

Pronóstico de duración de títulos protectores anti-HBs ag en trabajadores de la salud del Perú luego de 6 años de vacunados

E.Zumaeta*, A. González Griego**, J.Ferrandiz***, A.Villanueva****, V.Soto*****,
R.Almeida**, V.E.González**, G.González**, M.G.Lugo**, V. Ramírez**, A. Alerm.**, R.
Díaz **, M.Anton Lolo **

RESUMEN

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Centro para el Control de las Enfermedades (CDC) en la protección de los trabajadores de la salud contra la hepatitis viral tipo B (VHB), en 1993 el Instituto Peruano del Seguro Social (hoy ESSALUD), 1993 orientó la vacunación del personal de riesgo en los 4 Hospitales Nacionales, utilizando la vacuna cubana Heberbiovac HB (20mg, esquema 0. 1. 2 meses). Nos propusimos evaluar la persistencia de los anticuerpos en los vacunados después de seis años de la inmunización y la posible existencia de marcadores de infección por el virus B. Se estudiaron los sueros de 144 trabajadores de la salud, para una cobertura de 70,24 % con relación a los 203 seroprotegidos en el estudio inicial. Para la detección de los marcadores en el suero se emplearon métodos inmunoenzimáticos comerciales. El antecedente fué el HBsAg y el anti-HBc fueron negativos en todas las muestras serológicas, por lo que afirmamos que en ninguno de los vacunados hubo evidencias de infección por este virus. Luego de 6 años antiHBs fue positivo estando todos seroconvertidos, con seroprotección e hiperrespuesta de 91,6 y 43,7% respectivamente. Si bien el tiempo de vida media del antiHBs (t 1/2) es de 3 años, pronosticándose que los niveles de anticuerpos serán superiores a 10 UI/L hasta después de 15 años de finalizado el esquema. Los menores de 40 años tuvieron niveles de seroprotección e hiperrespuesta significativamente mayores; manteniéndose las mujeres en categorías de respuesta superiores. Se recomienda evaluar la memoria post-refuerzo en los casos seroconvertidos, no seroprotegidos, y extender el trabajo de vacunación con ESSALUD a otros hospitales del país.

PALABRAS CLAVES: Inmunización , Hepatitis B, Trabajadores de salud

** ICBP «Victoria de Girón». Instituto Superior de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba
* Departamento del Aparato Digestivo. Hospital Nacional E. Rebagliati. ESSALUD, Lima . Perú.
*** Servicio de Gastroenterología. Hospital Nacional . G. Almenara, ESSALUD, Lima . Perú
**** Servicio de Epidemiología. Hospital Nacional del Sur, ESSALUD, Arequipa,. Perú
***** Servicio de Epidemiología. Hospital Nacional A. Aguinaga, ESSALUD, Chiclayo. Perú

SUMMARY

Given the importance attributed to the protection of health care workers against viral Hepatitis B (VHB) by the World Health Organization (WHO) and the Center for Disease Control (CDC), in 1993, the Instituto Peruano del Seguro Social (Social Security Peruvian Institute), today known as ESSALUD, ruled the vaccination of personnel in risk working in the 4 national hospitals, using Cuban vaccine Heberbiovac HB (20µg, schedule 0, 1, 2 months). Our purpose was to evaluate the antibody persistence in the vaccinated individuals after six years from immunization, and the possible presence of HB virus infection markers. Sera from 144 health care workers were studied, for a 70.24% coverage, in relation to the initially seroprotected in the 1993 study. For markers detection, commercial immunoenzymatic methods were used. HBsAg and anti-HBc were negative in all the serology samples studied, thus we conclude that no evidence of infection by this virus was found in any of the vaccinated subjects. AntiHBs was positive, being all of them seroconverted, with seroprotection and hyperresponse as of 91.6% and 43.7% respectively. The mean life time of antiHBs (t 1/2) is three years, predicting that the antibodies' level will be over 10 IU/l until after 15 years from the end of the schedule. The subjects under 40 had significantly higher levels of seroprotection and hyperresponse, being the females those that stayed in the upper categories of response. Evaluation of the post-reinforcement memory in the seroconverted, not protected cases, is recommended, as well as extend the work with ESSALUD to other hospitals in the country.

