

TESIS DOCTORAL

INMUNOPROFILAXIS DE LA TRANSMISION  
VERTICAL DEL VIRUS DE LA  
HEPATITIS B

GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS

Granada, 1990



ACTA DE GRADO DE DOCTOR

DOCTORANDO D. GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS  
 LICENCIADO EN MEDICINA por la Universidad de Complutense de Madrid  
 PROGRAMA DE DOCTORADO PEDIATRIA Y PUERICULTURA  
 DEPARTAMENTO RESPONSABLE RADIOLOGIA Y PEDIATRIA  
 TITULO DE LA TESIS "INMUNOPROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B"  
 DIRECTOR/ES DRA. RUIZ EXTREMERA; DRA. MAROTO VELA  
 DR. SALMERON ESCOBAR  
 TUTOR DRA. RUIZ EXTREMERA

TRIBUNAL

PRESIDENTE

Prof. Dr. Juan Antonio Molina Font

VOCALES

Prof. Dr. D. Gonzalo Piedrola Angulo

Prof. Dr. D. Juan Fernandez Ceballos Navajas

SECRETARIO

Prof. Dra. Mercedes Loscertales Abriol

Reunido el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS éste procede al acto de mantenimiento y defensa de la Tesis Doctoral.

Terminado dicho acto y contestadas las objeciones formuladas por el Tribunal, éste le calificó APTO. CUM LAUDE. POR UNANIMIDAD

Granada Treinta de Mayo 1990

El Secretario del Tribunal.

EL PRESIDENTE.

*J. A. Molina Font*

Fdo.: J. A. Molina Font

*M. Loscertales*

Fdo.: Mercedes Loscertales Abriol

EL VOCAL.

*G. Piedrola Angulo*

Fdo.: G. Piedrola Angulo

EL VOCAL.

*J. F. Ceballos Navajas*

Fdo.: Juan Fernandez Ceballos Navajas

EL VOCAL.

Fdo.:

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA.

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA. SERVICIO DE DIGESTIVO.

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA.

DÑA. A. RUIZ EXTREMERA, PROFESORA ASOCIADA DEL  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE  
GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Dña. GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS, sobre el tema "INMUNOPROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B", ha sido realizada bajo mi dirección siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al grado de Doctor en Medicina, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Lo que certifico en Granada a veinte de  
Mayo de mil novecientos noventa.

DÑA. M. CARMEN MAROTO VELA CATEDRATICO DE MICROBIOLOGIA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Dña. GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS, sobre el tema "INMUNOPROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B", ha sido realizada bajo mi dirección siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al grado de Doctor en Medicina, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Lo que certifico en Granada a veinte de  
Mayo de mil novecientos noventa.

D. F. JAVIER SALMERON ESCOBAR PROFESOR TITULAR DE MEDICINA  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, Dña. GUADALUPE DEL CASTILLO AGUAS, sobre el tema "INMUNOPROFILAXIS DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B", ha sido realizada bajo mi dirección siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones tan aventajadas que le hacen acreedor al grado de Doctor en Medicina, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Lo que certifico en Granada a veinte de  
Mayo de mil novecientos noventa.

COLABORADORES

Doña CARMEN BERNAL ZAMORA, Profesora de la Cátedra de Microbiología, de la Facultad de Medicina de Granada.

Doña. ROSARIO ROS CASTRO, Profesora de la Escuela Universitaria de Enfermería de Granada.

Don ANTONIO MARTIN ANDRES, Catedrático de Estadística de la Facultad de Medicina de Granada.

Doña MERCEDES LOSCERTALES ABRIL, Profesora de la Cátedra de Pediatría de la Facultad de Medicina de Granada.

Don FRANCISCO GONZALEZ GOMEZ, Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina de Granada.

A Fernando y Ana  
A mis padres



## AGRADECIMIENTOS

Durante el tiempo transcurrido desde el inicio de este proyecto han sido muchas las personas que de una u otra forma me han ayudado y alentado, dándome apoyo científico, profesional, humano y personal; gracias a todas ellas he sido posible su finalización, por lo que quiero expresarles mi más sincera gratitud.

Al Profesor D. Juan Antonio Molina Font, Catedrático de Pediatría de la Universidad de Granada, por haberme aceptado en el Departamento que él dirige, permitiéndome la formación no sólo en el área de Pediatría, sino también a nivel investigador y humano; quiero agradecerle su colaboración e interés en el proyecto desde su inicio, sin los cuales no hubiera podido llevarse a cabo.

En primer lugar, a la Dra. Angela Ruiz Extremera, a quien me resulta difícil agradecer en pocas palabras todo lo que ha hecho por mí; en primer lugar porque es la promotora del proyecto, y sin su interés y esfuerzo no hubiera podido llevarse a cabo. Quiero darle las gracias por todo lo que me ha enseñado y ayudado a lo largo de estos años, demostrando su profesionalidad, compañerismo y amistad.

Quiero agradecer al Profesor F. Javier Salmerón Escobar su incondicional ayuda y dedicación durante la realización de este trabajo, aportando su experiencia clínica e investigadora, así como su cariño y amistad.

A la Profesora M. Carmen Maroto Vela, Catedrático de Microbiología por haberme permitido la realización del presente trabajo, poniendo a mi alcance los medios necesarios y por el tiempo e interés dedicado a él.

A la Dra. Mercedes Loscertales Abril, Profesora de Pediatría, por su ayuda, por todo lo que me ha enseñado y porque me ha dado su apoyo y amistad durante todo este tiempo.

A la Dra. M. Carmen Bernal Zamora, que me ha apoyado incondicionalmente, me ha enseñado las técnicas de laboratorio, y que ha colaborado en la realización de todas ellas, aportando su experiencia en este campo.

Al Dr. Antonio Martín Andrés, Catedrático de Estadística, por su cooperación en la realización de las técnicas estadísticas.

Al Dr. Francisco González Gómez, Catedrático de Obstetricia y Ginecología, que ha permitido la realización del trabajo, poniendo a nuestra disposición los medios necesarios.

A D<sup>a</sup> Rosario Ros Castro, por su esfuerzo diario en la recogida de muestras de las mujeres gestantes, sin la cual este trabajo hubiera sido difícil de efectuar.

A todos los miembros de los Servicios de Neonatología y UCIP y N, D<sup>ra</sup>. E. Lozano, Dr. A. Valenzuela, Dr. E. Narbona, Dr. R. Bayés, Dra. M.J. Miras por su cooperación e interés en este trabajo, y porque gracias a ellos ha sido posible la correcta ejecución de la pauta de inmunoprofilaxis.

A todo el personal de enfermería y auxiliar de Recién Nacidos Patológicos y del Nido, porque han estado pendientes de los R.N. a quien había que vacunar y hacer extracciones.

A todo el personal de enfermería y auxiliar de la Consulta y Urgencia de Pediatría, por su contribución en la administración de vacunas y en la revisión de los niños incluidos en el estudio y por su amabilidad y afecto en todo momento. Quiero agradecer muy especialmente la ayuda prestada por M.C. Marchán, auxiliar de la Consulta de Pediatría, que se ha preocupado del seguimiento de estos niños y por el cariño que me ha mostrado durante este tiempo.

A todo el personal de enfermería del Laboratorio de Serología, por su labor diaria en el proceso de los sueros y su contribución en las técnicas de Laboratorio, sin los cuales no hubiera sido posible la realización de este trabajo.

Al Dr. F. Guillén, Profesor de la Catedra de Medicina Preventiva, por haberme facilitado las vacunas utilizadas.

A D. Juan Laguna, Epidemiólogo del S.A.S., que nos ha prestado su colaboración desde el inicio del proyecto siempre que la hemos necesitado.

A todos los miembros del Departamento de Pediatría, porque me han ayudado siempre que lo he necesitado y porque de todos ellos he aprendido algo durante estos años.

A Fernando por su colaboración en la labor de recogida de datos, y en el proceso informático, pero sobre todo por la infinita paciencia y el tiempo dedicados a Ana y a mí.

Por último, a todos aquellos compañeros y amigos que de una u otra forma me habéis animado y os habéis interesado por mi trabajo y con quienes he compartido un importante período de mi vida.

Gracias a todos.

## INDICE

### INTRODUCCION

Pág.

ESTRUCTURA DEL VHB Y SIGNIFICADO DE LOS MARCADORES.....	4
Marcadores del VHB.....	6
Formas Clínicas de Infección.....	11
EPIDEMIOLOGIA.....	14
Transmision Horizontal.....	16
Transmisión Vertical.....	18
INMUNOPROFILAXIS.....	25
GRUPOS DE RIESGO. PREVALENCIA.....	29
SITUACION EN ESPAÑA.....	33
PREVALENCIA DEL Ag HBs EN GESTANTES.....	36
INMUNOPROFILAXIS EN EL RECIEN NACIDO.....	40
Características generales de la Inmunidad en el Recién Nacido....	40
Inmunoprofilaxis de la Hepatitis B en el Recién Nacido.....	41

### OBJETIVOS

OBJETIVOS.....	51
----------------	----

### MATERIAL Y METODO

#### MATERIAL

1. Mujeres gestantes.....	55
2. Marcadores serológicos del virus B en portadoras y riesgo del recién nacido.....	55
3. Recién Nacidos, hijos de portadoras del virus B.....	55

## METODO

1. Mujeres gestantes.....	57
Número de mujeres estudiadas. Determinación del Ag HBs. Historia personal.	
2. Marcadores serológicos del virus B en gestantes portadoras. Riesgo del Recién Nacido.....	59
3. Recién Nacidos hijos de portadoras del virus B.....	59
Marcadores al nacimiento. Pauta de Inmunoprofilaxis. Marcadores serológicos. Respuesta a la Inmunoprofilaxis. Lactancia materna. Efectos secundarios.	
4. Métodos generales.....	61
Ag HBs. Ac HBs. Ac HBc. Ag HBe. Ac HBe.	
Técnicas realizadas en papel de filtro impregnado en sangre total.	
5. Método estadístico.....	78

## RESULTADOS

1. Mujeres gestantes.....	81
Número de mujeres estudiadas... 81	
Determinación del Ag HBs en gestantes. Historia personal	
Edad.....	82
Lugar de procedencia.....	84
Nivel socioeconómico.....	86
Antecedentes personales.....	87
Antecedentes familiares.....	93

2. Marcadores serológicos del virus B en gestantes portadoras Riesgo del Recién Nacido.....	97
3. Recién Nacidos hijos de portadoras del virus B.....	99
Número de niños seguidos.	
Sexo.	
Pauta y seguimiento de la Inmunoprofilaxis.....	99
Marcadores serológicos del VHB.	100
Respuesta a la inmunoprofilaxis	106
Lactancia materna.....	109
Efectos secundarios de la vacuna.....	109

## **ANEXO**

1. Tablas y Figuras.....	111
--------------------------	-----

## **DISCUSION**

1. Mujeres gestantes.....	126
Prevalencia del Ag HBs.....	127
Historia personal.....	131
2. Marcadores serológicos del virus B en portadoras.....	137
3. Recién nacidos hijos de portadora del virus B.....	140
Marcadores serológicos del VHB al nacimiento.....	142
Evolución de marcadores.....	144
Respuesta a la inmunoprofilaxis	148
4. Estrategia de vacunación a nivel mundial.....	150

## **CONCLUSIONES**

1. Conclusiones .....	155
-----------------------	-----

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Bibliografía.....	159
----------------------	-----

## ABREVIATURAS

VHB	Virus de la hepatitis B.
Ag HBs	Antígeno de superficie del VHB.
Ac HBs	Anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB.
Ag HBc	Antígeno del core del VHB en suero.
Ac HBc	Anticuerpos totales frente al anticuerpo del core del VHB.
Ac HBc IgM	Anticuerpos tipo IgM frente al antígeno del core del VHB.
Ag HBe	Antígeno "e" del VHB.
Ac HBe	Anticuerpos frente al antígeno "e" del VHB.
DNA-VHB	DNA del virus de la hepatitis B.
DNAP	Enzima DNA polimerasa.
Ag PreS <sub>1</sub>	Antígeno o proteína PreS <sub>1</sub> .
Ac PreS <sub>1</sub>	Anticuerpos frente al Ag PreS <sub>1</sub> .
Ag PreS <sub>2</sub>	Antígeno o proteína PreS <sub>2</sub> .
Ac PreS <sub>2</sub>	Anticuerpo frente al Ag PreS <sub>2</sub> .
IGHB	Inmunoglobulina específica antihepatitis B.
Vacuna HB	Vacuna antihepatitis B.
CDC	Centers for Disease Control.
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
ADVP	Adicción a drogas por vía parenteral.

ETS	Enfermedades de transmisión sexual.
RN	Recién nacido.
IM	Intramuscular.
NSE	Nivel socioeconómico.
S	Sensibilidad.
E	Especificidad.
VPP	Valor predictivo positivo.
VPN	Valor predictivo negativo.
IC	Intervalo de confianza.
DS	Desviación standard.
ES	Error standard.
CM	Comparación de medias.
NS	No significativo.
UI/L	Unidades Internacionales por litro.
mUI/ml	Miliunidades Internacionales por mililitro.
ug, mcg.	Microgramos.



**INTRODUCCION**

## Introducción

Desde que en 1967 Blumberg, Visnich y Alter (1) descubrieron el llamado "antígeno Australia" y su posterior asociación con la hepatitis B, se ha avanzado mucho en el conocimiento del virus y en su importancia clínica y epidemiológica (2).

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) constituye un importante y creciente problema para la salud mundial, debido a su prevalencia, a la frecuencia con que aparecen formas crónicas, y a su asociación con el carcinoma hepatocelular primario (3,4). El VHB reside fundamentalmente en un reservorio de portadores crónicos que se estima sobrepasan los doscientos millones de personas a nivel mundial (3,5).

La prevalencia del VHB varía en función de las áreas geográficas estudiadas, siendo muy elevada en Asia y Africa mientras que en Occidente en general es baja (4). A nivel mundial la incidencia del VHB es especialmente elevada en personas que están en contacto con sangre, productos sanguíneos u otros fluidos corporales (3). Es decir, el personal hospitalario, los pacientes transfundidos, las personas recluidas en centros residenciales, homosexuales, prostitutas y adictos a drogas parenterales, constituyen una población de alto riesgo para contraer la enfermedad y transmitirla (3,6).

Un grupo de riesgo, distinto a los anteriores, lo constituyen los hijos de portadoras del VHB. Esta forma de transmisión madre-hijo o transmisión vertical se produce durante el parto o en las primeras etapas de la vida y es una de las formas más importantes del mantenimiento de la infección, sobre todo en las áreas geográficas endémicas. Actualmente es posible prevenir dicha transmisión mediante la detección de las mujeres portadoras del VHB y posterior inmunoprofilaxis del recién nacido (7)

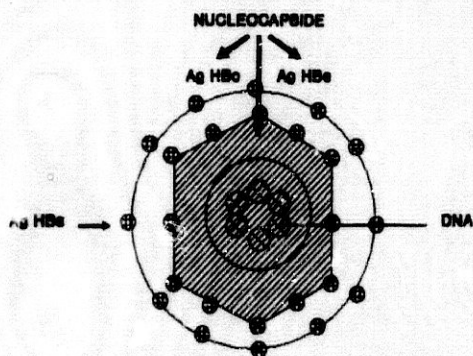
## Introducción

### ESTRUCTURA DEL VHB Y SIGNIFICADO DE LOS MARCADORES.

El VHB es un virus de forma esférica, de 42 nm. de diámetro, formado por una parte central (core o nucleocápside) que contiene un DNA bicatenario, una enzima DNA polimerasa y una cubierta externa cuya estructura está compuesta por lípidos, proteínas e hidratos de carbono (8,9).

Al examinar por microscopia electrónica el suero de pacientes infectados por el VHB se pueden observar tres tipos de partículas virales: partículas esféricas de 17-25 nm. de diámetro y otras tubulares con una longitud variable de 40-400 nm, que coexisten visualmente en exceso con otra partícula mayor esférica de 42 nm. de diámetro, llamada originalmente partícula de Dane, a raíz de su descripción por Dane y col. en 1970 (10). Actualmente se denomina partícula de Dane al virus completo (11)(Fig.1).

El virus completo está constituido por una cubierta completa de 7 nm. de espesor, compuesta por cuatro tipos distintos de proteínas, conteniendo entre otros la especificidad Ag HBs y unos receptores capaces de fijar polímeros de albúmina. En su interior está la nucleocápside o core de 27 nm. de diámetro, que de igual manera posee una reactividad antigénica específica. En esta nucleocápside se localiza el genoma del virus formado por una doble cadena incompleta de DNA con una enzima específica DNA polimerasa (8,9).



