

		Vacunaciones Completas		Colegios EGB	Total de niños 13 años
		N.º	%	N.º	N.º
Badajoz	Centro Salud	9.147	96,69	314	9.460
	C. Local	581	90,92	16	639
	Chi cuadrado 56,296 p < 0,001				
Cáceres	Centro Salud	3.257	96,30	187	3.382
	C. Local	2.410	94,58	126	2.548
	Chi cuadrado 10,15 p < 0,005				
CAE	C. Salud	12.404	96,59	501	12.842
	C. Local	2.991	93,85	142	3.187
	Chi cuadrado 50,46 p < 0,001				
TOTAL		15.395	96,04	643	16.029

BIBLIOGRAFIA

1. Boletín Oficial del Estado, Real Decreto, 23/11/1983. Sobre suministro, distribución, prescripción y control de la administración de la antihepatitis B. BOE núm. 3.179/83.
2. Boletín Oficial del Estado, Real Decreto 20/1/1989. Deroga RD 23/11/83 sobre suministro, distribución, prescripción y control de la administración de la antihepatitis B. BOE núm. 93/89
3. González ML, González JB, Salva F, Lardinois R. A 7 year follow - up of newborns vaccinated against hepatitis B. *Vaccine* 1993; 11: 1033-6.
4. Fortuin M, Chotard J, Jack AD, Maine NP, Mendy M, Hall AJ, Inskip HM, George MO, Whittle HC. Efficacy of hepatitis b vaccine in the Gambian expanded program of immunization. *Lancet* 1993; 341: 1129-31.
5. Gimeno Ortiz A, Jiménez Romano R, Zarallo Barbosa T. Estudio seroepidemiológico y programa de vacunación frente a la Hepatitis B en escolares. Extremadura. *Rev San Hig Púb* 1993; 67: 367-74.
6. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, Pumarola T, Jiménez de Anta MT, Rodes J. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992; 8; 640-4.
7. Burgess MA, McIntosh EDG, Allars HM, Kenrick KG. Hepatitis-B in urban australian school children no evidence of horizontal transmission between high - risk and low-risk groups. *Med J Aust* 1993; 159: 315-9.
8. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1993; 253: 197-201.
9. Diario Oficial de Extremadura. Decreto 5/92 de 28 de enero 1992, por el que se regula el Programa de Vacunaciones de la Comunidad Autónoma de Extremadura y se introduce en el Calendario de Vacunación Infantil la Vacuna frente a la Hepatitis B. DOE núm. 11 de 6/2/1992.
10. Jiménez Romano R, Gimeno Ortiz A. Aportación al conocimiento de la infección por virus de la Hepatitis B en Badajoz. *Infectologia* 1987; 8: 23-6.
11. Diario Oficial de Extremadura. Decreto 63/1989, por el que se incrementa el número de zonas de salud en la Comunidad Autónoma de Extremadura. Legislación sobre Atención Primaria de Salud I. DOE 18/7/1989.
12. Diario Oficial de Extremadura. Decreto de Comisión 28/1991, por el que se crea la Comisión Técnica Extremeña para la Educación para la Salud Escolar. Legislación sobre Atención Primaria de Salud IV. DOE 20/3/1991.
13. Centers Disease Control. 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*, 1991: 40.
14. Freed GL, Bordley WC, Clark SJ, Konrad TR. Family physician acceptance of universal hepatitis B immunization of infants. *J Fam Pract* 1993; 36: 153-7.
15. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Elaboración de Indicadores propuestos para el seguimiento del Progreso hacia la Salud para todos en la Región Europea. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica, 1992.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Indicadores de Salud. Segunda evaluación en España del Programa Regional Europeo Salud para todos. Información Sanitaria y Epidemiología. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General Técnica, 1993.
17. Urcelay P, De Juanes JR, Muñoz F, Fuertes A. Seguimiento durante cuatro años de la vacunación HB realizada en el área XI. Actas de las II Jornadas Internacionales Actualización en Vacunas; 1993 Nov 28-29; Madrid; Madrid: Hospital 12 de Octubre 1993: 129-30.
18. Mateo Ontañón S, Pereda Rochelt M, Barroso Hervas ML, Figuerola Tejerina A, Martín Burcio S. Encuesta seroepidemiológica de enfermedades prevenibles por vacu-

