
Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB *Virology, epidemiology and transmission mechanisms of Hepatitis B Virus*

D. Moreno, F. Alegre, N. García-González

RESUMEN

La enfermedad por el virus de la hepatitis B es un enorme problema de salud pública mundial, que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, aunque la prevalencia es muy variable entre las distintas zonas geográficas. La vacunación universal de los recién nacidos promulgada por la Organización Mundial de la Salud ha permitido controlar parcialmente la propagación del virus en muchos países, incluyendo España. Sin embargo, la vacuna no genera anticuerpos protectores en aproximadamente el 5% de la población. Además, la infección por el virus de la hepatitis B puede producir escasos síntomas y el virus se transmite con facilidad, lo cual dificulta su control epidemiológico. Por otro lado, el creciente flujo migratorio bidireccional de personas entre áreas geográficas con prevalencia moderada o alta y España también parece contribuir a la persistencia de la enfermedad en nuestro medio. Todo ello obliga a mantener un conjunto de medidas preventivas basadas en el conocimiento cada vez más profundo del ciclo biológico del virus. En España, al igual que en otras regiones de baja prevalencia, la infección por el virus de la hepatitis B se considera principalmente una enfermedad de transmisión sexual, o se contagia entre pacientes usuarios de drogas por vía parenteral. Por el contrario, la transmisión sanguínea es anecdótica en nuestro medio. La profilaxis tras la exposición al virus de la hepatitis B con inmunoglobulinas y con la administración de la vacuna es altamente efectiva, y cobra especial interés en todos los trabajadores del ámbito sanitario.

Palabras clave. Virus hepatitis B. Virología. Epidemiología. Transmisión.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 2): 7-16.

Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

ABSTRACT

Illness due to the hepatitis B virus is an enormous problem for international public health, affecting over 300 million persons throughout the world, although its prevalence varies considerably between different geographic areas. The universal vaccination of the newly born, promulgated by the World Health Organisation, has made it possible to partially control the spread of the virus in many countries, including Spain. However, the vaccine does not generate protective antibodies in approximately 5% of the population. Besides, infection by the hepatitis B virus can produce few symptoms and the virus is easily transmitted, making its epidemiological control difficult. On the other hand, the growing flow of bi-directional migration of persons between geographical areas with a moderate or high prevalence and Spain also seems to be contributing to the persistence of the disease in our milieu. All of this makes it compulsory to deploy an ensemble of preventive measures based on an increasingly deep understanding of the biological cycle of the virus. In Spain, as in other regions with a low prevalence, the hepatitis B virus infection is considered chiefly to be a disease of sexual transmission, or else contagion takes place between patients who are users of intravenous drugs. On the other hand, blood transmission is of scarce importance in our milieu. Following exposure to the hepatitis B virus, prophylaxis with immunoglobulins and also the administration of the vaccine is highly effective, and acquires special interest for all health-care workers.

Key words. Hepatitis B virus. Virology. Epidemiology. Transmission.

Correspondencia:
D. Nicolás García González
Clínica Universitaria
Avda. Pío XII, 36
31008 PAMPLONA
Tfno: 948 255400 - Fax: 948 2965001
E-mail: ngarcía@unav.es

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud pública mundial, a pesar de disponer de una vacuna preventiva altamente eficaz. Se estima que el 45% de la población mundial vive en áreas de alta prevalencia de VHB y que existen más de 350 millones de portadores del VHB en todo el mundo¹. De ellos, entre 500.000 y 1.000.000 fallecerán cada año como consecuencia de hepatitis aguda, cirrosis o hepatocarcinoma. De hecho, las enfermedades asociadas a la infección por VHB son la décima causa de muerte en el mundo y el hepatocarcinoma es el quinto cáncer más frecuente en la población mundial¹. Además, en Asia, islas del Pacífico y África el hepatocarcinoma constituye una de las tres causas principales de muerte.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

EL VHB pertenece a la familia de los hepadnavirus^{2,3}. Los hepadnavirus infectan preferentemente hepatocitos, si bien se han detectado pequeñas cantidades de DNA viral en riñón, páncreas y en células mononucleares³. El virión completo, también llamado partícula de Dane, tiene un diámetro aproximado de 42 nm. Se compone de: una envoltura o cubierta formada por proteínas sintetizadas por el genoma viral (antígenos de superficie) y moléculas lipídicas derivadas del huésped, y una partícula central o *core*, compuesta por las proteínas de la nucleocápside, el genoma viral y un complejo polimerasa (Fig. 1). El VHB también gene-