ESTRUCTURA DEL VHB

Fig. 1: Virus de la hepatitis B. Componentes antigénicos: Ag HBs, Ag HBe, Ag HBe y DNA viral.

La nucleocápside es una estructura icosaédrica que

contiene el antígeno core, antigenicamente distinto del Ag HBs o de superficie, que a su vez está formado por múltiples subunidades, una de las cuales es un polipéptido "críptico" conocido como antígeno "e" (Ag HBe) (12).

El genoma de este virus es de los más pequeños que se conocen y está constituido por una molécula circular de 3200-3300 pares de bases según los distintos subtipos. Está compuesto por una cadena larga L (-) y una cadena incompleta más corta S (+). La cadena larga no es una circunferencia completa, ya que existe una interrupción a unas 300 bases del extremo 5' terminal de la rama corta, que puede ser reparada por la acción de la DNA polimerasa que completaría la doble hélice de DNA (13,14).

Cada cadena de DNA tiene una capacidad codificadora distinta, así la cadena larga L(-) codifica las cuatro proteínas principales del virión, mientras que la cadena corta S (+) codifica otras proteínas más pequeñas y de carácter secundario. Sobre la cadena L (-) se han fijado cuatro regiones abiertas de transcripción, identificándose como regiones S, C, P y X que codifican los distintos antígenos virales (12,15,16) (Fig. 2).

Una parte específica del genoma del VHB codifica las proteínas de la cápside, esta parte está constituida por dos genes consecutivos: gen S y gen preS, que a su vez incluye dos regiones PreS<sub>1</sub> y PreS<sub>2</sub>. El gen S induce la síntesis de proteínas que van a favorecer la formación de anticuerpos específicos Ac HBs. El gen Pre S sintetiza proteínas que van a inducir la formación de Ac Pre S<sub>2</sub> y Ac Pre S<sub>1</sub> (17) (Fig. 3). La región C codifica el mayor polipéptido del core viral (Ag HBc) y recientemente se ha demostrado que esta región codifica el Ag HBe (18,19). La región P es la responsable de codificar la enzima DNA polimerasa endógena asociada a los viriones y cores virales (19). La región X codifica una proteína de 145 a 154 aminoácidos, cuya función está aún por determinar. Se han detectado anticuerpos en el suero de portadores, sobre todo en pacientes con hepatocarcinoma. Algunos autores piensan que la función de la proteína X es transactivar genes celulares, por lo que podría estar relacionada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular (20,21).

## Introducción

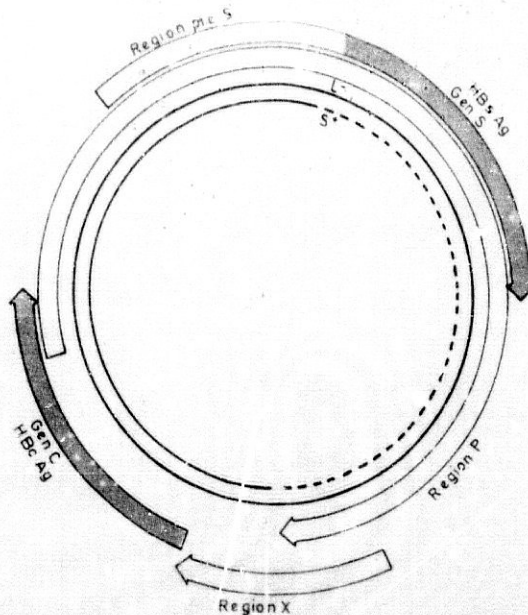


Fig.2: Carénsis del DNA del virus de la hepatitis B que codifican los distintos antígenos.

### MARCADORES DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B.

Se consideran marcadores del VHB a una serie de antígenos víricos y a sus correspondientes anticuerpos específicos, detectables en el suero del enfermo por métodos inmunológicos o por radioinmunoensayo.

#### Antígeno de superficie (Ag HBs)

Es el primer antígeno que se describió (1), inicialmente se denominó Antígeno Australia. Corresponde a un exceso de material lipoproteico de la cubierta del virus B, que se sintetiza en el citoplasma del hepatocito.

Este antígeno es el primer marcador del VHB que aparece, se encuentra durante el período de incubación de la enfermedad, en la fase aguda y en el estadio crónico de la infección por VHB. Su concentración más elevada se alcanza durante la fase aguda de la enfermedad cuando aparecen los síntomas. Si la evolución es favorable

desaparece entre los 3-6 meses después del cuadro agudo. Si persiste durante más tiempo, no existe una disminución significativa de los títulos durante el primer mes, o bien se mantiene a títulos elevados más de seis u ocho semanas, puede indicar evolución a la cronicidad en sus distintas formas: estado de portador, hepatitis crónica, cirrosis, etc. (11,15,22,23,24, 25). Es decir, la positividad del Ag HBs indica infección por el VHB (26,27).

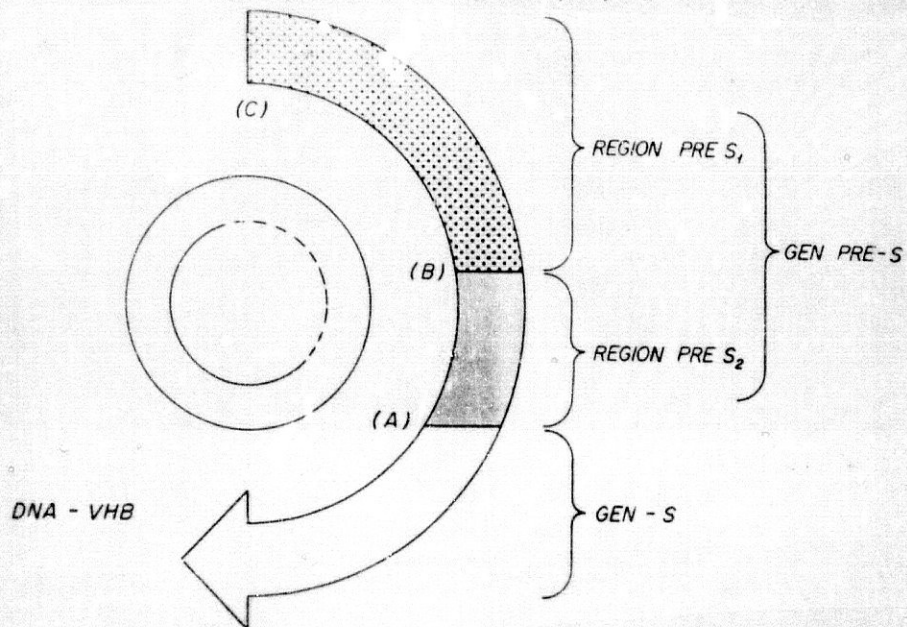


Fig.3: Descripción del área del genoma del virus B que codifica las proteínas de la capsula.

Las técnicas para la determinación del Ag HBe pueden dar falsos positivos o falsos negativos. Los falsos positivos pueden explicarse en algunos casos por anomalías de la coagulación (28). Los falsos negativos podrían explicarse por la existencia de inmunocomplejos circulantes, dentro de los cuales estaría inmerso el Ag HBs, o bien porque el Ag HBs esté presente en suero a niveles indetectables (29). Por esta razón sería conveniente la realización de otros marcadores.

## Introducción

### Anticuerpo anti-antígeno de superficie (AcHBs).

Es un anticuerpo específico que aparece como respuesta al Ag HBs. En un principio es de tipo IgM, pero se produce en poca cantidad y forma complejos con el antígeno, por lo que generalmente no es detectable. La respuesta de tipo IgG es muy importante y es la que habitualmente se demuestra en suero, se considera la respuesta de inmunidad frente al VHB. El Ac HBs es indicador de recuperación y de ausencia de infectividad (25,26,27).

El Ac HBs aparece en último lugar, aproximadamente dos meses después de la desaparición del Ag HBs y persiste durante mucho tiempo, proporcionando inmunidad duradera. En las personas vacunadas es el único marcador detectado, utilizándose como indicador de respuesta a la vacuna (15,30). En algunos casos puede suceder que simultáneamente y de forma persistente el Ac HBs y el Ag HBs sean positivos. Esto se ha visto en heroinómanos y hemodializados (31), lo que ha hecho pensar en la existencia de infecciones múltiples por distintos subtipos, o bien en la disminución de las defensas con desaparición de Ac HBs y susceptibilidad a nuevas infecciones por el VHB (32).

### Antígeno del core (Ag HBc).

Se localiza en la nucleocápside del virión protegido por el antígeno de superficie, por lo que no es detectable en suero con los métodos habituales. El Ag HBc se encuentra libre en el núcleo y citoplasma de los hepatocitos (33), donde puede demostrarse por técnicas de inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. Utilizando técnicas especiales es posible su detección en suero, formando parte de la partícula de Dane (26).

El Ag HBc es un marcador de replicación viral y por lo tanto de infección activa (34,35,36,37). La positividad del Ag HBc permite asegurar con cierta fiabilidad la replicación del VHB. El Ag HBc es negativo en los portadores crónicos asintomáticos del Ag HBs (34).

### Anticuerpo anti-antígeno del core (Ac HBc).

Es un anticuerpo específico que se produce como respuesta al Ag HBc. El Ac HBc es positivo en todos los enfermos con infección actual o pasada por el VHB. Aparece precozmente en la hepatitis aguda y persiste durante años, probablemente toda la vida. Como en el resto de las infecciones virales, primero aparece el anticuerpo IgM seguido por la respuesta IgG (26,27).

La presencia del Ac HBc de forma aislada puede indicar: infección reciente, infección activa actual con niveles bajos de Ag HBs o infección pasada y curada. Estas situaciones pueden diferenciarse mediante la determinación del Ac HBc IgM (22,38,39).

Durante el tiempo que transcurre entre la desaparición del Ag HBs y la aparición del Ac HBs, el Ac HBc puede ser el único marcador presente en suero, por lo que a esta fase se le denomina "ventana", que puede ser de breve duración en una infección aguda o más prolongada si sigue a la resolución de una infección crónica. En estos casos es importante la determinación del Ac HBc IgM, ya que diferencia esta fase de la infección pasada (26).

En los portadores crónicos asintomáticos y en algunas hepatopatías crónicas, el Ag HBs permanece indefinidamente en suero, el Ac HBs no se detecta y los títulos elevados de Ac HBc en suero pueden indicar una replicación viral continuada. En estos casos el Ac HBc IgM será negativo (26,27).

Como ya hemos visto el Ac HBc IgM es capaz de diferenciar la infección activa actual de la infección pasada (40,41,42). El Ac HBc IgM es positivo en todos los casos de hepatitis aguda por VHB y se negativiza a los seis meses de evolución (26,27).

### Antígeno e (Ag HBe).

El Ag HBe procede del Ag HBc, aunque física y antigenicamente es distinto. Indica la presencia de virus íntegros, replicación viral activa, alta infectividad y actividad DNAP. El Ag HBe aparece después de una infección



## Introducción

por el VHB, en la fase aguda de la hepatitis y se negativiza a partir de la tercera o cuarta semana (22). La persistencia del Ag HBe a los tres o cuatro meses de la infección aguda implica una mayor probabilidad de paso a formas crónicas de la enfermedad. Su existencia en suero se relaciona con la presencia de DNA viral libre, tanto en el hepatocito como en el suero (27).

### Anticuerpo anti-antígeno e (Ac HBe).

Se detecta inmediatamente después de la desaparición del Ag HBe, tras la aparición del Ac HBe y antes del Ac HBs. Indica buen pronóstico y baja infectividad del paciente (15). En enfermos con hepatitis crónica activa Ag HBs y Ag HBe positivos, la conversión a Ac HBe, coincide en muchos casos con una mejoría de los indicadores bioquímicos e incluso clínicos. La presencia del Ac HBe en enfermos Ag HBs positivos indica un menor riesgo de contagio a los contactos (43).

### Antígeno HBx (Ag HBx).

Se trata de un antígeno que sólo se ha sintetizado in vitro. Se han obtenido anticuerpos específicos contra él, que además reaccionan con tejidos infectados por el VHB. Actualmente el significado de este antígeno es desconocido. (44).

### DNA polimerasa (DNAP).

La DNAP es una proteína con actividad enzimática que se encuentra en el núcleo del VHB y cuya función consiste en completar la cadena del DNA viral cuando va a comenzar la replicación, permitiendo la síntesis de la partícula viral completa. (18). Durante mucho tiempo se ha considerado a la DNAP como el marcador más sensible de replicación viral. Actualmente se considera más sensible la determinación del DNA-VHB, aunque la coincidencia entre estos dos marcadores es del 90 % (36,45,46,47).

### DNA viral (DNA-VHB).

Mediante técnicas de hibridación molecular es posible la detección del DNA viral en sangre o tejidos. La presencia de secuencias del DNA del VHB en el suero es

## Introducción

indicativa de replicación viral activa y por tanto de infectividad. El DNA-VHB se detecta en el 100 % de los pacientes con Ag HBe positivo y DNAP positivo, y en casi el 80 % de los pacientes Ag HBe positivo y DNAP negativo, de esto se puede deducir que el DNAv es un marcador más sensible de replicación viral que la DNAP (30,46,48,49,50,51).

La determinación del DNAv es importante en pacientes con Ac HBe positivo, ya que su positividad explicaría la presencia de actividad hepática e infectividad (52,53).

### Proteínas PreS (Pre S<sub>1</sub> y PreS<sub>2</sub>).

Las proteínas PreS forman parte de la cápside del VHB, igual que el Ag HBs. Durante mucho tiempo se ha pensado que el Ag HBs inducía la formación de Ac HBs, actualmente se sabe que el Ag HBs nativo es un mosaico de epítopes, cada uno de los cuales induce la formación de anticuerpos específicos, los llamados anticuerpos Anti-S. La presencia de los antígenos PreS es anterior a la del Ag HBs, dando lugar a la aparición muy precoz de anticuerpos que se relacionan con el aclaramiento del Ag HBs (16,54,55). En los pacientes que evolucionan a la cronicidad no se detectan anticuerpos PreS y sí se detectan antígenos PreS<sub>1</sub> y PreS<sub>2</sub> (56,57,58).

La proteína codificada por la región PreS<sub>2</sub> se denominó inicialmente receptor de albúmina humana polimerizada por su capacidad de unirse a seroalbúmina humana. Estos polímeros podrían servir de puente entre los receptores del virus y los receptores de albúmina del hepatocito, sin embargo, posteriormente se ha comprobado que la proteína PreS<sub>2</sub> no se une a polímeros naturales de la albúmina humana (59,60,61).

### FORMAS CLINICAS DE INFECCION POR VHB.

El cuadro clínico de la infección por VHB es muy variable, abarcando desde una infección asintomática hasta una hepatitis fulminante. Un curso grave de una hepatitis B aguda puede relacionarse con una respuesta inmune

## Introducción

aumentada, mientras que el desarrollo de hepatopatía crónica o estado de portador puede deberse a un sistema inmaduro o alterado (62,63,64).

El VHB no es citopático y la clínica se debe fundamentalmente a la respuesta inmunitaria; así es frecuente el desarrollo de estado de portador en pacientes con leucemia, hemodializados, tratamiento con inmunosupresores, etc; donde debido a un sistema inmune comprometido persiste la replicación viral. En el recién nacido y el lactante el sistema inmune es inmaduro, por lo que la infección en esta etapa de la vida conduce con mayor frecuencia a un estado de portador crónico del VHB (65).

La situación clínica en que se encuentra un paciente infectado por el VHB puede conocerse mediante la realización de marcadores serológicos. La presencia de unos u otros va a depender del momento de la infección y de la evolución de ésta, constituyendo los llamados "patrones serológicos".

### Patrón de Infección Subclínica y Autolimitada.

La mayoría de los casos de infección por VHB se producen de forma subclínica y autolimitada. En esta forma de infección el Ag HBs y el Ag HBe pueden ser detectados de forma breve y a títulos bajos. El Ac HBs aparece a las 5-10 semanas de la exposición. El Ac HBc puede demostrarse, pero a títulos bajos, persistiendo menos tiempo que en la infección con clínica. El Ac HBc IgM puede también demostrarse.

Los pacientes pueden presentar un ligero aumento de las enzimas hepáticas. Estos hallazgos, generalmente son casuales, ya que no existe clínica. Son individuos en los que en algún momento se detectan los anticuerpos Ac HBs y/o Ac HBc sin historia previa de hepatitis (62,63,66,67,68).