KEY WORDS: Immunization , Hepatitis B, Health care workers

INTRODUCCION

La Hepatitis viral tipo B se mantiene como un problema de salud a nivel mundial (1, 2) y las intervenciones para su eliminación y erradicación todavía distan de ser idóneas pues son múltiples los factores que están presentes en torno a sus formas clínicas y patrones de transmisión, además de que las acciones terapéuticas para la eliminación de los portadores están en fase experimental y, aunque auguran mejorías, muestran que quienes recibirán los beneficios de las terapias contemporáneas serán solamente un pequeño grupo de pacientes.

Para la eliminación, es decir, la no aparición de nuevos, portadores existen posibilidades más eficientes; sin embargo, ocurre que las poblaciones más expuestas son en ocasiones las más difíciles de controlar. Un grupo poblacional en mayor riesgo, es el de los trabajadores de la salud, especialmente, los que tienen contacto con enfermos o con fluidos biológicos provenientes de ellos y que a través de accidentes laborales, o de malas prácticas asistenciales, poseen un riesgo mucho mayor de puesta en contacto con el virus productor de la hepatitis B (VHB) (3,4,5,6,7). En 1960, el CDC estimó que existían 8700 pacientes de hepatitis B entre los trabajadores de la salud de América Latina, con 800 casos de hepatitis crónica y 200 fallecidos por año: (8). En Perú la prevalencia en general es intermedia (3,8%) (9, 10), pero se caracteriza por su heterogeneidad con relación área geográfica, e inclusive con las condiciones socioeconómicas predominantes (11, 12). Existen en el país regiones de alta endemicidad, por lo que, las acciones de salud llevadas a cabo por este personal en dichas áreas incrementan su riesgo y los exponen aún más. En 1993, El Instituto Peruano de Seguridad Social (actualmen-

te ESSALUD), orientó la vacunación de los trabajadores de la salud de 4 Hospitales Nacionales, empleándose para ello la vacuna cubana Heberbiovac HB. Se realizó un estudio de inmunogenicidad en dicha población. Previamente se hizo un análisis de marcadores del VHB, aplicando la vacuna a los susceptibles, obteniéndose un 97% de seroprotección después de transcurridos solamente 75 días de haber iniciado el esquema (14) de vacunación, que fue de 0, 1, 2 meses. Teniéndose en cuenta los resultados se recomendó esta intervención como parte del Programa de Control de la Hepatitis viral tipo B en el Perú. Este esquema se utilizó atendiendo a su simetría, corta latencia y al grado de protección obtenido en otros estudios realizados previamente (13).

Entre los aspectos que se toman en consideración para evaluar la eficacia están: (1) la durabilidad de la respuesta inmune post-vacuna (15) mediante el estudio de la persistencia de anticuerpos, y (2) de la presencia o ausencia de marcadores de infección por el VHB. En este trabajo hemos evaluado los niveles de protección en esta cohorte después de transcurridos 6 años de la vacunación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el estudio en 144 trabajadores de salud que cumplieron los criterios de haber resultado seroprotectados en la vacunación de 1993 y que no hubiesen recibido dosis de refuerzo durante estos 6 años. Los mismos procedían de los Hospitales Nacionales E. Rebagliati; G. Almenara de Lima; Hospital Nacional del Sur de Arequipa y Hosp. Nacional A. Aguinaga de Chiclayo.

En las muestras serológicas obtenidas, se estudiaron los siguientes marcadores del VHB: HBsAg, Anti-HBc y

anti-HBs, realizándose la cuantificación de este último para informar los resultados en categorías de seroconversión (<10 UI/L), seroprotección (=10 UI/L) e hiperrespuesta (=100 UI/L). Para la detección del HBsAg, antiHBs y antiHBc se utilizaron métodos inmunoenzimáticos de la Organon Teknika.

Se analizó la cobertura a partir de los individuos originalmente vacunados y los que pudieron ser incluidos en este estudio. Los cambios de categoría se evaluaron para cada individuo comparando la clasificación postvacunal y transcurridos 6 años, teniendo en cuenta el género y la edad.