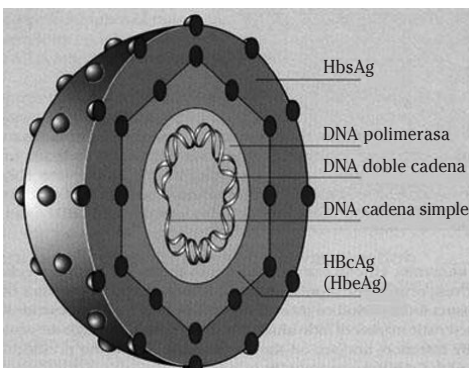


Figura 1. Estructura del VHB.

ra partículas esféricas (\varnothing 20-22 nm) o filamentosas, que sólo contienen proteínas de la envoltura y que, por tanto, no son infecciosas al no contener genoma viral. Curiosamente, estas partículas son mucho más numerosas que los viriones, normalmente en una proporción que varía entre 1000/1 y 10.000/1³ (Fig. 2).

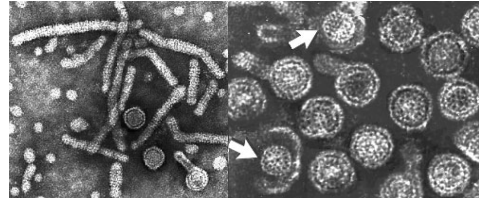


Figura 2. Microscopía electrónica del VHB. En la imagen de la izquierda se observan viriones completos y partículas de HbsAg, filamentosas y esféricas. En la imagen de la derecha se observan múltiples viriones. Las flechas señalan la nucleocápside o *core*.

El genoma del VHB es una cadena circular incompleta de DNA de doble hélice, de aproximadamente 3.200 pares de bases. Contiene 4 secuencias de lectura parcialmente solapadas que codifican las proteínas de la envoltura (región preS-S), del core (región precore-core; preC-C), de la polimerasa y de las proteínas X. La región preS-S codifica los tres antígenos de superficie (S, preS1, preS2) a través de tres codones de inicio diferentes. La proteína más abundante es la proteína S de 24 kD, conocida como HBsAg (Fig. 1). La proteína pre-S1 ha sido implicada en la unión del virión al hepatocito y en su liberación de la célula infectada. La secuencia preC-C se traduce finalmente en dos proteínas, dependiendo del codón de inicio: el antígeno e (HBeAg), que se secreta a la sangre, y la proteína del core (HBcAg) (Fig. 1). Todavía no se sabe cuál es la función del HBeAg ya que no forma parte de la estructura del virión y no parece necesario para la replicación viral, tal y como se demuestra al cultivar con éxito en el laboratorio cepas mutantes que no producen HbeAg³. Además, la aparición de estas cepas mutantes, llamados *pre-core*, es frecuente en las per-

sonas con enfermedad por VHB. La proteína X es un potente activador transcripcional de muchos promotores, entre los que se incluyen diversos oncogenes de las células infectadas o del propio VHB. La proteína X es imprescindible para la replicación y diseminación *in vivo* del VHB, y ha sido implicada en la patogenia del hepatocarcinoma.

Variantes moleculares

Genotipos virales

Hasta el momento se han identificado 7 genotipos del VHB, diferenciados mediante una letra (A-G)⁴. La clasificación está basada en diferencias superiores al 8% en la composición de los nucleótidos del DNA viral. Estos genotipos tienen una distribución geográfica característica: el genotipo A es más frecuente en el noroeste de Europa, Norteamérica y África Central; los genotipos B y C aparecen principalmente en el Sudeste Asiático y Japón; el genotipo D se encuentra sobre todo en el área mediterránea, Oriente Medio e India; el genotipo E es más frecuente en África; el genotipo F se ha aislado en nativos americanos y polinesios; por último, el genotipo G, descrito recientemente, ha sido detectado en Estados Unidos y Francia⁵. El significado clínico de estos diversos genotipos no está claro. Aunque existen estudios preliminares que han intentado correlacionar las diversas manifestaciones clínicas del VHB con un genotipo concreto (genotipo C –cirrosis en personas mayores de 50 años; genotipo B –desarrollo de hepatocarcinoma) son necesarios estudios con más pacientes para certificar estos datos. De la misma manera, se han descrito diferencias en la respuesta al tratamiento antiviral entre los distintos genotipos, especialmente respecto al tratamiento con interferón.