### Hepatitis aguda de evolución favorable.

La hepatitis viral aguda es una enfermedad sistémica, que afecta fundamentalmente al hígado y se caracteriza por necrosis celular hepática e inflamación. El período de incubación es de uno a seis meses con una

media de tres meses, en este período aparece el Ag HBs. Al mismo tiempo pueden detectarse el Ag HBe, el DNA-VHB y la DNAP. Los títulos de estos marcadores aumentan durante varias semanas hasta alcanzar un máximo coincidiendo con el aumento de las enzimas séricas y el comienzo de los síntomas (30, 62). A partir de este momento los títulos de DNA-VHB y DNAP disminuyen hasta niveles inapreciables, poco tiempo después disminuyen los niveles de Ag HBe.

El descenso del Ag HBs se produce posteriormente, relacionándose con la recuperación clínica (una a cinco semanas desde el comienzo de los síntomas). A las ocho semanas el 50% de los pacientes son Ag HBs negativo y a las doce semanas el 90%. Entre la desaparición del Ag HBs y la aparición del Ac HBs pueden pasar hasta dos meses. El Ac HBc aparece coincidiendo con el comienzo de los síntomas o poco después, inicialmente de tipo IgM y poco después de tipo IgG.

El período de máxima replicación viral Ag HBe (+), DNAv (+) y DNAP (+) se produce al comienzo de la enfermedad y es el de mayor infectividad. La desaparición del Ag HBe va seguida de la aparición del Ac HBe, a este fenómeno se le denomina "seroconversión", indicando el final de la fase replicativa.

En el patrón serológico de hepatitis de evolución favorable existen cuatro formas de respuestas: la más frecuente donde rápidamente desaparecen los Ac HBe, persistiendo los Ac HBs y Ac HBc, otra forma en la que aparecen muy pronto los Ac HBe, una tercera en la que la aparición de los Ac HBe se retrasa y, finalmente, una en la que desaparecen los Ac HBe y Ac HBs, persistiendo únicamente el Ac HBc (68) (Fig. 4).

#### Patrón de Infección Crónica.

En aproximadamente uno de cada diez casos de hepatitis B aguda sintomática el virus se mantiene en el organismo, dando lugar a una forma crónica: estado de portador, hepatitis crónica, cirrosis o hepatocarcinoma. En la forma crónica de la enfermedad el Ag HBs se mantiene sin la aparición de Ac HBs, el Ac HBc es de tipo IgG, y el Ag HBe puede mantenerse durante mucho tiempo o bien

## Introducción

desaparecer seguido por la aparición del Ac HBe (seroconversión) (30,63).

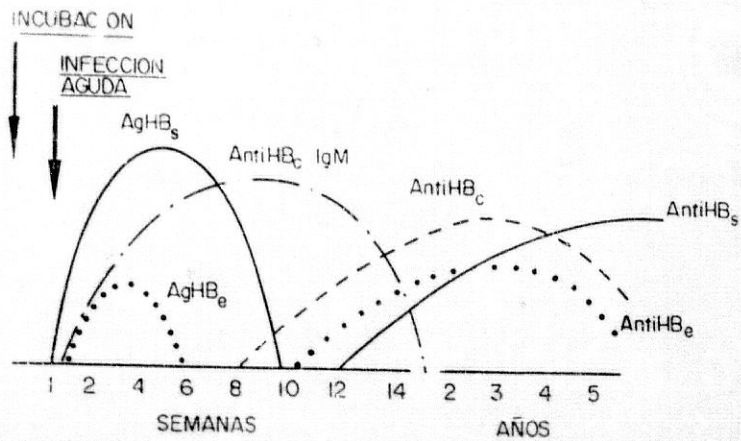


Fig. 4: Evolución de los marcadores del VHB después de una infección aguda de evolución favorable.

Los portadores crónicos del Ag HBs, en general, son individuos que han padecido una infección subclínica o una enfermedad anictérica aguda leve y la situación de estado de portador pasa desapercibida. La mayoría de las personas con hepatitis crónica por VHB y/o portadores del Ag HBs no reconocen episodio de hepatitis aguda o ictericia (64).

La serología al comienzo de la enfermedad es similar a la de hepatitis aguda: Ag HBs (+), Ac HBc IgM (+), Ag HBe (+), DNA-VHB (+) y DNAP (+), pero los títulos no disminuyen sino que persiste esta serología en el tiempo; posteriormente puede haber seroconversión, haciéndose Ag HBe (-) con Ac HBe (+). Pero, al contrario que los pacientes con hepatitis aguda de evolución favorable, la mayor parte de los portadores crónicos del Ag HBs nunca se hacen Ag HBs (-) (65,68) (Fig. 5).

## EPIDEMIOLOGIA

El conocimiento de los mecanismos de transmisión de la hepatitis por VHB tiene gran importancia porque constituye la base de las medidas preventivas. A partir de los años 70 la identificación de los marcadores del VHB

permitió conocer mejor estos mecanismos de transmisión.

El VHB se transmite a personas susceptibles a partir de individuos infectados de forma aguda o crónica. Sólo las personas que tienen anticuerpos frente a los antígenos víricos, adquiridos por contagio anterior o por inmunización, están protegidas frente al virus (66).

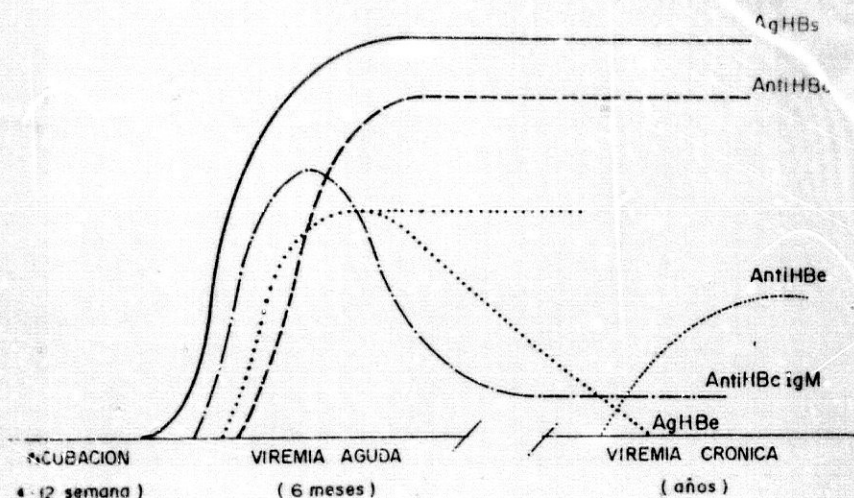


Fig.5: Evolución de los marcadores del VHB después de una infección aguda con evolución a la cronicidad.

El hombre es el único reservorio del VHB, aunque se han realizado estudios en los que se ha comprobado la susceptibilidad en primates cautivos, sin embargo, no se considera reservorio natural del virus y, por lo tanto, no constituyen una fuente de infección para el hombre (69,70,71).

El hombre puede transmitir la infección en dos situaciones: durante el período de incubación o fase aguda de la enfermedad y cuando es portador crónico, considerándose a este grupo como el mayor reservorio del virus, estimándose en más de 200 millones de portadores, lo que representa el 5% de la población mundial (4, 69,71). La principal fuente de infección la constituyen la sangre y secreciones como saliva, líquido espermático, flujo

## Introducción

vaginal), etc (2). La transmisión de la infección por VHB en el hombre puede seguir dos patrones: la transmisión horizontal y la transmisión vertical o perinatal de madre portadora del VHB a su hijo (66).

### TRANSMISION HORIZONTAL.

La entrada del virus se puede producir por inoculación directa a través de piel o mucosas (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica), por contacto con material infectado a través de heridas o por contacto íntimo, intrafamiliar o sexual con personas infectadas (66,69,70,71).

La transmisión parenteral es la forma más habitual y mejor conocida de transmisión de la hepatitis B, se produce por penetración del virus a través de las mucosas o por inoculación (69,70,71,72).

- 1.- Inoculación directa de sangre o hemoderivados contaminados por el VHB. Este mecanismo se produce en transfusiones, uso de agujas o jeringuillas mal esterilizadas, pinchazos accidentales en personal sanitario, drogadicción, tatuajes, acupuntura, extracciones dentarias, etc.

La realización sistemática del Ag HBs en los donantes de sangre ha disminuido a menos de un 10% la hepatitis B postransfusional. En los casos en que se produce contagio por transfusión se debe a la existencia de portadores del VHB, en los que el Ag HBs no es detectable y no pueden ser excluidos (70).

La utilización de material de inyección de un solo uso ha contribuido a que esta vía sea poco frecuente. Actualmente las formas habituales de adquisición de la hepatitis B se deben al uso compartido de agujas y jeringas en drogadictos y las inoculaciones accidentales del personal sanitario con material contaminado (71,72).

- 2.- Contaminación de heridas cutáneomucosas con objetos como hojas de afeitar, cepillos de dientes, equipos hospitalarios, etc. La hemodiálisis constituye una forma frecuente de adquisición de hepatitis B por

## Introducción

contaminación del utillaje empleado (71).

- 3.- Inoculación indirecta del VHB a través de vectores hematófagos (70,71).

La transmisión no parenteral se debe a la contaminación de piel o mucosas con sangre, suero y otros líquidos corporales con capacidad infectiva.

- 1.- Transmisión sexual: las parejas sexuales de individuos infectados presentan un riesgo más elevado de infección, que aumenta en función de la promiscuidad sexual. Este mecanismo es muy importante en el caso de homosexuales, prostitutas y esposas de portadores (70).
- 2.- Transmisión intrafamiliar: en las familias en las que algún miembro está infectado por el VHB está descrito un riesgo más elevado de infección. La infección por VHB es relativamente frecuente entre los familiares de un portador crónico del Ag HBs, especialmente cuando el portador padece una hepatopatía crónica, ya que en este caso el Ag HBs suele asociarse a la presencia de Ag HBe. Los individuos más expuestos al contagio dentro de la familia son los cónyuges o, cuando el caso índice es un niño, los hermanos (70,73,74,75).

En la transmisión sexual e intrafamiliar el contagio puede realizarse por inoculaciones parenterales inaparentes, por uso común de objetos personales o bien, lo que parece más frecuente, a través de las mucosas por contacto oral, genital y orogenital. Esta forma de contagio es importante, puesto que en más de un tercio de los pacientes con hepatitis B no se consigue identificar ninguno de los factores considerados de riesgo (73,75).

- 3.- Transmisión oral: este mecanismo tiene importancia en el personal de laboratorio y se produce por ingestión de material infectivo, cuando el individuo tiene heridas en cavidad bucal (71).



## TRANSMISION VERTICAL

La transmisión vertical de la hepatitis B es uno de los mecanismos más importantes de mantenimiento de la infección, sobre todo en los países de endemia alta (prevalencia de portadores superior al 10 %) (76,77). Independientemente de la zona geográfica la transmisión madre-hijo va a depender de los marcadores presentes en suero materno. Las consecuencias de la infección en el recién nacido o lactante van desde la desaparición del Ag HBs en los primeros meses de vida o el desarrollo del estadio de portador crónico asintomático, hasta la aparición de una hepatitis aguda o crónica (76,78,79,80,81).

La importancia de la infección del recién nacido o lactante se explica porque el riesgo de hacerse portador es de un 90-95 % cuando la infección se produce en los seis primeros meses, mientras que si la infección ocurre a partir de los doce meses de vida este riesgo disminuye a un 10%, igual al del adulto (69,77). En más del 90 % de los adultos normales las infecciones por el VHB se curan; el mantenimiento del estado de portador, sobre todo en las áreas de alta endemia, se explica por la transmisión vertical de la madre al recién nacido, en estas áreas la transmisión vertical provoca hasta el 40 % de los portadores crónicos (81,82) (Fig. 6).

### Infección por el VHB durante el embarazo.

Como ya se ha mencionado la transmisión del VHB va a depender del estado serológico materno. Cuando las madres sufren una hepatitis B aguda durante el embarazo, el riesgo de contaminación del recién nacido es variable, y mayor cuanto más adelantada está la gestación, así durante el primer trimestre el riesgo es prácticamente nulo si la madre cura antes del parto (77,83,84); durante el segundo trimestre el riesgo para el niño es de un 7 a un 25 % (78,83), debido probablemente a la no curación materna. Por último si la infección se produce durante el tercer trimestre de gestación se afectan de un 60 a un 70 % de los recién nacidos y más de un 90% cuando el Ag HBs y el Ag HBe son positivos (77,83) (Fig. 7).

En las portadoras crónicas el riesgo de transmisión del VHB va a depender del estado serológico materno. Los recién nacidos de alto riesgo son los de madre Ag HBs (+) con Ag HBe (+) (82, 85,86), la presencia de este último marcador representa un alto grado de infectividad (80,82,87). El Ag HBe suele detectarse en suero junto a la DNA polimerasa y el DNA viral del VHB, reflejando la presencia del virión completo (84,88,89,90).

En los estudios realizados en hijos de portadoras crónicas la transmisión materno-fetal cuando la madre es Ag HBe (+) supera el 90 % (82,91,92,93,94) (Fig. 7).

Cuando la madre presenta en suero Ac HBe (+) el riesgo de transmisión del virus al recién nacido es de un 20 -25 % (84), una hipótesis que podría explicar esto sería la presencia de cierto grado de replicación viral sin Ag HBe (89,90) (Fig. 7).

Si el Ag HBe y el AcHBe son negativos el riesgo de transmisión según Snyderman (84) sería de un 12 % (Fig. 7). Las mujeres embarazadas con Ag HBs (-) pero con Ac HBc podrían eventualmente ser incluidas en el grupo de riesgo de infección neonatal por el VHB, puesto que los sueros con Ag HBs (-) y Ac HBc (+) a títulos elevados pueden ser infecciosos. Este perfil serológico corresponde en ocasiones a hepatitis crónicas leves (77,82,91).

En un estudio realizado por Stevens en Taiwan, el índice de los niños infectados por madres con Ag HBs y Ag

### INMUNOPROFILAXIS VHB

INTERES DE LA PREVENCIÓN EN EL RN

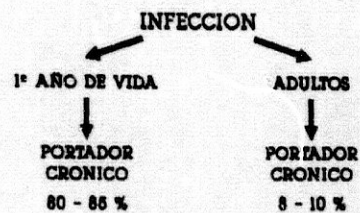


Fig.6: Importancia de la prevención de la infección por VHB en el primer año de vida.

## Introducción

HBe positivos fue del 95 % y del 21.4 % cuando presentaban Ac HBe (+) (77,90). En los trabajos de Papaevangelou en Grecia y Woo en Londres la proporción de niños infectados hijos de madre portadora fue del 17 % y del 13% respectivamente (89,95).

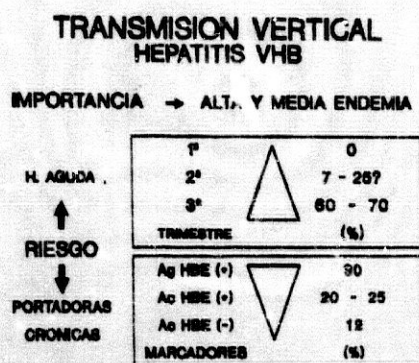


Fig.7: Riesgo del RN en función del trimestre de gestación y de serología materna.

En algunos estudios, parece que el mejor marcador para la predicción de la transmisión vertical es el DNA viral (96); en este estudio se muestra como las madres Ac HBe (+) pero con DNA transmiten la infección a sus hijos, lo cual parece demostrar que la conversión de Ag HBe(+) a Ac HBe (+) no garantiza el aclaramiento total del virus (42,97). Por esta razón, la presencia de Ac HBe

(+) supone un riesgo potencial para el neonato del 15 al 25 % (98).

### Mecanismos de transmisión.

En la transmisión vertical del VHB se han implicado distintos mecanismos en función del momento en que se produce: prenatal o intrauterina, perinatal y postnatal.

### Transmisión prenatal.

La vía transplacentaria es posible cuando el agente infeccioso produce en la madre, durante algún periodo de la enfermedad, bacteriemia o parasitemia más o menos importante y duradera. El agente, a través de la circulación, puede infectar la placenta y por esta vía penetrar en la circulación fetal y dañar al feto. Para que esta vía exista es imprescindible que el agente sea capaz de producir infección placentaria. Otra posibilidad es la existencia de hemorragias maternofetales que para algunos

## Introducción

autores pueden estar presentes en un 6 % de embarazos. La infección del producto y la extensión del daño dependerá de la virulencia y el tropismo de cada agente en particular, y de la capacidad de la mujer para desarrollar una respuesta inmunitaria eficaz. El estudio de placentas de abortos infectadas por el virus de la rubeola, que es una enfermedad bien conocida, ha puesto en evidencia que la infección de la placenta es la responsable de la infección del feto, ya que es capaz de producir necrosis en el endotelio de los vasos fetales, aunque no siempre que existe infección placentaria se produce infección fetal (99,100).