Se estimó la media geométrica de anti-HBs y se realizó un pronóstico de la durabilidad de la seroprotección a partir de los valores de las medias de los anticuerpos postvacunales y los obtenidos en este estudio. Para el cálculo del tiempo de vida media y la durabilidad de los anticuerpos se utilizó la expresión $t_{1/2} = \ln 2/n$, donde n es la velocidad con la que el anticuerpo disminuye su concentración a la mitad del valor anterior en un tiempo T , y $t_{1/2}$ es el tiempo requerido para que ocurra ese

cambio en la concentración. Una transformación logarítmica de la curva exponencial $[C(t) = Ce^{-nt}]$ se empleó para el ajuste de la ecuación lineal.

Las variables cualitativas fueron analizadas por X^2 , considerándose significativos valores de $p < 0.05$. Cuando hubo significación se estimaron los odds ratio (OR).

RESULTADOS

El seguimiento a 6 años entre los vacunados se pudo realizar en 144 de los 205 trabajadores que recibieron la vacuna en el año 1993, para una cobertura del 70.24%.

No se detectó la presencia de Anti-HBc ni de HBsAg en los sueros estudiados. La seroconversión fue del 100% (144/144), la seroprotección de un 91.7% (132/144) y del 43.7% (63/144) la hiperrespuesta. (Tabla 1) El valor de la media geométrica en la muestra estudiada fue de 97 UI/L. (Tabla 2.)

Tabla 1.- Resultados en porcentajes de infectados, portadores, seroconvertidos, seroprotegidos e hiperrespondedores en los trabajadores evaluado los 6 años, Perú. 1999

Hospital (n)	Rebagliati	Almenara	Arequipa	Chiclayo	TOTALES
Categoría	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
Criterio de infección	0	0	0	0	0
Portadores HBs Ag0	0	0	0	0	
Seroconversión	47/47 (100)	22/22 (100)	56/56 (100)	19/19 (100)	144/144 (100)
Seroprotección	42/47 (89.4)	20/22 (90.9)	52/56 (92.9)	18/19 (94.7)	132/144 (91.7)
Hiperrespuesta	24/47 (51.0)	7/22 (31.8)	21.56 (37.5)	11/19 (57.9)	63/144 (43.7)

Tabla 2.- Persistencia de AC anti HBs post-vacunación en trabajadores de la salud 1993-1999

Estadígrafos	n	M.G. 1993 UI/L	M.G. 1999 UI/L
Hospitales			
Rebagliati	47	403	102
Almenara	22	203	67
Arequipa	56	547	80
Chiclayo	19	371	102
General	n=144	420	97

Los valores de seroprotección e hiperrespuesta en los menores de 40 años fueron superiores a los obtenidos en mayores de 40 (OR. = 4.15 para seroprotección y OR. = 2.39 para hiperrespuesta) X^2 ; 5.8 y 5.96 $p < 0.05$. (Tabla 3). El número de mujeres que se mantuvo en igual categoría de respuesta con respecto a los resultados obtenidos en 1993 fué significativamente superior al de los hombres (OR. = 2 X^2 : 3.87). y las menores de 40 años tuvieron valores de seroprotección también significativamente superiores a las mayores de esta edad (OR. = 7 X^2 = 5.94 $p < 0.05$) (Tabla 4)

Tabla 3.- Resultados en porcentajes de infectados (P.I.), Portadores. Seroconvertidos. Seroprotegidos e Hiperrespondedores en los trabajadores evaluados a los 6 años

Edad	<40 años (%)	>40 años (%)
Categoría		
Criterio de infección (P.I.)	0	0
Portadores	0	0
Seroconvertidores	89/89 (100)	55/55 (100)
Seroprotección	85/89 (96±4)*	46/55 (84±10)
Hiperrespuesta	46/89 (52±10)**	17/55 (312±12)

* Odss ratio = 4,25 x2: 5.8 $p < 0.05$
 ** Odss ratio = 2,39 x2: 5.96 $p < 0.05$

Tabla 4.- Cambio de categoría a ot de acuerdo a género. Porcentajes.