Mutantes de escape

Esta segunda categoría de cepas mutantes del VHB se caracteriza por la variación en un aminoácido en la posición 145 (Gly→Arg) en la región inmunodominante *a* del HbsAg². Este cambio provoca una alteración crítica de la conformación

de la proteína cuyo resultado es la pérdida de la actividad neutralizante de los anticuerpos antiHBs. Afortunadamente, estas cepas sólo se han detectado muy esporádicamente en un número reducido de pacientes previamente vacunados frente al VHB, que desarrollaron hepatitis a pesar de haber tenido una buena respuesta serológica a la vacuna, y en pacientes transplantados por hepatitis B que habían recibido gammaglobulinas específicas frente al virus en el momento del trasplante y en el postoperatorio. Estos hallazgos sugieren que una excesiva “presión” inmunológica podría seleccionar a algunas cepas del VHB que se “escapan” del efecto protector de los antiHBs.

*Mutantes pre-core*⁶

Son variantes del VHB que no producen HBeAg. La mutación más frecuentemente detectada es la sustitución de una guanina (G) por una adenosina (A) en el nucleótido 1896 (G1896A), que produce un codón de terminación (*stop codon*) que finaliza la translación de la proteína *pre-core*. Esta variante del VHB suele coexistir en un mismo paciente junto a una cepa dominante que sí expresa el HBeAg. Durante la evolución de la enfermedad, cuando los pacientes realizan la seroconversión (desaparición de HBeAg, aparición de antiHBe) las cepas mutantes *pre-core* escapan al control inmunológico, se hacen predominantes y proliferan, perpetuando el daño hepático. De hecho, algunos pacientes con hepatitis crónica por cepas mutantes tienen un curso clínico más agresivo, desarrollando cirrosis o hepatocarcinoma con más facilidad. Probablemente esta agresividad clínica no dependa propiamente de la mutación en la región *pre-core*, sino de otras mutaciones a otros niveles que, con frecuencia, se asocian a ella. El diagnóstico de las variantes *pre-core* puede ser difícil ya que la secuenciación del gen no es una técnica rutinaria del laboratorio. Se basa en la presencia de HbsAg (+), HbeAg (-), usualmente con anti-Hbe (+), junto con alteración persistente de las transaminasas (no atribuible a otras causas), niveles elevados de DNA viral (>30.000 copias/ml –PCR cuantitativo–), y alteraciones en la biop-

sia hepática (inflamación-necrosis). Estos parámetros son normales o están mínimamente alterados en pacientes portadores inactivos del HbsAg (+) HbeAg (-), que presentan niveles bajos o indetectables de DNA viral y con los que debe hacerse el diagnóstico diferencial.

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VHB

El ciclo de replicación del VHB (Fig. 3) comienza con la unión del virión a la membrana del hepatocito a través de la proteína pre-S1, aunque los mecanismos de este proceso no se conocen con exactitud^{2,3}. A continuación, la envoltura del virión se fusiona con la membrana celular y se libera dentro del citoplasma la nucleocápside (*core*), que se dirige hacia el núcleo. Dentro del núcleo del hepatocito se completa la síntesis del DNA viral, de tal forma que el genoma del VHB se convierte en un DNA circular cerrado por uniones covalentes (cDNA), que sirve como base para la transcripción del RNA viral. El cDNA es muy estable, parece tener una vida media muy larga y es muy resistente a la terapia antiviral, lo cual explicaría la dificultad para eliminar por completo el VHB durante el tratamiento crónico.

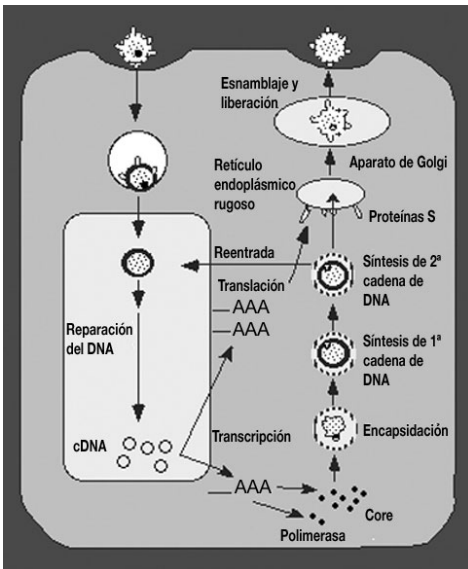


Figura 3. Ciclo de replicación del VHB.