En el caso del VHB, la vía transplacentaria no parece posible, así no existen evidencias de replicación del virus en las placentas de mujeres Ag HBs (+) (101,102), la causa de esto podría ser la ausencia de receptor de albúmina humana polimerizada en los villi del trofoblasto, de esta forma el virus no podría anclarse a la superficie del trofoblasto para replicarse en él (103,104,105). De la misma manera el VHB no parece producir problemas en la gestación del tipo de malformaciones congénitas, abortos o retraso del crecimiento intrauterino, debido a su incapacidad de atravesar la barrera placentaria (76,101,102,106,107).

Otro hecho contra el paso transplacentario del VHB es el bajo riesgo o ausencia de transmisión cuando la madre padece una hepatitis aguda durante el segundo o primer trimestre de la gestación y esta cura antes del parto, mientras que el riesgo es muy elevado cuando la hepatitis se produce en el tercer trimestre. Además, cuando existe contagio del recién nacido, este no va a desarrollar síntomas o evidencia serológica de infección hasta transcurrido un tiempo, equivalente al periodo de incubación (79,83).

Los requisitos que debe reunir un recién nacido para aceptar que el mecanismo de transmisión ha sido intrauterino son:

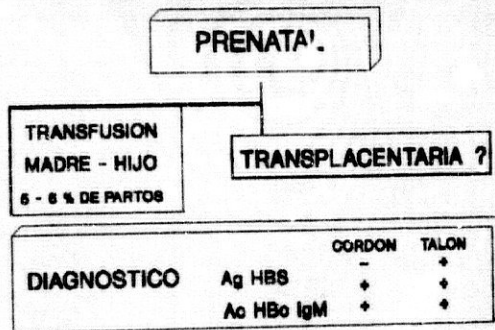
- a) Presencia de Ag HBs en sangre de cordón y sangre del recién nacido, con persistencia de este marcador después del parto.

**Introducción**

- b) Ag HBs (-) en sangre de cordón. Positividad de este marcador en suero del recién nacido en el primer mes de vida, a pesar de la administración de inmunoprofilaxis, y persistencia en el tiempo.
- c) Ausencia de detección de Ag HBs. Ausencia de Ac HBs a pesar de la administración de IGHB; se supone que por consumo en la formación de inmunocomplejos con los antígenos existentes.
- d) El Ac HBc IgM es (+) en cordón o en suero del recién nacido (107,108).

Lin y col.(106) han estudiado dos posibles factores en relación con la transmisión intrauterina del VHB: disfunción hepática materna, que no parece guardar ningún tipo de relación, y presencia de pequeñas hemorragias maternofetales producidas por las contracciones uterinas en la amenaza de aborto o parto prematuro, que sí parece relacionarse con este tipo de transmisión, suponiendo que el mecanismo de transmisión es la rotura de villi placentarios que harían entrar sangre materna en la circulación fetal; estos autores proponen la administración de IGHB a la madre en la semana siguiente a estos episodios para la prevención de la transmisión (106)(Fig.8).

**TRANSMISION VERTICAL  
MECANISMOS VHB**



**Fig.8: Mecanismos de transmisión prenatal del VHB. Diagnóstico serológico en el recién nacido.**

**Transmisión perinatal.**

Es el mecanismo fundamental de transmisión madre-hijo del VHB. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, probablemente se produce por la ingesta o paso de

secreciones y sangre a través de escoriaciones en piel o mucosas en el momento del parto (77, 109) (Fig. 9). Se ha comprobado que el 96 % de las secreciones vaginales y el 90 % de los líquidos de aspiración gástrica del recién nacido contienen Ag HBs (85,110,111). Otro posible mecanismo sería la existencia de microtransfusiones madre-hijo durante el trabajo del parto (de manera análoga a la sensibilización de la isoimmunización Rh), así se ha asociado la presencia de AgHBs con la duración del parto (110). Un importante hecho que apoya esta mecanismo de transmisión es el período que transcurre entre el nacimiento y el desarrollo de hepatitis, que oscila entre uno y cinco meses (76,85).

TRANSMISION VERTICAL  
MECANISMOS

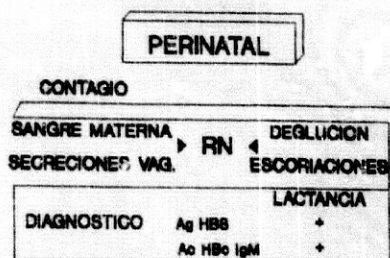


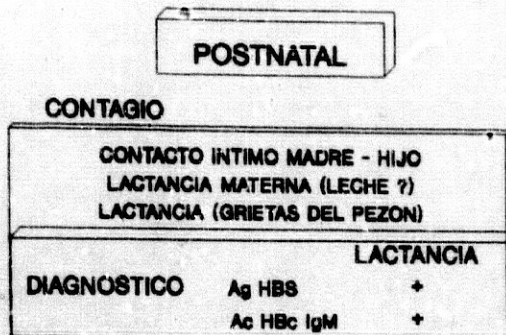
Fig.9: Mecanismos de transmisión perinatal del VHB. Diagnóstico serológico en el recién nacido.

Aunque en sangre de cordón se detecta Ag HBs, su presencia parece deberse a la contaminación en el momento del parto (112,113) o inmediatamente antes de él, su presencia o ausencia no se relaciona con el ulterior desarrollo de infección por el VHB (94,95,112,114, 115,116). De la misma forma se ha aislado Ag HBs en sangre del recién nacido en los primeros días de vida que rápidamente desaparecen, es decir, presentan una antigene-mia transitoria sin posterior evidencia de infección por el VHB (77,114). De hecho, los anticuerpos IgM específicos contra el core (Ac HBc IgM), que constituyen un indicador temprano de infección, están ausentes en el momento del nacimiento (77,116).

Transmisión postnatal.

Esta forma de transmisión se produce por el contacto íntimo madre-hijo durante los primeros meses de la vida. La transmisión del VHB a través de la lactancia

**TRANSMISION VERTICAL  
MECANISMOS VHB**



**Fig.10:** Mecanismos de transmisión postnatal del VHB. Diagnóstico serológico en el lactante.

materna es dudosa, aunque se ha demostrado la presencia de Ag HBs en ella, pero no se ha probado la presencia del virus completo (112, 117, 118). Se han realizado estudios que demuestran como la lactancia materna no se asocia a mayor riesgo de infección en el recién nacido, comparando con la lactancia artificial en grupos de hijos de portadoras (115,117,119,120). Una indicación de

supresión de la lactancia materna sería la presencia de grietas en el pezón (112,117,121) (Fig. 10).

**Repercusiones de la transmisión vertical del VHB en el recién nacido.**

Para que los síntomas clínicos de infección por VHB sean evidentes el sistema inmune debe estar intacto, por esta razón aquellos pacientes con un sistema inmune alterado o inmaduro (como es el caso del recién nacido o lactante) no establecen una respuesta adecuada contra el virus, por lo que con frecuencia se convierten en portadores. Así, mientras que aproximadamente el 10% de los adultos normales que contraen infección por el VHB se convierten en portadores crónicos, cerca del 80-85 % de lactantes infectados antes de los seis meses de vida pueden convertirse en portadores crónicos, el 15 - 20 % restante de niños infectados presentan antigenemia transitoria con posterior desarrollo de Ac HBs (76, 77,82).

En los recién nacidos y lactantes infectados, debido a la inmadurez inmunológica, la respuesta más común es el desarrollo de una hepatitis subclínica, siempre que no se haya realizado inmunoprofilaxis. La mayoría de las veces cursa de forma anictérica, aunque el perfil



Fig.11: Consecuencias de la infección por VHB en el recién nacido.

serológico corresponde a infección aguda por VHB. Con gran frecuencia estos niños van a convertirse en portadores crónicos asintomáticos o desarrollar distintos tipos de hepatitis crónicas, según existan marcadores de replicación vírica o no. Estos pacientes tienen un elevado riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma (76,80,82,87,122). Aunque excepcional, se han descrito casos de hepatitis neonatal grave o hepatitis fulminante (80,119,123,124,125,126). La hepatitis B neonatal severa se encuentra casi exclusivamente en hijos de portadoras crónicas del Ag HBs o en niños que han recibido derivados sanguíneos durante el período neonatal. La hepatitis neonatal es fatal en un elevado porcentaje de casos (117,125,126) (Fig. 11).

#### INMUNOPROFILAXIS.

La profilaxis de cualquier enfermedad infecciosa se basa en el conocimiento previo de las fuentes de contagio, de los mecanismos de transmisión y de la susceptibilidad de la población (70,71). La fuente de contagio de la hepatitis B la constituyen aquellas personas que padecen una hepatitis aguda o están en el período de incubación. También hay que considerar los portadores crónicos del VHB, de los cuales se calcula existen en España alrededor de 500.000 (1.7 % de la población)(70,71,127).

Ya se han comentado los mecanismos más frecuentes de transmisión, como son la inoculación accidental con material contaminado, las transfusiones de sangre o hemoderivados, el uso compartido de jeringuillas no



## Introducción

desechables en drogadictos, etc. Como un mecanismo importante del mantenimiento de la infección destaca la transmisión vertical madre-hijo, fundamental en las áreas de endemia alta y media (7,69).

La observación continua de la epidemiología de la hepatitis B es indispensable para determinar la incidencia de la enfermedad en una población o en un subgrupo, que servirá para el diseño de los programas de vacunación y para la evaluación de su eficacia, así las indicaciones sobre el uso de inmunoprofilaxis varían de un país a otro. En las áreas de alta o media prevalencia un elevado porcentaje de la población tiene riesgo de contraer hepatitis B, y los programas de eliminación del virus deben ir encaminados a la consecución y mantenimiento de altos niveles de vacunación. En los países de endemia alta todos los lactantes y niños deberían ser vacunados, mientras que en los países de baja endemia deben ser vacunados los hijos de portadora Ag HBs positivo y todos aquellos adultos pertenecientes a grupos de riesgo (69,128,129,130).

Existen dos formas de prevención de infección por VHB, la primera consiste en actuar sobre las vías de transmisión. Esto se consigue realizando de forma sistemática la determinación del Ag HBs en los donantes de sangre, y a través de medidas de higiene en los contactos de portadores o pacientes con hepatitis aguda y medidas de higiene en personal sanitario. Estas medidas incluyen: educación del personal sanitario y pacientes infecciosos, utilización de guantes y lavado frecuente de manos en situaciones de riesgo (contacto habitual con sangre especialmente), uso de material desechable, esterilización de material quirúrgico y desinfección de superficies contaminadas, separación de los pacientes portadores en hemodiálisis y control serológico periódico en los grupos de alto riesgo de infección (71,127,131, 132). La segunda forma de prevención consiste en la inmunización de los sujetos expuestos o de alto riesgo de adquirir la infección. Esto se realiza a través de la inmunización activa (vacunación) o de la pasiva (administración de inmunoglobulina).

Para la inmunoprofilaxis pasiva puede utilizarse gammaglobulina standard, de escasa eficacia debido a que

el contenido de Ac HBs es escaso, o gammaglobulina específica antihepatitis B (IGHB) obtenida de donantes inmunizados contra el virus, posee un elevado título de anticuerpos y es muy eficaz. La vida media de la IGHB en el organismo es de 25 días, proporcionando una protección pasiva temporal; la concentración de Ac HBs presente en la IGHB es de 1:100.000. La IGHB se administra por vía intramuscular a dosis de 0.06 ml/kg y está indicada en aquellos casos en que se ha producido una exposición accidental al VHB (profilaxis postexposición). Este es el caso de las punciones accidentales con agujas contaminadas, cónyuges de pacientes con hepatitis aguda B y recién nacidos de madres portadoras (71,94,127,133,134,135,136,137).

La inmunoprofilaxis activa se realiza mediante el uso de vacunas antihepatitis B. Estas vacunas proporcionan inmunidad frente a la infección causada por los diferentes subtipos del virus. Su uso está indicado en la profilaxis preexposición de los grupos de riesgo (138,139). Las vacunas antihepatitis B están compuestas por Ag HBs, que inducen la formación de Ac HBs. El nivel de Ac HBs considerado como protector después de recibir un regimen completo de vacunacion es de 10 UI/l (7,82, 140,141)(Fig. 12).

**Vacunas de primera generación:** El primer tipo de vacuna que se empezó a utilizar fue la obtenida del plasma de portadores del Ag HBs, compuestas de partículas defectivas de 22 nm obtenidas de dicho plasma. Para obtener las vacunas el plasma se purifica mediante métodos biofísicos y bioquímicos, que eliminan sustancias contaminantes e inactivan

### INMUNOPROFILAXIS VHB

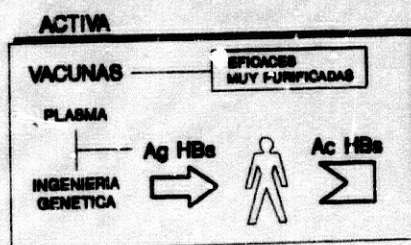


Fig. 12: Tipos de vacunas antihepatitis B, actualmente disponibles.

### Introducción

virus residuales (141,142, 143,144). Los niveles protectores alcanzados por estas vacunas son altamente significativos, el 85-100 % de los individuos vacunados adquieren niveles protectores de ACHBs. La vacuna es eficaz pre y postexposición. Los efectos secundarios descritos consisten en reacciones locales leves y febrícula transitoria en un escaso porcentaje de casos (145,146,147,148,149,150,151,152,153, 154,155).

**Vacunas de segunda generación:** el conocimiento del genoma del VHB y su secuencia de nucleóticos ha permitido la aplicación de técnicas de DNA recombinante en la elaboración de vacunas. Estas vacunas están compuestas por Ag HBs expresado en células eucariotas (células LM mutantes de ratón, levaduras) y procariotas (Escherichia Colli y Bacillus Subtilis) clonadas en el gen S del VHB. El método de elaboración de las vacunas consta de varias fases: 1) inserción del gen S del VHB en la levadura; 2) fermentación, proceso en el que las levaduras recombinantes producen y almacenan Ag HBs; 3) extracción del antígeno de la levadura por fragmentación celular; 4) purificación del antígeno mediante cromatografía de intercambio iónico y en gel de exclusión; 5) el Ag HBs purificado se inactiva con formol, se adsorbe en hidróxido de aluminio y se preserva con timerosal (Fig. 13).

Las vacunas recombinantes son inmunógenas y seguras. El porcentaje de vacunados que seroconvierten después de la tercera dosis es similar al que se obtiene con las vacunas derivadas del plasma y, al igual que en estas, la respuesta es mejor en jóvenes y mujeres. La ventaja de estas vacunas es que, al no proceder de material biológico, poseen mayor seguridad y su elaboración es mucho menos costosa. El nivel de anticuerpos parece descender más lentamente cuando se inmuniza con vacunas recombinantes (71,142,158,159,161,162,163, 164,165,166,167,168).

**Vacunas de líneas celulares de carcinoma hepatocelular:** se han realizado estudios experimentales en animales con vacunas compuestas por Ag HBs, sintetizado en cultivos de líneas celulares de carcinoma hepatocelular humano portador del genoma vírico (71,141,142,169).

**Vacunas polipeptídicas:** se obtienen purificando el Ag HBs a partir de plasma o de cultivos de levaduras

## INMUNOPROFILAXIS VHB

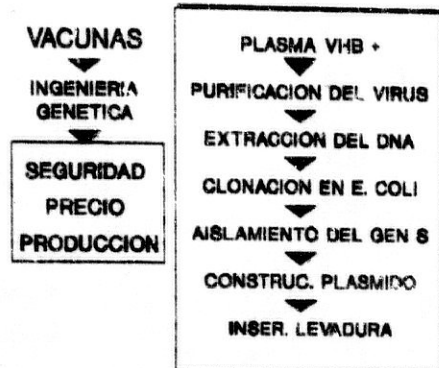


Fig. 13: Elaboración de vacunas antihepatitis B por técnicas de ingeniería genética.

recombinantes, obteniendo los dos principales polipéptidos de superficie del VHB. Estas vacunas, en fase experimental, son seguras, inmunógenas y eficaces (71,141,142, 170).