Género y Edad	Total Mujer <40 y 40>	Total Hombres <40 y 40>
Categoría		
Igual categoría n(%)	58/92 (63±10%)	24/52 (46±14%)
Caida a categoría inf. de seroprotección n(%)	29/92 (31.5%)	21/52 (40%)
Caida a seroconvertidos (n%)	5/92 (5%)	7/52 (13.5%)

* Odss ratio = 2 x2: 3.87

El tiempo de vida media calculado para el antiHBs a partir de la media geométrica postvacunal (428 UI/L) y la encontrada en este estudio (97 UI/L) fue de aproximadamente 3 años, y el pronóstico para la duración del antiHBs con cifras superiores a 10 UI/L es de 15 años.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo nacional que se realiza después de la inmunización con la vacuna cubana antihepatitis B y la mayor estimación de durabilidad realizada para esta vacuna hasta el momento, empleando un esquema único donde se puede mostrar su inmunogenicidad.

Teniendo en cuenta el carácter longitudinal y multicéntrico de este trabajo, el tiempo transcurrido desde la culminación del esquema de vacunación hasta la evaluación actual (6 años), así como las dificultades que implica la ejecución de un estudio de este tipo en trabajadores de la salud, consideramos que la cobertura alcanzada fué muy buena, lo cual es un indicador de la adecuada colaboración del personal que voluntariamente participó en este estudio, así como de la dedicación de los médicos y paramédicos que participaron en la evaluación.

La ausencia de Anti-HBc y HBsAg en las muestras serológicas analizadas puso de manifiesto la inexistencia de infección por el VHB durante los 6 años que mediaron entre la vacunación y la evaluación del grupo, el cual tiene un alto riesgo de exposición ocupacional, por lo que la eficacia de la vacuna puede estimarse en un 100%.

De igual forma, la persistencia de seroconversión y los altos niveles de seroprotección e hiperrespuesta encontrados, son indicadores de la elevada inmunogenicidad de la vacuna, la cual ya ha sido documentada en otros estudios en los que se empleó la misma en trabajadores de salud (13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

A la durabilidad, una de las categorías fundamentales de la respuesta inmune, se le ha concedido gran importancia cuando se trata de evaluar un producto vacunal, por lo que en múltiples estudios se le señala como una variable a medir para estimar el impacto de la vacunación. En este trabajo el impacto se ha analizado como la transformación de susceptibles en inmunes post-vacunación en el año 1993 y la persistencia del estado de seroprotección en el tiempo, que en este caso fue de 6 años.

Tomando en consideración el tiempo de vida media para los anticuerpos y el pronóstico de durabilidad de las cifras protectoras de antiHBs se puede considerar en primer lugar que los vacunados se mantendrán protegidos al menos hasta el año 2008 y en 2^{do} lugar que no serán necesarias dosis de refuerzo al menos durante este tiempo. Este aspecto resulta en estos momentos polémico pues, si bien la presencia de cifras de antiHBs superiores a 10 UI/L ha sido aceptado tradicionalmente como criterio de protección (22), trabajos más recientes han rebatido el hecho que la presencia o ausencia de anticuerpos circulantes después de la vacunación estén asociadas al criterio de inmunidad ante la infección por el virus de la hepatitis B (23, 24) y para otros hepatotropos

(25). Nosotros hemos encontrado en otros trabajos realizados con esta misma vacuna que, en ausencia de niveles protectores de anticuerpos en individuos pertenecientes a otras poblaciones, la administración de un refuerzo incrementó la seroprotección y la hiperrespuesta en un $87\% \pm 4.7$ y $76.5\% \pm 9.5$ respectivamente por lo que, si consideramos la corta latencia de esta respuesta post-refuerzo, estamos sin dudas frente a una clara expresión de memoria inmunológica, la cual, a nuestro juicio, es la categoría más importante en la dinámica de la respuesta inmune, ya que el tiempo de incubación de este virus es superior al tiempo de latencia medido en esos estudios.

Los resultados obtenidos en cuanto a edad y género, corroboran que las personas menores de 40 años en general, y en particular las mujeres, tienen respuestas superiores frente a esta vacuna, así como en términos de eficiencia inmunológica en general.