Posteriormente, se transporta todo el RNA viral al citoplasma donde se traduce a las diferentes proteínas del VHB. A continuación, las proteínas de la nucleocápside se ensamblan en el citoplasma, encerrando en su interior una partícula de RNA intermediario (pregenómico) y el complejo de la polimerasa. El RNA pregenómico es la única partícula de RNA del VHB que se encapsula.

El siguiente paso es la transcripción inversa del material genético. A partir del RNA intermediario o pregenómico se sintetiza una nueva cadena de DNA viral, a la que después se añadirá otra hebra para formar un DNA bicatenario incompleto, ya que la síntesis de la segunda cadena no llega hasta el final. Una vez completado el proceso, esta nueva partícula viral (*core*) puede volver a entrar en el núcleo para formar más cDNA o, por el contrario, se acerca a la membrana citoplasmática donde adquiere las proteínas de la envoltura antes de ser secretada fuera de la célula.

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD POR VHB

En condiciones normales, el VHB no es directamente citotóxico para los hepatocitos. De hecho, muchos pacientes infectados por el VHB están asintomáticos y el daño hepático es muy pequeño, incluso cuando la replicación es alta y mantenida a lo largo del tiempo. En la actualidad, se cree que el daño hepático es consecuencia, fundamentalmente, de la intensidad de la respuesta inmune del organismo frente a los antígenos virales. Sólo en algunos pacientes inmunosuprimidos tras el trasplante hepático, que desarrollan una forma particular de hepatitis de evolución rápida se admite que, al menos en parte, el daño es citopático directo. Esto parece deberse a la altísima replicación viral y el acúmulo de gran cantidad de proteínas del virus en los hepatocitos. Los mecanismos inmunopatogénicos de la hepatitis aguda y crónica por VHB y sus manifestaciones clínicas se discutirán con más detalle en los próximos capítulos.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de portadores del VHB (HBsAg+) se sitúa entre el 0,1 y el 2% en áreas de baja prevalencia como Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá, Australia o Nueva Zelanda, aumentando hasta el 3-5% en regiones de prevalencia intermedia (países del Mediterráneo, Japón, Asia Central, Oriente Medio y Sudamérica)^{1,5}. Estos valores ascienden hasta un 10-20% en áreas de alta prevalencia como el Sudeste Asiático, China o el África Subsahariana (Fig. 4). España, con una prevalencia de portadores del 1-2%, se considera un país de prevalencia baja-media. En el área Mediterránea muchos de los casos de hepatitis crónica por VHB se deben a variantes que no expresan el HBeAg (mutantes pre-core)⁷. Por otro lado, en la Encuesta Nacional de seroprevalencia de enfermedades transmisibles del año 1996, publicada por el Instituto de Salud Carlos III⁸, se observó una prevalencia global de anticuerpos antiHBc del 4,5% para una muestra de sujetos comprendida entre los 2 y los 39 años, alcanzando el 9,8% para el grupo de edad de entre 30 y 39 años. Del total de pacientes con antiHBc, sólo en el 20% se detectó HbsAg (0,9% de la muestra poblacional).

El amplio rango de frecuencias de portadores del VHB en diferentes partes del mundo se debe, fundamentalmente, a la edad de la primoinfección, que está inversamente relacionada con el riesgo de evo-

lución a la cronicidad. La tasa de progresión de una infección aguda por VHB a una infección crónica es de, aproximadamente, el 90% si el VHB se contagia durante el período perinatal, del 20 al 50% si el contagio se produce entre el primer año de vida y los 5 años, y de menos del 5% si la infección ocurre en los adultos^{2,5}.

En España, y tras la introducción de la vacunación universal, ha descendido drásticamente la incidencia de casos nuevos de infección por el virus de la hepatitis B. En Navarra se comunicaron 15 casos nuevos en 2003, para un total nacional de 738 casos.

El espectro clínico de la infección por VHB es muy variado, de tal manera que tanto la infección aguda como la crónica pueden pasar largo tiempo inadvertidas lo cual, junto a la facilidad para su transmisión, favorece enormemente su propagación, como se explicará más adelante. Además, la llegada progresiva de inmigrantes procedentes de zonas endémicas, el turismo creciente hacia zonas de prevalencia moderada o alta y el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas y de los procesos de documentación de la enfermedad provocarán, sin duda, un aumento de la incidencia de la infección por VHB en nuestro medio.