**V a c u n a s** sintetizadas químicamente: están compuestas de péptidos sintéticos que reproducen la secuencia de aminoácidos de determinadas zonas del Ag HBs; los péptidos van unidos a una

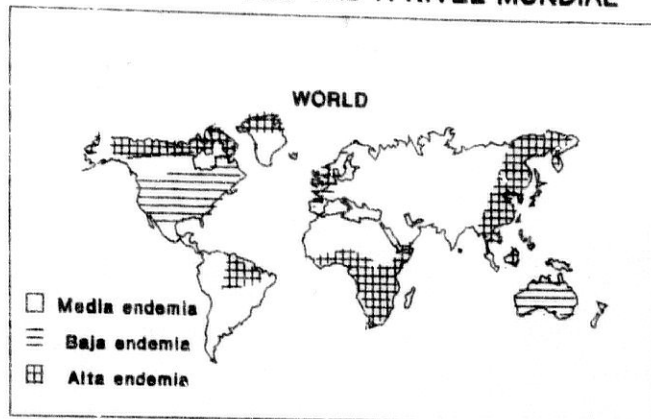
proteína transportadora (71,141,142).

**Vacunas carentes de Ag HBs:** estas vacunas protegen a animales de experimentación frente a la infección, y hay varios tipos: vacunas compuestas por Ag HBc, vacunas compuestas por Ag HBe y vacunas antiidiotipos, compuestas por anticuerpos anti-Ac HBs, que estimularían la formación de anticuerpos Ac HBs (71,141,142,171).

### GRUPOS DE RIESGO.PREVALENCIA.

La frecuencia de la infección por VHB y las formas de transmisión son muy variables en las distintas partes del mundo (Fig. 14). De forma general, la prevalencia es baja en los países o zonas con un nivel de vida elevado y alta en países o zonas superpoblados con un nivel socioeconómico bajo (4,63,69,172,173,174,175, 176). Así, en Estados Unidos, Europa Occidental y Australia es una enfermedad de baja endemia, con un porcentaje de portadores del 0.1 al 0.5 % de la población y la infección se produce fundamentalmente en la vida adulta. Por el contrario, en China y el Sudeste Asiático, Africa Subsaha-

DISTRIBUCION DEL VHB A NIVEL MUNDIAL



MIL. MILLONES DE PERSONAS INFECTADAS  
 200 MILLONES DE PORTADORES  
 2 MILLONES POR AÑO DE FALLECIMIENTOS

Fig. 14: Importancia y distribución mundial de la infección por VHB.

ESTRATEGIA PROFILAXIS	AUSTRALIA AMERICA DEL NORTE  CENTRO NORTE OESTE EUROPA	MEDITERRA EUROPA ESTE  AMERICA CENTRAL SUR	CHINA SUDESTE ASIATICO  AFRICA TROPICAL
Ag HBs	0.1 - 0.5 %	1 - 7 %	8 - 20 %
Ac HBS	2 - 6 %	20 - 55 %	70 - 95 %
I. NEONATAL	RARA	FRECUENTE	MUY FREC
I. INFANTIL	POCO FREC.	FRECUENTE	MUY FREC

DISTRIBUCION DEL VHB EN EL MUNDO

Fig. 15: Estrategia de Inmunoprofilaxis y vías más frecuentes de transmisión en función de la prevalencia.

riana, muchas islas del Pacífico y el Amazonas Bajo, la hepatitis B es una enfermedad de alta endemicidad, siendo del 8 al 20 % de la población portadores crónicos del virus; en estas zonas la mayoría de las personas adquieren la infección en el nacimiento o durante la infancia (69,128). En otras partes del mundo, la hepatitis B es moderadamente endémica, con un porcentaje de portadores que oscila entre el 1- 7 % de la población general (7,63,69) (Fig. 15). Las recomendaciones para la profilaxis de la hepatitis B varían en función de las distintas formas de transmisión, y por tanto de las distintas áreas geográficas (69,128,132).

El papel del portador crónico es fundamental en la epidemiología de la transmisión del VHB. Un portador se define como una persona que tiene el Ag HBs positivo en al menos dos ocasiones con seis meses de diferencia (69,70).

Los estudios serológicos han demostrado que, aunque la hepatitis B es poco frecuente en adultos en la población general, tiene una alta prevalencia en ciertos grupos, los llamados grupos de riesgo (69,70,132). En Estados Unidos, el Center for Disease Control (132) estableció una serie de grupos de riesgo, en los que nos vamos a basar, teniendo en cuenta ciertas características especiales de España. El establecimiento de estos grupos se basa en la prevalencia de marcadores de infección por el VHB, y son los siguientes:

1) Alto riesgo:

- Inmigrantes o refugiados y su descendencia de áreas de alta endemicidad.
- Internos de instituciones para deficientes mentales.
- Adictos a drogas parenterales.
- Contactos familiares de portadores.
- Homosexuales.
- Pacientes de hemodiálisis.

2) Riesgo intermedio.

- Personal sanitario en contacto frecuente con productos sanguíneos.
- Presos (varones).
- Personal de instituciones para deficientes mentales.

## Introducción

### 3) Bajo riesgo:

Personal sanitario en general.  
Adultos sanos (donantes voluntarios de sangre).

#### Personal Sanitario.

La hepatitis B es un riesgo profesional aceptado por el personal responsable de servicios sanitarios. Los profesionales que están en contacto con sangre, productos sanguíneos u otros fluidos corporales, tienen el riesgo más elevado de exposición (132,177,178). En los estudios llevados a cabo en hospitales la prevalencia es especialmente elevada entre enfermeras de urgencias, personal de patología, personal de banco de sangre, laboratorio, cirujanos, unidades de cuidados intensivos (6,179,180,181,182,183). La prevalencia de marcadores de hepatitis B en personal aumenta con la edad y con el número de años dedicados a esta ocupación (6,178). La hepatitis B supone también un importante riesgo de salud para los odontólogos y personal auxiliar, incluyendo enfermeras e higienistas dentales (184). El personal encargado de la limpieza y lavandería en hospitales está expuesto a un riesgo elevado de exposición (185).

#### Poblaciones de pacientes con riesgo.

Los pacientes sometidos a trasplantes renales y hemodiálisis, o aquellos que requieren frecuentes transfusiones de sangre o productos sanguíneos se encuentran entre la población de alto riesgo, así como el personal que atiende a estos enfermos y la familia (186,187).

#### Poblaciones institucionalizadas con riesgo.

Las personas que viven en instituciones para deficientes mentales, especialmente los niños, tienen una gran probabilidad de infección por el VHB (188,189,190,191). Los reclusos tienen un índice considerablemente elevado de marcadores serológicos (7,71,192).

#### Otros grupos de alto riesgo.

El comportamiento social relacionado con la promiscuidad sexual juega un papel importante en la

transmisión del VHB; los homosexuales masculinos y las prostitutas son de los grupos de riesgo más elevados (7,192,193,194,195). Las parejas heterosexuales de los pacientes portadores también tienen una prevalencia más elevada (75,135,196). Los drogadictos tanto de narcóticos como intravenosos pueden adquirir rápidamente la enfermedad, sobre todo si comparten agujas y jeringas (132,197,198,199,200).

#### SITUACION EN ESPAÑA.

Al igual que otros países del área Mediterránea, España se considera un país de prevalencia intermedia. Esta prevalencia es variable en función de las regiones estudiadas (69). En España se han realizado múltiples estudios en grupos de riesgo y en población general (donantes voluntarios de sangre y gestantes), a los que vamos a referirnos a continuación.

En primer lugar, el índice de portadores oscila entre el 0.5 y el 2 % de la población general, con una prevalencia de marcadores del 12 al 20 % (75,201). Andalucía se considera como una zona de prevalencia intermedia, con un índice de portadores Ag HBs (+) entre el 1.5 - 2 % y de Ac HBc (+) del 20 - 30 % (datos en donantes de sangre) (202).

En nuestro país, diversos centros hospitalarios han realizado estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de marcadores en personal sanitario, oscilando del 18.5 % al 44 %, siempre superiores a las poblaciones control utilizadas, y coincidiendo con los datos de la literatura (152,153,179). En estos estudios se ha comprobado que no existe relación entre prevalencia y sexo, profesión, nivel socioeconómico y estado civil, existiendo asociación significativa entre prevalencia y edad, antigüedad y área laboral. Las más altas prevalencias de marcadores se encuentran en los servicios de Urgencias, consultas externas, áreas críticas, laboratorios, quirófanos, radiología y servicios auxiliares (181). La positividad del Ag HBs es sólo ligeramente más frecuente que en la población general (178), es decir, los sanitarios están más expuestos a infectarse, pero en la mayoría de los casos curan (70). El riesgo es superior para enfermeras y



### Introducción

técnicos que para médicos y es especialmente alto en personal de limpieza (178,185).

Otro colectivo importante lo representan los odontólogos y auxiliares; en un estudio realizado en Guipuzcoa se comprobó que la prevalencia de marcadores es del 27.4 % en odontólogos y del 3.6 % en auxiliares, con un índice de Ag HBs (+) del 4.4 % y del 1.6 % respectivamente (184).

La infección por VHB tiene gran importancia en las instituciones para deficientes mentales, en un estudio llevado a cabo en Barcelona se comprobó que el 23.9 % de los internados eran Ag HBs (+), con una mayor prevalencia en varones así como en pacientes menores de 30 años (188,189). El personal en contacto directo con estos pacientes está más expuesto a adquirir la infección por VHB (188).

Otro grupo de riesgo lo constituyen los homosexuales, prostitutas y pacientes con enfermedades de transmisión sexual. En un estudio realizado en un grupo de prostitutas en Sevilla, el 5 % tenía marcadores de infección activa y el 33% de infección pasada por el VHB, frente al 0 y 24 % respectivamente en un grupo control (203). En los pacientes con ETS (Enfermedades de transmisión sexual) la presencia de algún marcador de hepatitis B es del 45 % frente a un 17 % en el grupo control (193).

En los heroinómanos se ha encontrado una prevalencia que oscila entre el 6 -11 %. En cuanto a homosexuales la prevalencia del Ag HBs se sitúa entre el 5 -6.5 %, mostrando una evidencia de contacto con el virus entre el 50-70 % (193). En la población penitenciaria (varones) el 7-12 % de los reclusos son portadores, con una evidencia de contacto del 30-60 % (192).

Recientemente se han comunicado tasas elevadas de prevalencia de marcadores séricos del VHB en la población de raza gitana, lo suficientemente llamativas como para considerar su inclusión en los colectivos de riesgo, aunque los estudios realizados hasta ahora son escasos y transversales. Entre los factores a destacar de este grupo de riesgo destacan el estatus socioeconómico, el hacinamiento, las prácticas higiénicas defectuosas, y para

algunos autores el factor racial (204,205). Un hecho importante a destacar en este grupo de riesgo es que la transmisión vertical podría ser prioritaria entre los gitanos de forma similar a lo que ocurre en muchos países asiáticos (204, 205).

Por último los **contactos familiares** de portadores crónicos del VHB se incluyen dentro de los grupos de riesgo. La difusión familiar del VHB puede realizarse por distintas vías, así la difusión entre los cónyuges o compañeros sexuales puede producirse por vía sexual; entre madre e hijo por transmisión vertical; y por transmisión horizontal por la estrecha relación existente en el ámbito familiar y el hecho de compartir diversos utensilios (196,205,206,207,208,209). Los estudios realizados demuestran una elevada prevalencia de infección por el VHB entre los familiares de los portadores crónicos. A medida que aumenta la edad el porcentaje de sujetos con marcadores de infección se incrementa (206). Los padres de los portadores son los miembros que más se infectan, seguidos por los hermanos, siendo estas prevalencias de infección superiores a la encontrada entre los familiares no consanguíneos, mientras que la de los hijos es inferior a la de los familiares no consanguíneos (206). Bruguera y col. (70) encuentran que los marcadores de infección son más frecuentes entre los hermanos y entre los hijos que entre los padres, en estos estudios es más importante la transmisión del virus de madres a hijo que de padres a hijos (161). Esta transmisión de madres a hijos puede ser tanto vertical como horizontal(70,129,161,206).

El porcentaje de sujetos infectados se incrementa de forma paralela al número de años de convivencia con el portador, esto se explicaría por el mayor período de exposición al virus con lo que aumenta el riesgo de contagio; además la determinación del Ag HBs en España es relativamente reciente con lo que la mayoría de los portadores desconocían su estado, no adoptando las medidas higiénicas necesarias y contribuyendo a aumentar dicho riesgo (70).

Entre los familiares de sujetos portadores existe un mayor porcentaje de sujetos portadores del virus en relación a la población general (205,206). Aunque en estos estudios el número de mujeres infectadas es mayor que

### Introducción

entre los hombres, la presencia del Ag HBs es más frecuente entre éstos últimos; esto podría explicarse porque las mujeres tengan una mayor capacidad de inmunorrespuesta, eliminando más fácilmente el virus que los hombres (205). El número de sujetos que se hacen portadores es mayor cuanto menor es la edad del contacto con el VHB. Este hecho se explicaría por la falta de madurez del sistema inmune en las primeras etapas de la vida (205,206,207).

### PREVALENCIA DEL AG HBs EN GESTANTES.

En los últimos años se han realizado múltiples estudios de prevalencia del Ag HBs en mujeres gestantes en distintas regiones de España, vamos a referirnos a algunos de ellos. En Guipuzcoa, en un estudio de 5409 gestantes la prevalencia fue de un 0.8 %, de estas el 4.6 % son Ag HBe (+) y el 7 % Ac HBe(-), considerando sus autores que existe un bajo riesgo de transmisión vertical; el 14 % pertenece a algún grupo de riesgo (210). En Palma de Mallorca se estudian 8574 mujeres, obteniéndose una prevalencia del 1% y siendo el 80 % de las portadoras asintomáticas (211). En Barcelona en un estudio de 853 mujeres, la prevalencia del Ag HBs era del 2.8 %, frente a una prevalencia en donantes de 0.5-1.8 %; el 4 % de las portadoras son Ag HBe (+); el 46 % pertenecen a algún grupo de riesgo, incluyendo en estos la raza gitana 25 % (212). En Barcelona (Hospital Clínico y Provincial), en un estudio de 3652, de las cuales 434 son de raza gitana y 3218 son de raza blanca, el 8.2 de las gestantes de raza gitana son Ag HBs positivo, frente al 1.6% de las gestantes de raza blanca; el Ag HBe se encontró en el 13.8 % de las gitanas, frente al 5.7 % de las de raza blanca; estos datos sugieren a sus autores que la población de raza gitana debe considerarse como de alto riesgo de infección por VHB (205). En San Sebastian en un estudio de 3502 parturientas la prevalencia es del 0.77 % , de estas el 7.4 % son Ag HBe (+), el 85 % Ac HBe (+) y el 7.4 % Ac HBe (-) (213).

En Madrid en un estudio realizado en 701 mujeres en edad fértil el 3.03 % eran Ag HBs (+), el 19 % tenían algún marcador del VHB positivo; de las mujeres con Ag HBs (+), el 47 % lo presentaban de forma aislada, y en el 53 % se asociaba a Ac HBe (214). En Madrid (Móstoles) la

prevalencia de Ag HBs en gestantes es del 1.8 %, con una prevalencia de marcadores del 14.6 %; el 80 % de las portadoras no tiene antecedentes de riesgo (215). En Pontevedra se estudian 535 gestantes, con un 0.75 % de portadoras, frente al 1 % en donantes; el 100 % de las portadoras son asintomáticas (216,217). En Sevilla la prevalencia del Ag HBs en gestantes es del 1.3%, en el 82 % el Ag HBs se asocia a Ac HBc y Ac HBe, en el 7 % el AgHBs se asocia a Ac HBc y Ag HBe, y en el 11 % sólo con AchBc (196,209).

#### DETERMINACION DEL AG HBs EN GESTANTES.

El estado de portador del virus de la hepatitis B, sea crónico o transitorio en el caso de una infección aguda, constituye la única fuente de diseminación del virus. Esta situación tiene especial importancia cuando el portador es una mujer en edad fértil, ya que a la posibilidad de transmitir el virus horizontalmente a sus cónyuges, hijos y otros miembros de la unidad familiar se añade, en el caso de embarazo, el riesgo de infectar al feto por contagio vertical durante el embarazo y/o el período perinatal (70,82,206,218,219,220,221). Para que la inmunoprofilaxis del recién nacido sea eficaz debe realizarse en las primeras horas de vida, y para ello es necesario conocer el estado serológico materno antes del nacimiento (70,82,132,172). En 1985 el CDC (132) hizo una serie de recomendaciones para la protección contra las hepatitis virales entre las que se incluyen el screening materno del Ag HBs en las poblaciones de riesgo, estableciendo como tales las siguientes:

- Mujeres de Asia, islas del Pacífico, Alaska, Haiti, Africa Subsahariana.
- Mujeres con historia de:
  - Hepatopatía aguda o crónica,
  - Trabajo o tratamiento en unidades de hemodiálisis,
  - Trabajo o residencia en instituciones para deficientes mentales,
  - Rechazo como donante de sangre,
  - Transfusiones en varias ocasiones,
  - Exposición profesional a productos sanguíneos,

## Introducción

Contactos familiares con un portador del VHB o un paciente en hemodiálisis,  
Episodios repetidos de enfermedades venéreas,  
Uso percutáneo de drogas (CDC 1985).