- nación. Actas de las II Jornadas Internacionales Actualización en Vacunas; 1993 Nov 28-29; Madrid: Hospital 12 de Octubre, 1993: 112-3.
19. Figuerola Tejerina A, Martín Burcio S, Muñoz Muñoz M. Cobertura vacunal en Castilla-La Mancha y un programa de intervención. Actas de las II Jornadas Internacionales Actualización en Vacunas; 1993 Nov 28-29; Madrid: Hospital 12 de Octubre, 1993: 114-6.
 20. Kindelan Recarte M, García Polanco D, García González JU, Abal Ferrer F. Estudio de la cobertura vacunal en una cohorte de niños de un área de salud al cumplir los dos años. *Atenc Prim* 1993; 11: 389-92.
 21. Coetzee DJ, Ferrinho P, Reinach SG. A vaccination survey using the EPI methodology of evaluate the impact of a child health outreach programme in an urban area of South Africa. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 33-9.
 22. Almenara Barrios J, Ruiz Jiménez MA, Serrano Moya P, Martínez Pulido F. Evaluación del Programa de Vacunación de Andalucía (PVA) en el distrito sanitario Sierra de Cádiz. *An Esp Pediatr* 1992; 36: 437-40.
 23. Stehr-Green PA, Dini EF, Lindegren ML, Patriarca PA. Evaluation of telephoned computer-generated reminders to improve immunization coverage at inner-city clinics. *Public Health Rep* 1993; 108: 426-30.
 24. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis-B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 438-45.
 25. Hansen ED, Siebke JCH, Froland SS, Degre M. Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccine from two different proucers-*Ipidemiol Infect* 1990; 104: 143-9.
 26. Navarrete Navarro S, Alvarez Muñoz MT, Bustamante Calvillo ME, Vallejo Aguilar OJ, Muñoz O, Santos Preciado JI, Avila Figueroa C. Protección contra hepatitis B en trabajadores de salud con vacuna de DNA recombinante. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 739-42.
 27. Zhang MT, Liu KZ, Jin JH, Ding LM, Zhou SC, Yu QY, Zhang XZ. Five year follow up of immune response to hepatitis B vaccine in juveniles. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106: 97-9.
 28. Lasheras Lozano ML, Gil Miguel A, Vizcaíno Alcaide MJ, Rey Calero J, Martín Hernández D. Vacunación contra la hepatitis B en niños y adolescentes. *Atenc Prim* 1993; 11: 286-91.
 29. Sherlock S. Diseases of the liver and biliary system. 7.^a ed. Londres: Blackwell Scientific Publications, 1987.
 30. Vetencourt R, Suárez A, Boada JJ, Oropeza F, Armas J. Estudio clínico y epidemiológico de 256 casos de hepatitis viral aguda. *Gen* 1984; 38: 1-11.
 31. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. En: Principles of infectious diseases. Reino Unido: J. Livingston Churchill, 1989: 1204-31.
 32. Hoffnagle JH, Hirschman SZ, Fauci AS, Hoffman GS. Hepatitis: Hepatitis virósica aguda, Hepatitis crónica, Hepatitis granulomatosa. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Enfermedades infecciosas. Principios y prácticas. 3.^a ed. Nueva York: Livingston Churchill, 1990: 1054-82.
 33. Bloom BS, Hillman AI, Fendrick M, Schwartz JS. A reappraisal of hepatitis-B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 298-306.
 34. Grima FG, Ontoso IA. Estudio coste-efectividad de las pruebas de detección prevacunacional en la vacunación contra la hepatitis B en profesionales sanitarios hospitalarios. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 327-8.
 35. Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B? A cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making* 1993; 13: 4-20
 36. Ginsberg GM, Berger S, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide inoculation programme against viral hepatitis B in an area of intermediate endemicity. *Bull World Health Organ* 1992; 70: 757-67.
 37. Halsey NA. Discussion of Immunization Practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendations for universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 446-9.

38. West DJ, Calandra GB, Hesley TM, Ioli V, Miller WJ. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. *Vaccine* 1993; 11 Suppl 1: 21-7.
39. De Juanes Pardo JR. Hepatitis B, epidemiología y vacunación. En: De Juanes JR. *II Jornadas Internacionales de Actualización en vacunas*. Madrid, 1993: 88-98.
40. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of Hepatitis B. *Vaccine* 1990; 110 Suppl: 129-33.
41. De Aristegui J. Vacunación en el recién nacido. *Actas de las IV Jornadas Actualización hepatitis y sida*; 1991 Nov 28-29; Madrid: Hospital 12 de Octubre, 1991: 25-34.
42. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la Hepatitis B en España. *Med Clin* 1990; 95: 470-5.