Modo de transmisión

El modo de transmisión del VHB más frecuente depende, en parte, de la prevalencia



Figura 4. Prevalencia del VHB (HbsAg+).

de la enfermedad en cada región⁵ (Tabla 1). Así, la infección perinatal es la forma predominante en áreas de alta prevalencia, mientras que en áreas de prevalencia intermedia la transmisión horizontal, sobre todo en la primera infancia, es la forma más frecuente. Por el contrario, en las regiones de baja prevalencia (España incluida) la infección por VHB se considera principalmente una enfermedad de transmisión sexual o se contagia entre pacientes usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP).

Transmisión perinatal

La tasa de infección en recién nacidos de madres HbeAg (+) alcanza el 90%⁵. El contagio puede ocurrir intraútero, durante el parto o después del nacimiento. Sin embargo, la eficacia protectora de la vacunación neonatal es tan alta (95%) que obliga a pensar que el contagio ocurre, sobre todo, durante el parto o después del nacimiento.

No hay evidencia de que la cesárea pueda prevenir el contagio materno-fetal. Tampoco parece que la lactancia materna aumente el riesgo de transmisión del VHB, por lo que no debería prohibirse únicamente por este motivo. Es más, en los países o en los estratos donde existe malnutrición debe aconsejarse la lactancia materna ya que, como ya se ha mencionado, la vacunación es altamente eficaz y la desnutrición puede tener efectos catastróficos sobre el recién nacido. Estas conclusiones están apoyadas por un estudio realizado en 147 niños nacidos de madres HbeAg (+), en el que aunque

se detectó DNA de VHB en el calostro materno, no se encontró ninguna relación entre la lactancia materna y el desarrollo de hepatitis crónica por VHB en los recién nacidos⁹.

Por tanto, la probabilidad de que el VHB atraviese la placenta es baja. La probabilidad de transmisión materno-fetal también es baja durante una amniocentesis, sobre todo si la madre es HbeAg (-) y el procedimiento se realiza con aguja fina (22G) bajo control ecográfico continuo⁵.

Probablemente, la alta frecuencia de transmisión perinatal en áreas endémicas está relacionada con la alta prevalencia de HBeAg en mujeres en edad fértil, ya que la tasa de seroconversión (aparición de anti-HBe y desaparición de HBeAg) es baja antes de los 20 años (menos de un 20%).

El riesgo de transmisión materno-fetal se relaciona con la capacidad replicativa del VHB en la madre. En las mujeres HbeAg (-) el riesgo de contagio al recién nacido desciende al 32%, frente al 85-90% de las madres HbeAg (+). El parámetro que mejor se correlaciona con el riesgo de transmisión materno-fetal es la cantidad de DNA del VHB, medida en sangre.

Transmisión horizontal

El VHB es capaz de sobrevivir fuera del cuerpo humano durante períodos de tiempo prolongados. Como consecuencia, se puede transmitir a través de diversos artículos del hogar, como cepillos de dientes, cuchillas de afeitado o, incluso,

Tabla 1. Epidemiología y formas de transmisión del VHB.

Prevalencia	Alta (10-20%)	Intermedia (3-5%)	Baja (0,1-2%)
Distribución geográfica	África subsahariana Sudeste de Asia China Islas del Pacífico	Cuenca mediterránea Sudamérica Europa del Este Asia Central Oriente medio Japón	Europa occidental Estados Unidos Canadá Australia Nueva Zelanda
Edad típica de infección	Perinatal y primera infancia	Primera infancia	Adultos
Forma de infección más frecuente	Materno-fetal y percutánea	Percutánea y sexual	Sexual y percutánea

juguetes. Por tanto, los niños pueden contagiarse por el VHB a través de pequeñas heridas en la piel o de las mucosas o por contacto corporal estrecho con otros niños. No puede descartarse que el VHB se transmita a través de los fluidos corporales, ya que se ha detectado DNA del virus en diversas secreciones corporales de los pacientes infectados (saliva, semen, secreciones vaginales y, en menor medida, sudor, leche materna, lágrimas y orina)^{2,5}.