Estas recomendaciones son apropiadas en los países de baja prevalencia (132). En los últimos años la efectividad de estas recomendaciones se está cuestionando, varios estudios demuestran que la sensibilidad de los criterios de screening del ACIP para identificar mujeres portadoras es sólo de un 35- 65 %, además muchas mujeres no reconocen pertenecer a determinados grupos de riesgo, a pesar de una historia cuidadosa (217,222,223,224, 225,226,227).

La cuestión más importante es si los criterios de la ACIP son capaces de reducir la transmisión perinatal en USA y otros países occidentales hasta un nivel aceptable, o si es necesario un screening universal para eliminar estas infecciones, que para algunos autores es la mejor forma de reducir la infección incluso en las zonas de baja o media endemia (217,221,222). Las recomendaciones del ACIP tienen dos inconvenientes mayores, en primer lugar obliga a realizar un interrogatorio previo, cuya fiabilidad no está todavía demostrada, pues no evita la ocultación de algún factor de riesgo presente, ya sea porque la gestante lo oculte intencionadamente o porque un interrogatorio deficiente no lo pone de manifiesto. En segundo lugar, no atiende a los posibles casos de portadoras de Ag HBs sin factores de riesgo, cuyos hijos quedarán sin protección expuestos al contagio de la madre (217,224,226,227).

En un reciente estudio de MacQuillan et al. (223) se demuestra que una de cada cinco mujeres Ag HBs positivo que se identificaron en el examen de 879 mujeres atendidas en un servicio de Obstetricia carecía de cualquier factor de riesgo conocido de hepatitis B, lo que significa una pérdida del 20 % de gestantes portadoras, dejando una proporción muy alta de recién nacidos sin protección; este estudio pone en entredicho las recomendaciones vigentes en Estados Unidos, puesto que el ahorro en determinaciones serológicas viene agravado por el coste derivado de los casos de infección neonatal que no se podrán evitar. En este estudio, la sensibilidad de una respuesta positiva a cualquiera de la preguntas recomendadas por el ACIP, con

#### Introducción

respecto a los grupos de riesgo, fué del 60 %, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron de 71 y 19 % respectivamente entre las mujeres que no eran de raza blanca. Entre las de raza blanca la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo fueron de 56,75 y 11 %, respectivamente (223). En un estudio realizado por Garcia Vila et al. (217), la sensibilidad y el valor predictivo positivo fueron del 25 y el 5 %. Kumar et al. (224), al aplicar los criterios del ACIP encuentran una sensibilidad del 45 %, Malecki (225) del 38 % y Jonas (226) del 53 %.

El screening rutinario del Ag HBs está plenamente implantado en los bancos de sangre, aunque los grupos de riesgo pueden identificarse de la misma forma que en gestantes, pero actualmente es inaceptable exponer a un paciente al VHB por una transfusión; este mismo argumento puede utilizarse para el screening rutinario del Ag HBs en gestantes (227). El coste de prevención de una sólo infección postransfusional es el mismo que para prevenir una infección perinatal, pero mientras que la tasa de hepatitis crónica postransfusional es del 5 - 10 %, la frecuencia con que los recién nacidos de madres portadoras se convierten en portadores crónicos es mucho mayor, lo que justifica el estudio serológico en la población gestante. Al menos el 25 % de los recién nacidos que se hacen portadores desarrollarán cirrosis o carcinoma hepatocelular y podrán transmitir la infección a otros miembros de la comunidad, mediante transfusión, contacto sexual o a sus hijos si son mujeres (217,227).

Algunos autores sugieren que el costo por portadora del Ag HBs es similar al de otros programas de screening neonatal como el test del Rh y el de enfermedades genéticas (222,224). El screening prenatal del Ag HBs en todas las mujeres gestantes está justificado desde el punto de vista médico y ético, así como desde el punto de vista de costo-beneficio (222).

En aquellos países con un elevado índice de hepatitis B, se está planteando, en un futuro próximo, la vacunación masiva de niños y recién nacidos sin necesidad de realizar previamente a la vacunación el estudio serológico. La vacunación contra la hepatitis B será combinada

#### Introducción.

con las medidas profilácticas de otras enfermedades como la poliomielitis, rubeola o tosferina (228, 229, 230).

Para algunos autores el screening rutinario del Ag HBs debe realizarse en el tercer trimestre de gestación, dado que en etapas previas las madres que adquieren la infección aguda no transmiten la infección al recién nacido (217, 222, 231, 232, 233). Descos et al. (221) han propuesto la determinación rutinaria del Ac HBc en gestantes para detección de hepatitis B, ya que al igual que en donantes de sangre puede haber mujeres Ag HBs negativo con Ac HBc aislado, que pueden transmitir el virus, incluso con DNAv negativo.

#### INMUNOPROFILAXIS EN EL RECIEN NACIDO.

##### Características generales de la inmunidad en el R.N.

La inmunidad humoral del recién nacido es, esencialmente, una inmunidad adoptiva, por la transmisión de anticuerpos maternos al niño gracias a una transferencia activa en la placenta. Las inmunoglobulinas maternas tipo IgG son las únicas que son capaces de atravesar de manera activa la placenta. Este caso, aunque existe durante los 6 primeros meses de gestación, se hace importante a partir del sexto mes, y se atribuye a un brusco aumento de la permeabilidad de la placenta para la IgG. Por tanto, las inmunoglobulinas presentes en la circulación del recién nacido son esencialmente IgG de origen materno. Su concentración en el R.N. a término es, generalmente igual o ligeramente superior a la concentración materna, y tienen una función protectora en los 6 primeros meses de vida. Estos anticuerpos pueden a veces inhibir los procesos inmunitarios debidos a la vacunación.

Cuando un niño es vacunado, se producen dos tipos de respuesta: la respuesta primaria, y la respuesta secundaria. La **respuesta primaria** se produce después de la primera inyección, y en ella se distinguen tres periodos: 1) período de latencia entre la inyección y la aparición de anticuerpos séricos (24 horas - 2 semanas); 2) período de crecimiento en el que la tasa de anticuerpos aumenta de forma exponencial (4 días - 4 semanas); 3) período de decrecimiento, después de alcanzarse la concentración

máxima la concentración de anticuerpos disminuye. La **respuesta secundaria** se produce al reintroducir el antígeno y se caracteriza por la rapidez de aparición de anticuerpos específicos; la concentración máxima de anticuerpos se alcanza en pocos días, siendo un crecimiento exponencial, posteriormente hay una fase de disminución de anticuerpos lenta hasta llegar a una estabilización. Estos anticuerpos se mantienen mucho tiempo a veces indefinidamente.

La **eficacia de una vacuna**, depende de varios factores: a) la presencia o ausencia de anticuerpos maternos, que en algunos niños desaparecen a los 5 meses, pero en otros se mantienen hasta los 9 meses incluso más tiempo. Existe una correlación entre el título de anticuerpos transmitidos y su persistencia en los primeros meses de vida. Igualmente en la leche materna existen anticuerpos, que en ocasiones pueden ser responsables del fracaso de la vacunación. b) La naturaleza y la dosis del antígeno, la estructura de éste, especialmente su tamaño, su constitución química, su configuración, así como su estado físico, intervienen en la respuesta inmune. c) El modo de administración de la vacuna y el lugar. d) La utilización de coadyuvantes que tienen una actividad inmunoestimulante, sin ser inmunogénicos.

Por último nos vamos a referir brevemente a la utilización de vacunas asociadas a inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas pueden en ocasiones interferir con la respuesta a la vacunación, cuando se ponen juntas o con escasos días de diferencia; esto ocurre cuando se utilizan vacunas vivas, pero si se utilizan vacunas preparadas a partir de microorganismos muertos las gammaglobulinas parecen no interferir en la respuesta (234,235, 236,237,238,239).

#### **INMUNOPROFILAXIS DE LA HEPATITIS B EN EL RECIEN NACIDO.**

Los primeros ensayos realizados para prevenir la infección neonatal por el VHB en R.N. de madres Ag HBs (+) se realizaron en Taiwan por Beasley y col. (94,134), que demostraron la eficacia de la IGHB en una población particularmente expuesta, hijos de madre Ag HBe (+). Estos autores utilizaron inyecciones repetidas de IGHB; con e.



### Introducción

pauta protegían a más del 70 % de los niños de riesgo, pero al interrumpirla se comprobó que podían aparecer infecciones tardías (77,82,240,241).

El desarrollo de vacunas para el VHB a partir de Ag HBs procedente de plasma de donantes fué decisivo en la prevención de la infección por VHB. En 1981 se llevó a cabo una campaña de vacunación contra la hepatitis B en países endémicos con una vacuna producida en Francia; en este estudio se demostró que la vacuna era totalmente inocua en los niños, inmunógena en el R.N. y que reducía el estado de portador del Ag HBs en hijos de portadora en el 84 % de los casos (139,240,242). Posteriormente se combinaron la vacuna y la IGHB con el fin de obtener una protección inicial máxima y duradera (77,240,242). En otros estudios realizados en Taiwan y Hong Kong controlados, aleatorios y a doble ciego, se comprobó que la incidencia de aparición del estado de portador en los niños no tratados fué muy elevada (80 %), mientras que los índices de eficacia en los grupos tratados con vacuna /inmunoglobulina se situaban por encima del 90 % (82,108,243).

Las principales conclusiones de estos estudios fueron: se confirmó que más del 90 % de los niños nacidos de madres Ag HBe (+) desarrollan infección, y que en la mayoría de los casos ésta persiste; aunque la inmunización pasiva sola o la inmunización activa sola proporcionan protección en el 70 % de los casos, la eficacia protectora puede mejorarse hasta más del 90 % combinando ambas fórmulas (82,108,243); idealmente la pauta combinada debería iniciarse inmediatamente después del nacimiento, un retraso de hasta una semana en la administración de la vacuna no parece afectar el resultado (82,243).

A partir de estos estudios se establecieron las pautas de inmunoprofilaxis combinada, que básicamente son similares, variando en función del tipo de vacuna utilizado: 1) **Vacuna plasmática del Instituto Pasteur:** administración de 100 UI de IGHB IM, lo antes posible tras el nacimiento y al mes de vida y vacuna HB en el nacimiento, al mes y dos meses de vida, y una dosis de recuerdo a los 12 meses (77,240). 2) **Vacuna plasmática MSD:** IGHB al nacimiento (dosis única) y Vacuna HB en el nacimiento, al mes y 6 meses de vida (82). Los estudios de inmunogenicidad relativos a estas vacunas indican que los

recién nacidos desarrollan anticuerpos específicos Ac HBs, incluso en presencia de anticuerpos maternos.

En 1983 la OMS (69) hizo una serie de recomendaciones relativas a la profilaxis de la hepatitis B en función de la prevalencia en las distintas zonas, indicando la vacunación de los recién nacidos hijos de portadora en los países de baja prevalencia; y en los países de prevalencia media / alta, la vacunación de todos los lactantes (según la disponibilidad de la vacuna), y de los recién nacidos de madres Ag HBs (+). posteriormente el ACIP (7,132), en sus Recomendaciones para la protección contra la hepatitis viral, adopta el siguiente esquema: administración IM de 0.5 ml de IGHB (10 ug), si es posible en las primeras 12 horas de vida y administración de tres dosis de vacuna, 0.5 ml (10 ug) IM. La primera dosis debe ponerse al mismo tiempo que la IGHB, pero en un sitio distinto; si la vacuna no está disponible en el momento del nacimiento, esta primera dosis puede retrasarse hasta una semana. La segunda y tercera dosis se ponen al mes y a los 6 meses de vida (7) (Fig. 16).

La realización de Ag HBs y Ac HBs se debe hacer entre los 9 y 15 meses para comprobar si la inmunización ha sido correcta. Si el Ag HBs es (-) y el Ac HBs es (+) el niño está protegido. El Ac HBc no es un test útil, ya que los Ac HBc maternos pueden persistir más de 1 año y todos los niños de madre Ag HBs (+) toricamente adquieren estos anticuerpos a través de la placenta (7,149,227). Por otra parte, la IGHB se selecciona y prepara por sus elevados

INMUNOPROFILAXIS EN EL RECIEN NACIDO  
VIRUS B

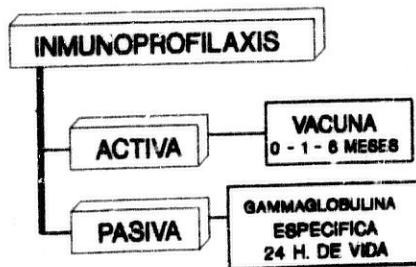


Fig.16. Pauta de inmunoprofilaxis del VHB en el R.N. hijo de portadora.

### Introducción

títulos de Ac HBs, pero también contiene Ac HBc, manteniendo durante algún tiempo los anticuerpos en el R.N. (114).

Teóricamente la IGHB proporciona inmunidad pasiva hasta que el niño desarrolla una respuesta inmune activa a la vacuna y adquiere inmunidad a largo plazo (227). La administración de IGHB no interfiere con las vacunas de poliomielitis, difteria, tétanos, tosferina que se administran a los 3 meses (132). Cuando se detecta una madre portadora después del parto, debe realizarse el Ag HBs en el niño, y si es negativo poner IGHB y vacuna (7,132). La vacuna contra la hepatitis B confiere una inmunidad durante unos 5 años en el 90 % de las personas vacunadas (132).

### Efectos secundarios de la vacuna.

Se han estudiado los efectos secundarios de la vacuna plasmática y de la obtenida por ingeniería genética tales como reacciones locales (dolor, enrojecimiento, hinchazón), reacciones generales (fiebre, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, etc.) o reacciones de tipo alérgico (141,172,244,245,246). Los resultados de estos estudios indican que cuando se administra la vacuna en las condiciones óptimas se pueden producir reacciones locales suaves, como sensibilidad en el lugar de la inyección durante uno o dos días, en ocasiones puede haber enrojecimiento o hinchazón transitoria y leve. Estas reacciones son las observadas normalmente después de la administración de cualquier vacuna con adsorción de aluminio (247). Las reacciones de tipo general, en adultos, generalmente son de tipo subjetivo como fatiga, mialgias y dolor de cabeza, en ocasiones febrícula (248,249). En un estudio realizado por Lai et al. (250) en niños, el 9 % presentaron fiebre, el 1 % reacciones locales, el 2 % anorexia y el 1 % fatiga. En otro estudio realizado por Zajac et al. (251), el 3% de los niños tuvieron reacciones locales y el 18 % reacciones sistémicas. En otros estudios las reacciones indeseables de la vacunación se consideran inapreciables (252). Con la vacuna recombinante no se han observado reacciones de tipo alérgico (156,253).

### Inmunogenicidad

En la práctica se considera que el título de Ac HBs protector debe ser mayor de 10 Unidades Internacionales por litro (UI/L) (254). Los valores máximos de anticuerpos en las personas que han recibido vacuna plasmática son similares a los obtenidos con la vacuna recombinante, sin embargo, los anticuerpos inducidos con la vacuna recombinante parecen persistir más tiempo (168,248). Otro hecho a destacar es que en general, los niños responden más rápidamente y con títulos más elevados que los adultos (251).

El esquema de vacunación en los meses 0, 1 y 2 muestra unos niveles inferiores de anticuerpos un año después del comienzo de la vacunación, en comparación con el esquema 0, 1 y 6 meses. Cuando se utiliza el esquema 0, 1 y 2 meses se recomienda una dosis de refuerzo a los 12 meses (245). Con el esquema 0, 1 y 6 meses el 85-95 % de los niños presentan títulos protectores de Ac HBs, al finalizar la pauta (245,255, 256).

En los estudios que se han realizado comparando vacuna plasmática y recombinante los títulos de Ac HBs eran similares al mes, 3 meses y 6 meses, aunque como en los dos grupos se ha utilizado IGHB, no es posible distinguir la contribución de ésta a los títulos de Ac HBs al mes y 3 meses; sin embargo, a los 6 meses los Ac HBs procedentes de la inmunidad pasiva no deben ser detectables, y son por tanto los que el niño produce como respuesta a la vacuna (250,258).