De particular importancia es el dato que informa sobre la permanencia de las mujeres en categorías de respuesta superiores en relación a los hombres, pues estos resultados se obtuvieron a partir de las diferencias individuales entre lo hallado en este estudio y los valores obtenidos en el año 1993, donde se evidenciaron respuestas superiores post-vacunación en menores de 40 años en general y en mujeres en particular (14). Estas variables hubiesen pasado inadvertidas de no haberse analizado este aspecto con las características con que se hizo en este trabajo. Por lo tanto, las mujeres no sólo respondieron mejor a la vacunación, sino que mantuvieron los niveles de anticuerpos más elevados en el tiempo, lo que se ajusta a lo esperado de acuerdo con el comportamiento predictivo de la caída de los anticuerpos describiendo una curva exponencial, con un tiempo de semivida de 3 años, donde la reducción de la concentración de antiHBs a la mitad se produciría en ese tiempo estimado.

Estos resultados además, ponen de manifiesto la importancia de realizar estudios de seguimiento haciendo comparaciones no solo grupales, sino individuales, a pesar de que tienen como desventaja las dificultades de llevarlos a la práctica y su elevado costo.

CONCLUSIONES

La persistencia de los anticuerpos después de transcurridos 6 años de vacunación y la ausencia de marcadores de infección por el virus B permiten evaluar la eficacia de la vacunación como excelente. El estudio de los cambios individuales en las categorías de protección realizado, así como la estimación del tiempo de vida media de los anticuerpos y la predicción de la durabilidad a partir de la transformación de una curva exponencial abren nuevas perspectivas para la evaluación de las vacunas y los esquemas vacunales.

Teniendo en cuenta la importancia que este trabajo tiene desde el punto de vista científico se recomienda extender esta metodología de estudio a otros grupos poblacionales de alto riesgo potencial como son estudiantes de medicina y odontología.

AGRADECIMIENTOS:

A la Gerencia General de ESSALUD, que autorizó la realización de este trabajo

A la disciplina de los Trabajadores de Salud que voluntariamente participaron en el mismo, a la entusiasta colaboración del personal médico coordinador de cada Hospital, así como al personal de enfermería y laboratorio de los 4 Hospitales que ayudó en la obtención de las muestras serológicas.

REFERENCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Towards the elimination of hepatitis B: A guide to the implementation of national immunization programs in developing world. October 7-9, 1991.
2. KANE MARK. Global programme for Control of hepatitis B. infection. *Vaccine*. 1995, 13 Suppl 1: S47-S49
3. MULLEY A.G., SILVERSTEIN M.D. AND DIENSTAY J.L. Indication for use of hepatitis B vaccine, based on cost-effective analysis. *N. Engl. J. Med.* 1982, 307: 644-652
4. HADLER S.C. Hepatitis B. virus infection and health care workers. *Vaccine* 1990, 8: S24
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Protection against viral hepatitis. *MMWR* 1990, 39 (S/2): 15
6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991, 40 (Nº RR-13): 10
7. CANADA COMMUNICABLE DISEASE REPORT. Proceedings of the Consensus Conference on Infected Health Care Workers: Risk for Transmission of Bloodborne Pathogens. 1998. Suppl., Vol. 2454, July 15: 1-13
8. GOTUZZO E. Hepatitis Crónica y Ribavirina. *Rev. Panam. Infectol.* 1998, 2, 1: 4-5
9. VILDOSOLA H., FARFÁNG., COLÁNE., DELGADOL., MENDOZA R., PINEDA O., LINARES D., MIYASATO D., LESCANOR. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en población general de costa, sierra y selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev. de Gastroent. Perú* 1990, 10: 96-100
10. COMISIÓN PARA EL CONTROL DE LA HEPATITIS VIRAL B. Epidemiología de la Hepatitis Viral B (HVB) y Delta (HVD) en el Perú. 1995 P. 4-8
11. FAY O. H. AND THE LATIN AMERICAN REGIONAL STUDY GROUP HEPATITIS B IN LATIN AMERICA: epidemiological patterns and eradication strategy . *Vaccine* 1990; 8 : S100-S106
12. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. ASOCIACIÓN DE DESARROLLO DE LA SELVA PERUANA. Prevalencia de marcadores serológicos para la hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la amazonia peruana. Lima. AIDSESP, 1997. P. 1-44.
13. JULIAO O., GONZÁLEZ GRIEGO A., RAMÍREZ V., ROJAS M.C., BOSCHELL J., HERNÁNDEZ L.S., CAMACHO T.E., MARTÍNEZ M., SAAD C., DE LA HOZ F., ET. AL. Estudio de inmunogenicidad para dos vacunas recombinantes contra hepatitis B comparando dos esquemas. *Biomédica*. 1991, 11: 1,2,3,4: 71-83
14. ZUMAETA E., GONZÁLEZ GRIEGO A., RAMÍREZ V., FIGUEROA R. Inmunogenicidad de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B en Trabajadores de la Salud del Instituto Peruano de Seguridad Social. *Rev. Médica del IPSS*. 1994, 3:1: 31-35
15. ESPINAL C., NOGUERA M., OLAYA P., RAMÍREZ M., TORRES D., GONZÁLEZ G.A., RAMÍREZ V. Análisis de los estudios sobre la inmunogenicidad, efectividad y evaluación del impacto de la vacunación contra la Hepatitis B con la vacuna cubana ADN recombinante. *Rev. Panam. Infectol.* 1998, 2 (2): 76-90
16. DÍAZ J., OSPINA S., ZAPATA L. D., ARROYANE A., MAYO G. Respuesta a una vacuna contra hepatitis B en Trabajadores de la Salud, Antioquía 1994. *Bol. Epidemiol. Ant.* 1994; 19: 342-348
17. IBARRA E., BORGES R., TAIBO M.E., FLORES J., ET. AL. Evaluación de la seroconversión de dos vacunas contra la hepatitis B, elaboradas por el método ADN recombinante. Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, 1993-1994. Informe del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Instituto Nacional de Higiene «Rafael Rangel», Universidad Centro-Occidental «Lisandro Alvarado». Dirección de Salud y Fundasalud del Estado Lara, 1994.
18. TORRES J., LECUNA V., GONZÁLEZ A., ET. AL. Immunogenicity of the cuban anti-HBV recombinant vaccine administered by intramuscular or intradermal (ID) routes. *Biotecnología Aplicada* 1993; 10 (2): 97-99
19. TORRES J., MÁRQUEZ M., GONZÁLEZ A., RAMÍREZ V. ET. AL. Eficacia comparativa de las vías intradérmica e intramuscular en la inmunización activa contra la hepatitis B con una vacuna recombinante. Resultados preliminares. *Gen. Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología*. 1993;47 (3): 145-149
20. HOYOS A., RAMÍREZ V., GONZÁLEZ A., TRUJILLO C., JULIAO O., PRIETO P., NOGUERA M. Hepatitis B, Inmunogenicidad de la vacuna recombinante cubana anti-HBV en Trabajadores de la Salud vacunados sin seroprotección. *Biomédica*. 1991; 11: 1, 2, 3, 4: 61-64
21. CUEVAS H., FAJARDO H., MEJÍA G., NEIRA M. ET. AL. Respuesta a la vacunación contra hepatitis B en

- Trabajadores de la Salud del Hospital San Juan de Dios de Santa Fé de Bogotá. Acta Médica Colombia 1997, 22 (2): 61-66
22. COUROUCÉ-PAUTY A.M. Prevention of viral hepatitis in haemodialysis units by means of anti-HBs immunoglobulins. Transplantation and Clin. Immunol. Amsterdam. Excerpta Médica 1978:77
23. DIENSTAG J.L. Prevention of Hepatitis B. In: Viral Hepatitis A to F: an update". American Association for the Study of liver Diseases. Ed. Post-Graduate Course. Chicago, Illinois. USA. Nov. 1994
24. REST. A. Anti HBs and immunological memory to HBV vaccine, implication for booster timing. Vaccine 1993, 11: 1079
25. MAIWALD H., JILY W., BOCK H.L., LOSCHER T. AND SONNENBURG. Long-term persistence of anti-HAV antibodies following active immunization with hepatitis A vaccine. Vaccine 1997, 15 (4): 346-348