Transfusión

La incidencia de hepatitis B secundaria a transfusión sanguínea ha disminuido de manera notable tras la exclusión de donantes remunerados y tras el cribado sistemático de las muestras sanguíneas mediante la detección de HbsAg⁵. Los pacientes que requieren muchas transfusiones, como los hemofílicos o los enfermos con talasemia, son los que mayor riesgo tienen de contagiarse por el VHB.

En 1996, Schreiber y col¹⁰ estimaron que en EEUU el riesgo de contraer el VHB tras una transfusión era de 1 por cada 63.000 unidades de sangre, incluso cuando se empleaban métodos de cribado completos en todos los donantes (HBsAg y antiHBc). Ese mínimo riesgo es consecuencia de las donaciones efectuadas por algunos pacientes portadores del VHB que se encuentran en el período ventana de la infección. En 1997, también en EEUU, un grupo de investigadores aportó nuevos datos a este respecto publicando que el 0,4% de 35.000 donantes de sangre sometidos a una encuesta anónima reconocía conductas de alto riesgo en los tres meses previos a la donación¹¹, coincidiendo con el período ventana de la infección aguda. En el estudio de Schreiber y col¹⁰ también se estimó el riesgo de contagio para el VIH (1/493.000) y para el VHC (1/103.000).

En España, el riesgo de contagio post-transfusional del VHB está cifrado en 1 de cada 75.000 unidades transfundidas.

Transmisión sexual

Ésta es la principal forma de transmisión en los países desarrollados. En los

EEUU, por ejemplo, se ha calculado que más del 50% de los casos de hepatitis aguda por VHB se contagian por vía sexual⁵.

Transmisión percutánea

Normalmente sólo ocurre en UDVP que comparten jeringuillas o agujas. Sin embargo, como se señala más arriba, el VHB se puede transmitir en el hogar si se comparten maquinillas de afeitar o cepillos de dientes. Otras formas de transmisión incluyen la acupuntura, los tatuajes o la colocación de *piercings* en condiciones higiénico-sanitarias deficientes.

Infección nosocomial

El VHB es el virus sanguíneo más frecuentemente contagiado en el ámbito sanitario⁵. La transmisión suele producirse de paciente a paciente o de paciente a personal sanitario, a través del instrumental médico o de pinchazos accidentales. El riesgo de contagio después de un accidente con riesgo biológico por pinchazo o corte se estima en un 30% para el virus de la hepatitis B (VHB), 3% para el virus de la hepatitis C (VHC) y 0,3% para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)². Todos los profesionales de la salud pueden ser contagiados con el VHB por el hecho de estar trabajando en el ámbito sanitario, si bien los grupos de mayor riesgo son los cirujanos, patólogos y las personas que trabajan en unidades de hemodiálisis u oncología. Por otro lado, la transmisión del VHB de profesionales sanitarios a pacientes es extremadamente infrecuente.

Desde hace más de una década se vacuna sistemáticamente al personal que trabaja en centros sanitarios.

Transplante de órganos

No deben utilizarse órganos para trasplante procedentes de pacientes HbsAg (+). Los injertos hepáticos de donantes HbsAg (-) pero anti-HBc (+), pueden transmitir la infección al receptor. Estos órganos pueden usarse, obteniendo previamente consentimiento del receptor y manteniendo una vigilancia concreta en este aspecto en el período post-trasplante.

PREVENCIÓN PRIMARIA

En 1991, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó por primera vez la inclusión de la vacuna frente al VHB en todos los programas nacionales de inmunización¹. Todos los países que han seguido estas recomendaciones, independientemente de la prevalencia del VHB, han logrado reducir la incidencia de hepatitis aguda por VHB en los adultos y de hepatocarcinoma en los niños, así como una importante disminución de la prevalencia de niños y adolescentes portadores del virus (HBsAg+)⁷. En mayo de 2002, 154 países vacunaban sistemáticamente a todos los recién nacidos. La Comunidad Foral Navarra y el resto de España están incluidos en este grupo¹ (Fig. 5).

Desde el punto de vista económico, la vacunación precoz universal también ofrece cuantiosas ventajas ya que el gasto sanitario derivado de la alta morbimortalidad asociada a la cirrosis por VHB y al hepatocarcinoma es muy importante⁷. Sin embargo, el impacto económico final de las medidas preventivas no podrá evaluarse hasta dentro de algunos años, debido a que las complicaciones crónicas del VHB tardan muchos años en aparecer. Por el momento, numerosos estudios preliminares de coste-efectividad están demostrando un ahorro económico inclu-

so en países con prevalencia intermedia o baja, como España, Bélgica, Italia o Estados Unidos⁷.