Las vacunas producidas por el Instituto Pasteur contienen el antígeno PreS<sub>2</sub>, que induce la formación de anticuerpos precoces. Estos anticuerpos anti-PreS<sub>2</sub> protegen contra la infección por el VHB. La vacuna recombinante es más rica que la plasmática en antígeno PreS<sub>2</sub>, provocando mayor respuesta anti-PreS<sub>2</sub> (259,260). Los individuos que no responden a las vacunas con proteínas S, lo harían a vacunas con proteínas S y PreS<sub>2</sub> (261,262). Para algunos autores, el pequeño porcentaje de niños que no responden adecuadamente a la inmunoprofilaxis se debe a que la infección por VHB se ha producido intrauterino y no en el período perinatal (110,245,252,263).

## Introducción

Un hecho importante en lo que a la administración de vacuna se refiere, es el lugar de administración. En adultos se han hecho estudio comparando la inmunogenicidad de la vacuna inyectada en glúteos o en deltoides, comprobándose que responden el 65.9 % y el 88.8 % respectivamente (264). En otro estudio, en el que la vacuna se inyecta IM en nalga, sólo un tercio del total de vacunados a los 3 años tienen una inmunidad adecuada (265). En R.N y lactantes la vacuna debe ponerse en deltoides o bien en parte antero-externa de muslo (132).

En cuanto a la duración de la inmunoprotección se han realizado estudios en niños. En uno de ellos a los 3 años de la inmunoprofilaxis combinada, el 20 % de niños vacunados en el primer año de vida pierden el nivel protector de anticuerpos; los títulos de anticuerpos descienden en los dos primeros años, estabilizándose entre 10 - 100 mu/ml (266,267). En otros estudios los títulos de Ac HBs a los 8 meses de vida, con la pauta completa de vacunación son de 135-360 mu/ml (215). Es importante conocer cuanto tiempo duran los niveles protectores de Ac HBs, para proceder a administrar una dosis de refuerzo, si fuera preciso. En general se admite que debe procederse a una revacunación a los 5 años (132). En adultos, a los 4 años de la primera vacunación los niveles de Ac HBs son menores de 10 UI/L en el 34 % de los casos; y la persistencia de valores superiores depende de la respuesta máxima de anticuerpos después de la tercera dosis, cuando los niveles de Ac HBs están entre 10 - 100 UI/L la protección no se mantiene más de cuatro años (268).

Actualmente, en los países de alta endemia se están ensayando nuevas pautas de vacunación, basadas en la utilización de dosis bajas de vacuna o bien disminuyendo el número de dosis con el fin de que el coste económico de la inmunoprofilaxis sea menor (269,270). Otra posibilidad es la de utilizar inmunoprofilaxis activa sólo en los R.N. de mujeres Ag HBs de baja infectividad, reservando la utilización de la inmunoprofilaxis combinada a los hijos de mujeres con replicación viral activa (Ag HBe (+)) (252).

En resumen, la vacuna de la hepatitis B, plasmática o recombinante es clinicamente segura y bien tolerada por el R.N. o lactante, siendo inmunogénica en más del 90 % de los casos. La inmunoprofilaxis combinada es el mejor



### Introducción

método de prevenir el estado de portador del VHB en los R.N. hijos de portadoras del Ag HBs, y por tanto de disminuir o incluso erradicar la infección por VHB.

**OBJETIVOS**



#### Objetivos

- 1.- Determinar la prevalencia del VHB en mujeres gestantes de Granada.
- 2.- Valoración de criterios de riesgo de infección por VHB en dicha población.
- 3.- Estudio de marcadores del VHB en todas las mujeres portadoras del virus, para conocer el riesgo del recién nacido según el patrón serológico materno.
- 4.- Valorar el interés de la monitorización de marcadores del VHB en el cordón umbilical de los recién nacidos con riesgo.
- 5.- Aplicación de inmunoprofilaxis activa y pasiva a los RN hijos de madre portadora.
- 6.- Seguimiento de los RN hasta los 18 meses de vida para valorar la eficacia de la inmunoprofilaxis aplicada, así como respuesta de anticuerpos específicos.

**MATERIAL Y METODO**

## MATERIAL

### 1.- MUJERES GESTANTES.

1.1.- **Número de mujeres** estudiadas. Desde Octubre de 1986 hasta Diciembre de 1988 se han estudiado 4450 mujeres gestantes, que acudieron por primera vez a la Consulta de Obstetricia del Hospital Universitario de Granada.

1.2.- **Ag HBs.** Se ha realizado el Ag HBs en el Laboratorio de Microbiología en 4450 muestras de sangre, correspondientes a las 4450 mujeres gestantes estudiadas.

1.3.- **Datos recogidos.** Se han revisado 4450 historias, correspondientes a estas gestantes, recojiéndose los siguientes datos.

1.3.1.- **Edad.**

1.3.2.- **Lugar de procedencia.**

1.3.3.- **Nivel socioeconómico.**

1.3.4 - **Antecedentes personales** de riesgo de infección por VHB.

1.3.5.- **Antecedentes familiares** de riesgo de infección. Se han estudiado los antecedentes familiares en un total de 4450 historias.

2.- **MARCADORES SEROLOGICOS DEL VHB EN PORTADORAS.** En las 68 mujeres portadoras se han estudiado los siguientes marcadores en suero: Ag HBs, Ac HBs, Ac HBc, Ac HBc IgM, Ag HBe, Ac HBe.

### 3.- R.N. HIJOS DE PORTADORA.

3.1.- **Número.** De las 68 portadoras se han seguido un total de 59 niños. 9 niños no entraron en el estudio porque 2 mujeres abortaron espontáneamente, 2 R.N. murieron en el período neonatal, 5 R.N. nacieron fuera de nuestro Hospital (Tabla I, Anexo). El sexo de los R.N. se puede observar en la Tabla II (Anexo).

Material y Método

3.2.- Pauta de inmunoprofilaxis.

- IGHB: En 59 R.N., se ha administrado gammaglobulina específica antihepatitis B.

- Vacuna: se han utilizado dos tipos de vacuna, la plasmática (H-B-VAX, MSD) y la recombinante (ENGERIX-B, SKF), utilizando en ambos casos el esquema 0, 1 y 6 meses: 59 R.N. recibieron la primera dosis, 56 niños recibieron la segunda dosis, 51 niños recibieron la tercera dosis.

3.3.- Marcadores serológicos del VHB.

- Sangre de cordón: 15
- R.N., sangre de talón: 59
- 3 meses: 45
- 12 meses: 33
- 18 meses: 13

3.4.- Lactancia materna. Se estudió el tiempo de lactancia materna en los niños.

3.5.- Efectos secundarios. Se estudiaron los posibles efectos secundarios en todos los niños vacunados.

3.6.- Respuesta a la inmunoprofilaxis. Se han estudiado los títulos de Ac HBs en los niños a los 3, 12 y 18 meses.

## METODO

### 1.- MUJERES GESTANTES.

1.1.- **Mujeres en las que se ha hecho el Ag HBs.** Desde Octubre de 1986 hasta Diciembre de 1988 se han estudiado a las mujeres de la Consulta de Obstetricia del Hospital Universitario de Granada, que acudían para control de su embarazo. En todas ellas, a la vez que se realizaban extracciones para analítica rutinaria, se extraía sangre para realización de Ag HBs.

1.2.- **Ag HBs.** En todas las muestras de sangre se ha realizado el Ag HBs en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario.

1.3.- **Historia personal.** Todos los datos se han obtenido de la historia obstétrica de la gestante.

La metodología de la recogida de datos ha sido la siguiente:

#### 1.3.1.- Edad.

1.3.2.- **Lugar de procedencia.** Se ha recogido el lugar de residencia habitual de la gestante, y posteriormente, para el estudio de la prevalencia del VHB en las distintas zonas geográficas de Granada, hemos utilizado el Mapa de Atención Primaria de Andalucía, que delimita una serie de Distritos Sanitarios (271). Estos distritos en Granada son los siguientes: Baza, Guadix, Costa, Alpujarras, Santa Fe-Loja, Granada Norte, Granada Sur.

1.3.3.- **Nivel socioeconómico.** El concepto de nivel socioeconómico responde a una clasificación jerárquica de acuerdo con niveles de prestigio y estilo de vida, se basa fundamentalmente en criterios laborales y educativos, y lleva implícita la suposición de que los diferentes estratos son homogéneos en cuanto a hábitos, valores, necesidades y expectativas (272,273). Para nuestro estudio hemos utilizado el Registro General Británico (272,274) modificado para adaptarlo a nuestra población. Este índice divide el nivel socioeconómico en 5 categorías: I)

Profesional (arquitectos, médicos, abogados, etc.), II) Intermedio (enfermeros, aparejadores, etc.), III) Especializado no manual (administrativos, técnicos, etc.) y especializado manual (electricistas, carpinteros, etc.), IV) Semiespecializado (cartero, cortador, etc.), V) No especializado (jornalero, peón, etc.).

Hemos agrupado a nuestra población en tres categorías, en función del nivel educativo y laboral, bien de la gestante, bien del cónyuge o padres: 1) **Medio-alto**, que correspondería a los estratos I y II, 2) **Medio**, que correspondería a los estratos III y IV, 3) **Bajo**, que correspondería al estrato V.

1.3.4.- **Antecedentes personales.** Se han tenido en cuenta sólo aquellos que la ACIP (Immunization Practices Advisory Committee) (132) considera de riesgo de infección por VHB, excluyendo los que se refieren a mujeres asiáticas o de países de alto riesgo, que en nuestro medio tienen poca repercusión. Estos criterios son los siguientes: A) Mujeres de Asia, Islas del Pacífico, o Alaska (inmigrantes o nacidas en USA); B) Mujeres nacidas en Haití o África Subsahariana; C) Mujeres con historia de enfermedad hepática aguda o crónica, trabajo o tratamiento en hemodiálisis, trabajo o residencia en una institución para deficientes mentales, rechazo como donante de sangre, transfusiones sanguíneas en varias ocasiones, exposición profesional a sangre en centros médicos dentales, contacto familiar con un portador del VHB o paciente en hemodiálisis, episodios múltiples de enfermedades venéreas, uso percutáneo de drogas ilícitas (CDC, 1985).

Los antecedentes personales se han agrupado en las siguientes categorías: 1) Hepatopatía aguda o crónica, 2) Transfusión/es sanguínea/s, 3) Uso de drogas por vía parenteral, 4) Profesión de riesgo, 5) Otros: diálisis, enfermedades de transmisión sexual, receptores de derivados sanguíneos.

Los datos recogidos en las portadoras del VHB fueron los mismos que en las gestantes, pero se incluyó la raza gitana dentro de los antecedentes personales. En las mujeres gestantes no fue posible obtener este dato, ya que no está reflejado en la historia obstétrica; en las portadoras pudo recogerse porque fueron seguidas posteriormente.

1.3.5.- **Antecedentes familiares.** Se han tenido en cuenta los mismos grupos de riesgo, agrupándolos según los presentaran: padres, cónyuge, hermanos, abuelos, tíos.

2.- **MARCADORES SEROLOGICOS DEL VHB EN GESTANTES.** Todas aquellas mujeres en las que el Ag HBs fué positivo se consideraron portadoras del VHB. En todas las gestantes se procedió a la realización del resto de marcadores serológicos del VHB: Ac HBs, Ac HBc, Ac HBc IgM, Ag HBe, Ac HBe. En la historia obstétrica de todas las mujeres con Ag HBs positivo se indicaba el estado serológico materno, así como la pauta a seguir en el recién nacido. Las mujeres portadoras se estudiaron después del parto en la Consulta de Digestivo para catalogarlas.

Hemos catalogado el riesgo de infección del recién nacido según los marcadores maternos en tres grupos: I) Ag HBs (+), Ac HBc (+), Ac HBe (+), riesgo del 20-25 %; II) Ag HBs (+), Ac HBc (+), Ag y Ac HBe (-), riesgo del 12-15 %; III) Ag HBs (+), Ac HBc (+), Ag HBe (+), riesgo del 90-95 % (77,84,90).

### 3.- R.N. HIJOS DE PORTADORA.

3.1.- **Marcadores al nacimiento.** Cuando se produce el parto de la gestante portadora se recoge sangre de cordón para realización de marcadores del VHB. En el recién nacido antes de realizar la inmunoprofilaxis se saca sangre de talón (4 ó 5 gotas) para realización de marcadores.

3.2.- **Pauta de inmunoprofilaxis.** En todos los R.N. hijos de portadora del VHB se ha procedido a la inmunoprofilaxis combinada. La pauta que se ha seguido ha sido la siguiente: 1) **Inmunoglobulina** específica antihepatitis B, 0.5 ml. intramuscular en un miembro, en las primeras 24 horas de vida. 2) **Vacuna** antihepatitis B, 0.5 ml. (10 mcg.) intramuscular en miembro opuesto al de la inmunoglobulina. En el recién nacido la vacuna se inyectaba en parte anterior de muslo o bien en deltoides. Antes de que la madre se fuera de alta se procedía a informarla sobre la pauta de vacunación. La segunda y tercera dosis de vacuna antihepatitis B. se ponen al mes y a los seis meses de vida.

#### Material y Método

3.3.- **Marcadores serológicos.** Además de la serología realizada en sangre de cordón y en sangre de talón del R.N., se han hecho marcadores serológicos a los 3 meses (con dos dosis de vacuna), a los 12 meses (pauta completa) y a los 18 meses de vida. La determinación de marcadores a los 18 meses de vida se realizó para estudiar los títulos de Ac HBs, y la persistencia de Ac HBc y Ac HBe, anticuerpos no dependientes de la vacuna y que podrían indicar infección.

3.4.- **Lactancia materna.** En todos aquellos casos en que la madre ha deseado dar lactancia materna se ha permitido, excepto si la madre padecía una hepatitis aguda o presentaba marcadores de replicación viral. En las sucesivas visitas, se apuntaba en la historia del lactante el tiempo de lactancia materna.

3.5.- **Efectos secundarios de la vacuna.** Al poner la segunda dosis de vacuna (1 mes de vida) se interrogaba a la madre acerca de posibles reacciones de la primera dosis (eritema en la zona de inyección, síntomas generales como anorexia, fiebre, etc.). Se procedía de igual manera con respecto a la segunda y tercera dosis.

3.6.- **Respuesta a la inmunoprofilaxis.** Se han realizado las titulaciones del Ac HBs en los niños vacunados para ver el grado de protección que les proporciona la vacuna. Se han considerado títulos protectores los superiores a 10  $\mu\text{u/ml}$ .



## METODOS GENERALES

## MARCADORES SEROLOGICOS DEL VHB.

El método elisa (Enzyme-Linked-Immunoabsorbent-Assay) (275,276,277).

Enguall y Perlmann (278) en 1971 por un lado y Schuurs (279) por otro, desarrollaron independientemente el método enzimático de ELISA. Es un test de gran sensibilidad (capacidad de reacción en presencia de enfermedad); gran especificidad (falta de reacción en ausencia de enfermedad) y gran capacidad para medir la interacción primaria entre el antígeno y el anticuerpo de forma independiente a reacciones secundarias; además este test es fácilmente automatizable y permite realizar varias muestras por día.

En esta prueba la detección de los complejos antígeno-anticuerpo, se hace mediante el empleo de enzimas, bien unidas al antígeno, bien unidas al anticuerpo. El enzima se detecta al añadir el sustrato correspondiente y observar los cambios que en este se producen. Los enzimas que se suelen utilizar son la peroxidasa, beta-galactosidasa, glucosa-oxidasa, fosfatasa alcalina, lisozima y malato deshidrogenasa (sobre todo, los tres primeros), los cuales se detectan fácilmente a muy bajas concentraciones, mediante métodos colorimétricos o fluorimétricos, lo que permite demostrar las más pequeñas cantidades del antígeno o del anticuerpo que se han unido a dicha enzima.