La vacuna frente al VHB es segura y efectiva, incluso a largo plazo². Su eficacia aproximada es del 90% en adultos y adolescentes y casi del 100% en neonatos, alcanzándose títulos protectores a las 2 semanas de haber recibido la segunda dosis y durando al menos 10 años. Se considera protector un título anti-HBs igual o superior a 10 mU/ml. Ni siquiera la aparición ocasional de cepas mutantes de escape supone una amenaza real para la seguridad de la población, tal y como se ha mencionado anteriormente. Aunque se desconoce la duración exacta de la protección, parece que el efecto beneficioso de la vacuna es patente incluso cuando los niveles de antiHBs se vuelven indetectables al cabo de los años. Se calcula que el 80-90% de las personas vacunadas frente al VHB poseen niveles protectores de anticuerpos a los 5 años y que en el 60-80% se mantienen hasta los 10 años². Por tanto, en la actualidad, no se recomiendan dosis de recuerdo en la población general. Únicamente pueden ser planteadas en pacientes inmunosuprimidos en los cuales no se detectan niveles de antiHBs, o en personas inmunocompetentes sin anticuerpos detectables que han tenido contacto percutáneo con inóculos de pacientes HbsAg

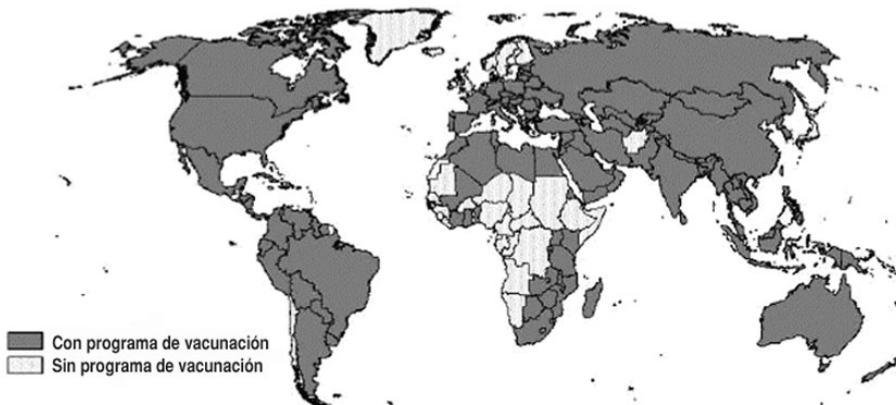


Figura 5. Miembros de la OMS con programas universales de vacunación neonatal o en la infancia contra el VHB.

(+). En los pacientes sometidos a hemodiálisis deberían hacerse determinaciones anuales de antiHBs después de la vacunación; se admiten dosis de recuerdo cuando los niveles de anticuerpos caen por debajo de 10 mUI/mL.

En los países con una prevalencia baja de VHB se admite, que la vacunación pueda retrasarse al final de la infancia o comienzo de la adolescencia⁵. Además, deben vacunarse todas aquellas personas de alto riesgo para el contagio del VHB que no hayan sido vacunadas previamente, como los profesionales del ámbito sanitario, personas con múltiples contactos sexuales, UDVP y personas en contacto estrecho con pacientes infectados por el VHB⁷. A los pacientes con riesgo de contagio por su estilo de vida también se les debería ofertar la vacunación, que debería acompañarse de información sencilla y precisa que promueva el cambio a un modo de vida más saludable. Los pacientes que tienen riesgo elevado de contagio por razones médicas (por ej. hemodiálisis) deberían recibir la vacuna precozmente, antes de que puedan volverse no responsables como consecuencia de la evolución de la enfermedad o por diversos tratamientos (por ej. insuficiencia renal crónica terminal o tratamiento inmunosupresor).

Los programas de prevención deben ser asequibles a toda la población y basarse en la educación sanitaria que promueva estilos de vida más saludables, haciendo especial hincapié en las conductas de riesgo mencionadas más arriba¹². La transmisión sexual del VHB se previene vacunando al cónyuge o a los compañeros sexuales estables de pacientes infectados.

Todas las mujeres embarazadas deben ser testadas para el HBsAg en la primera visita al ginecólogo, o en el tercer trimestre del embarazo si los medios económicos son limitados. Cuando sea posible, dicho análisis debería repetirse durante el embarazo en aquellas mujeres en las que el riesgo de contagio por VHB sea alto. En caso de que la madre sea portadora del VHB, el recién nacido debería vacunarse inmediatamente después del parto y, si es posible, debería recibir inmunoglobulinas específicas frente al VHB. Como ya se ha mencio-

nado, las cesáreas no deben indicarse de rutina en estas pacientes y los recién nacidos pueden recibir lactancia materna. Sin embargo, las mujeres portadoras del VHB no deben participar en programas de donación de leche materna.

Para evitar la infección por transmisión percutánea en el ambiente extrahospitalario también hay que recurrir a la educación pública, fomentando estilos de vida saludables y el empleo de agujas o equipos desechables.

La prevención de la infección por VHB en los trabajadores del ámbito sanitario también pasa, obligatoriamente, por una correcta educación sanitaria⁷. La transmisión nosocomial puede prevenirse mediante el cribado de la sangre y otros hemoderivados, usando equipos y agujas desechables, esterilizando apropiadamente el instrumental quirúrgico, reforzando las medidas de control de las infecciones y vacunando a todos los trabajadores. En muchos países desarrollados se han publicado, incluso, guías para definir los campos y las circunstancias en las cuales puede trabajar un paciente infectado por el VHB sin que ello suponga un riesgo para el resto de las personas.

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN

La administración precoz de la vacuna frente al VHB es la clave para la prevención del VHB y, por tanto, debe recomendarse a todas las personas no vacunadas que han estado en contacto con sangre o secreciones corporales que puedan contagiar el VHB^{5,7}. La primera dosis debería administrarse tan pronto como fuera posible, dentro de las primeras 12 horas tras la exposición. Al mismo tiempo, siempre que esté disponible, se debe administrar una dosis de inmunoglobulina específica frente al VHB en un punto de acceso distinto al de la vacuna (preferentemente en el otro brazo). Las dos dosis restantes de la vacuna se administrarán siguiendo el calendario normal, al cabo de 1 y 6 meses de la dosis inicial, aunque todavía no existen suficientes datos que certifiquen esta conducta.

En las personas vacunadas previamente en las que se haya documentado la res-

puesta serológica (anticuerpos anti-HBs) la profilaxis post-exposición no es necesaria. Si no se dispone de la información referente a los anticuerpos anti-HBs de la persona expuesta debe administrarse nuevamente la vacuna frente al VHB, a no ser que se pueda hacer la determinación de los niveles de anticuerpos inmediatamente.

Las personas que se sabe que no han generado anticuerpos y, por tanto, no han respondido a la vacuna (5% de la población general) deben recibir dos dosis de inmunoglobulina específica frente al VHB separadas por 1 mes de diferencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. LAVANCHY D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11: 97-107.
2. BRAUNWALD E, FAUCI A, KASPER D, HAUSER S, LONGO D, JAMESON J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill 2001.
3. GANEM D, PRINCE AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350: 1118-1129.
4. MAGNIUS LO, NORDER H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995; 38: 24-34.
5. LOK AS, TEO EK. Epidemiology, transmission and prevention of hepatitis B virus infection. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley, MA: UpToDate 2004.
6. PAPTAEODORIDIS GV, HADZIYANNIS SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Vir Hepat* 2001; 8: 311-321.
7. DE FRANCHIS R, HADENGUE A, LAU G, LAVANCHY D, LOK A, MCINTYRE N et al. *EASL International Consensus Conference on Hepatitis B*. 13-14 September, 2002 Geneva, Switzerland. Consensus statement (long version). *J Hepatol* 2003; 39 (Suppl 1): S3-25.
8. PACHÓN I, AMELA C, DE ORY F, LEÓN P, ALONSO M. Encuesta nacional de seroprevalencia de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epidemiol Semanal* 1998; 6: 93-104.
9. BEASLEY RP, STEVENS CE, SHIAO IS, MENG HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740-741.
10. SCHREIBER GB, BUSCH MP, KLEINMAN SH, KORELITZ JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 1996; 334: 1685-1690.
11. WILLIAMS AE, THOMSON RA, SCHREIBER GB, WATANABE K, BETHEL J, LO A et al. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *JAMA* 1997; 277: 967-972.
12. HOLLINGER FB. Comprehensive control (or elimination) of hepatitis B virus transmission in the United States. *Gut* 1996; 38 (Suppl 2): S24-30.