Para la DEMOSTRACION DE ANTIGENOS por ELISA en una muestra problema, la prueba más utilizada es la de "doble anticuerpo" o "prueba en sandwich", como se la denomina, y se basa en lo siguiente: el anticuerpo específico se absorbe sobre una fase sólida: poliestireno. Al añadir el suero problema, tras una incubación, el antígeno presente en el suero queda ligado en su totalidad al anticuerpo específico de la fase sólida. Posteriormente, retiramos el material sin fijar mediante lavado y, basándonos en la polivalencia del antígeno, se agregan anticuerpos purificados marcados por la enzima. Esta, en la exacta medida de su presencia, se combina con el antígeno retenido o "inmovilizado" sobre la fase sólida. Resta sólo

### DETERMINACION DE ANTIGENOS POR ELISA

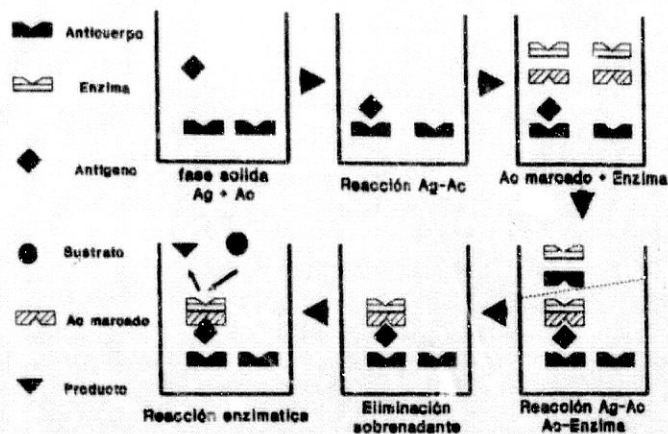


Fig. 17: Demostración de antígenos por ELISA: prueba de "doble anticuerpo".

añadir el sustrato apropiado para que el enzima desarrolle un color, indicando la intensidad de esta reacción colorimétrica, la cantidad de enzima presente. La reacción enzimática, se mide por la absorción en un espectrofotómetro (Fig. 17).

Para la DEMOSTRACION DE ANTICUERPOS por ELISA, se puede realizar esta misma prueba, absorbiendo el antígeno a la fase sólida con la formación del complejo antígeno-anticuerpo-antiglobulina marcada, método que denominan otros autores "ELISA INDIRECTO".

En otros casos se utilizan los METODOS COMPETITIVOS, en los que el antígeno y el antígeno-enzima compiten por unirse a una determinada cantidad de anticuerpo que está unido a la fase sólida, tras la adicción del sustrato. Después de un tiempo de reacción adecuado, el antígeno y el antígeno-enzima que no se han unido se eliminan del sistema mediante lavado y se mide la actividad del enzima unida a la fase sólida, tras la adicción del sustrato. La actividad del enzima está en

**DETERMINACION DE ANTIGENOS POR S. COMPETITIVO EN FASE SOLIDA**

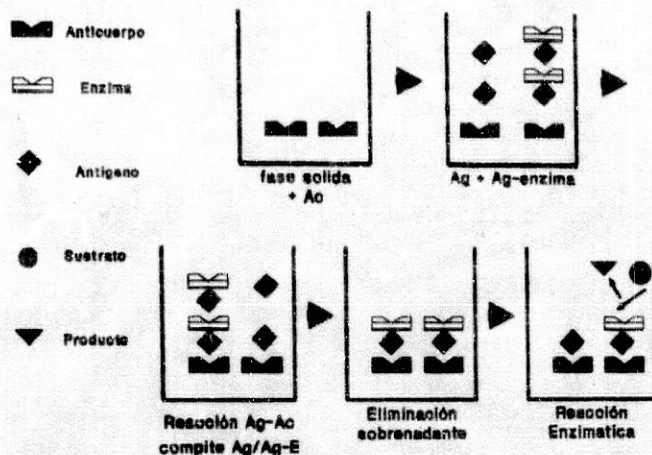


Fig. 18: Método competitivo para demostración de antígenos, en el que el antígeno y el antígeno-enzima compiten por unirse al anticuerpo.

relación inversa a la concentración del antígeno. Esta reacción la hemos representado gráficamente en la Figura 18. El mismo método puede utilizarse para la determinación de anticuerpos.

**DETERMINACION DEL ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (Ag HBs).**

Este test está basado en el principio "sandwich", descrito anteriormente. En este caso como soporte utilizamos esferas de poliestireno recubiertas con anticuerpos (cobaya) contra el antígeno de superficie del virus B (Ac HBs). La enzima utilizada es la peroxidasa de rábano picante (HRPO) y como sustrato se utiliza el Clorhidrato de O-fenilendiamina. La reacción viene representada en la Figura 19.

Material y Método

Reactivos Suministrados:

1.- Esferas de poliestireno recubiertas de anticuerpos (cobaya) frente al antígeno de superficie del virus B.

2.- Anticuerpos (cabra) frente al antígeno de superficie del virus B: conjugado con peroxidasa de rábano picante. Concentración mínima de 0.2 ug/ml en tampón TRIS con estabilizadores de proteínas. Conservador: thiomersal 0.01 %.

3.- Control positivo (20 ± ug/ml) de Ag HBs humano en tampón TRIS con estabilizadores. Medio de conservación: azida sódica al 0.1 %.

4.- Control negativo: plasma humano recalcificado (no reactivo para Ag HBs ni Ac HBs. Medio de conservación: azida sódica al 0.1 %.

5.- Tabletas de OPD: ( orto-fenilendiamina 2 HC1).

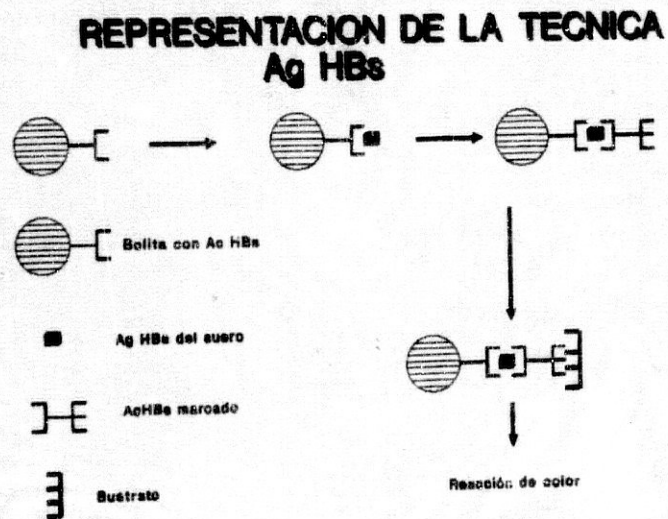


Fig. 19: Determinación del Antígeno de Superficie del Virus de la Hepatitis B por ELISA, basado en el principio "sandwich".

6.- Diluyente para OPD: Tampón de citratos-fosfatos con 0.02 % de peróxido de hidrógeno.

7.- Acido ClH 1 N para suspender la reacción.

Antes de realizar el ensayo hemos de seguir siempre las siguientes precauciones:

- Tratar todos los materiales biológicos de los Kits y los sueros como posibles transmisores de hepatitis.
- No pipetear jamás con la boca.
- Usar guantes de goma desechables y lavarse cuidadosamente las manos una vez terminada la técnica.
- Toda salpicadura será rápidamente limpiada.
- Todo el material usado para la realización del test deberá tratarse como posible transmisor de hepatitis viral.
- Evitar las salpicaduras de suero fuera de la cavidad en que va a ser depositada.
- Usar pipetas con puntas desechables para evitar transferencias de suero, origen de contaminación entre muestras.
- No exponer los reactivos a la luz directa durante el almacenamiento o la incubación.
- Se almacenarán todos los reactivos del Kits entre 2 y 8 grados.

#### Realización del test.

Deben analizarse tres controles negativos y dos positivos en cada serie de muestras desconocidas. Todas deben ser sometidas al mismo proceso y a los mismos tiempos de incubación. Una vez comenzado el ensayo deberán completarse todos los pasos sin interrupción:

#### Material y Método

1.- Dejar todos los reactivos a temperatura ambiente antes de iniciar el test. Ajustar la temperatura del baño María a  $40\text{Q} \pm 1\text{ C}$ .

2.- Identificar las cavidades de la placa de reacción para cada prueba o control.

3.- Pipetear 200 ul. de los controles y muestras a analizar en cada una de las cavidades designadas.

4.- En cada cavidad que contiene una esfera, pipetear 50 ul. de anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus B conjugado con peroxidasa.

5.- Distribuir una esfera recubierta de Ac HBs en cada una de las cavidades.

6.- Cubrir cada placa con un folio adhesivo. Para asegurarse que las esferas estén cubiertas por la prueba y que las burbujas de aire puedan salir, golpear ligeramente la placa, cuidando de no salpicar líquido en el folio adhesivo.

7.- Incubar las placas (2 procedimientos):

A) a temperatura ambiente ( $15\text{Q} - 30\text{Q C}$ ) durante 16 horas (12 - 20 horas) sobre una superficie nivelada.

B) a  $40\text{Q C}$  durante 3 horas.

8.- Durante los últimos 5-10 minutos de la incubación preparar la solución de sustrato del siguiente modo: usando una pipeta limpia transferir 5 ml del diluyente para OPD por cada tableta de OPD a disolver. Usar siempre pipetas, recipientes y pinzas libres de metal. Dejar que la tableta se disuelva en oscuridad no debiendo guardarse en oscuridad más de 60 minutos. Antes de utilizarlo, agitar suavemente para obtener una solución homogénea. El color amarillo - anaranjado de la solución indica que el reactivo está contaminado y debe desecharse.

9.- Finalizado el período de incubación, retirar el folio adhesivo y aspirar el contenido de las cavidades con un sistema de lavado (por ejemplo Pentawash), un sistema automático de alimentación y de una fuente de vacío).

Lavar cada esfera tres veces con 4-5 ml de agua destilada cada vez.

10.- Transferir inmediatamente las esferas a los tubos de ensayo debidamente identificados, que se encuentran en las cajas portatubos.

11.- En cada tubo, que contiene una esfera, y dentro de dos tubos vacíos (blanco de sustrato) pipetear 300  $\mu$ l de la solución de sustrato OPD recién preparada.

12.- Incubar los tubos a temperatura ambiente durante 30 minutos evitando la luz fuerte.

13.- Después del tiempo de incubación, suspender la reacción enzimática por adicción de 1 ml de ClH 1N ó SO<sub>4</sub> H<sub>2</sub> 1N a cada tubo (incluidos los dos blancos de sustrato). La solución ácida no debe entrar en contacto con los metales. Agitar los tubos para asegurar una mezcla completa. Las burbujas de aire deben eliminarse antes de leer la absorción.

14.- Colocar el espectrofotómetro a 492 nm. En primer lugar, se leerá el blanco usando uno de los tubos de blanco de sustrato. Posteriormente leer los controles positivos y negativos, y a continuación las pruebas desconocidas. Si hay una interrupción durante la lectura de las pruebas, repetir el blanco usando el segundo tubo de blanco de sustrato y volver a leer los controles. Realizado esto, continuar leyendo las pruebas que faltan. Todas las absorciones deberán determinarse dentro de las dos horas siguientes de haber agregado el ácido ClH 1N.

#### Resultados.

La presencia o ausencia de Ag HBs se determina por comparación de la absorción de las pruebas desconocidas con la absorción promedio de los controles negativos (NC x) más un factor 0.05 (valor límite).

Valor límite = NCx + 0.05.

La diferencia entre el valor promedio de los controles positivos y negativos (PCx - NCx) deberá ser igual o mayor que 0.4. El valor promedio de los controles

Material y Método

negativos, deberá ser menor que 0.1. Si no es así, hay que comprobar la técnica y repetir el ensayo. Si el valor PCx - NCx es considerablemente bajo, se puede suponer, descomposición de los reactivos.

Si la absorbancia obtenida de la muestra problema es igual o superior al valor límite obtenido, se considera positivo para Ag HBs. Si es inferior al valor límite, la muestra problema no posee antígeno de superficie del virus B, considerándola como negativa para Ag HBs.

**DETERMINACION DEL ANTICUERPO ESPECIFICO FRENTE AL ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS B (Ac HBs)**

Para la determinación de Ac HBs en suero humano, utilizamos el método ELISA (Fig. 20). Como el test anterior, este también se basa en el principio "sandwich", ya descrito. En este caso, las esferas se encuentran recubiertas con antígeno de superficie de origen humano (Ag HBs). Estas esferas se incuban con el suero problema o los controles adecuados, y si el Ac HBs está presente en el

**REPRESENTACION DE LA TECNICA Ac HBs**

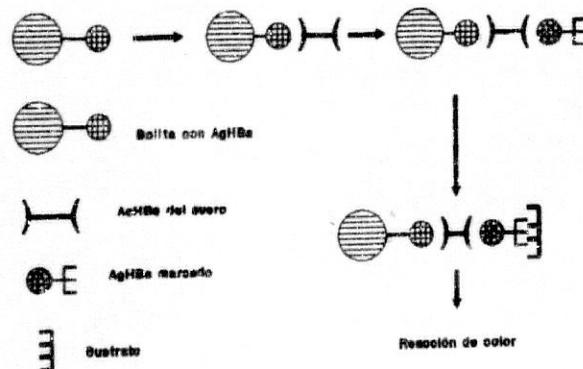


Fig. 20: Determinación del anticuerpo específico frente al antígeno de superficie del virus B, por el método ELISA.



suero quedará unido al Ag HBs de la bolita. Posteriormente y tras la incubación y lavados, se añade el Ag HBs marcado con peroxidasa, que se unirá al Ac HBs unido a la esfera, formando un "sandwich enzimático" (Fig.20).

La técnica se realiza de igual forma que el test anterior. En este caso, al añadir el conjugado de peroxidasa, avidina (clara de huevo)+ peroxidasa (rábano picante), se añade también conjugado de biotina, que contiene además antígeno de superficie del virus B (humano). La avidina-peroxidasa se unirá a la esfera por medio de un puente avidina-biotina formando una red en fase sólida, que tras un lavado y posterior incubación con solución de sustrato OPD, desarrollará un color amarillo anaranjado proporcional, a la cantidad de Ac HBs que se haya unido a la esfera.

#### Resultados.

La presencia o ausencia de Ac HBs, se determina, comparando la absorción de la muestra problema frente a un valor límite. Este valor se calcula sumando al promedio de los controles negativos (NCx), un factor de 0.05.

$$\text{Valor límite} = \text{NCx} + 0.05.$$

La diferencia entre el valor promedio del control positivo y el valor promedio del control negativo, deberá ser 0.3 ó mayor. Si la diferencia PCx - NCx es inferior a 0.3 se puede suponer que existen problemas en la técnica, y deberá repetirse el ensayo.

Las muestras con valores de absorción que sean iguales o superiores al valor límite, se consideran positivas para Ac HBs. Las muestras con valores de absorción menores que el valor límite se consideran negativas para Ac HBs.

#### DETERMINACION CUANTITATIVA DEL ANTICUERPO ESPECIFICO FRENTE AL ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VIRUS B (Ac HBs cuantitativo).

El fundamento es la determinación de la concentración del Ac HBs expresado en miliunidades internacionales por mililitro (mUI/ml) comparando la

#### Material y Método

absorbancia del suero problema con la obtenida por unos estándares de concentración conocida.

La concentración de Ac HBs se determina por comparación con una curva patrón generada a partir de la medición de los estándares analizados en duplicado con los "kits". La curva patrón se obtiene representando graficamente la concentración de Ac HBs de los estándares frente a los valores de absorción (492 nm) o la radioactividad (cpm). La concentración de Ac HBs de las muestras de los pacientes y de los controles adecuados, los cuales se analizan conjuntamente con los estándares adecuados, puede leerse entonces a partir de la curva patrón. Las muestras que caigan por encima del estándar más alto deberán diluirse con un tampón de dilucción para muestras y leerse de nuevo.

#### Técnica

- 1) Se rotula la placa con tres controles negativos y dos positivos.
- 2) Se utilizan cinco standards por duplicado:
  - 0 mUI/ml: 200 ul
  - 15 mUI/ml: 200 ul
  - 40 mUI/ml: 200 ul
  - 75 mUI/ml: 200 ul
  - 150 mUI/ml: 200ul
- 3) Por cada suero problema se necesitan 3 pocillos:
  - suero puro: 200 ul
  - suero 1/11: 20 ul + 200 ul SDB (tampón de dilucción)
  - suero 1/121: 20 ul suero 1/11 + 200 ul SDB
- 4) Añadir una bolita (AUSAB) en cada pocillo y seguir como la técnica del Ac HBs.

#### Resultados.

Si el suero puro da un valor inferior a 150 mUI esas son las mUI/ml del problema. Si el suero puro da un valor superior a 150 mUI/ml y el 1/11 inferior, el resultado se obtiene multiplicando por 10. Si el suero puro y el suero 1/11 nos da un valor superior a 150 mUI/ml y el 1/121 inferior, el resultado se obtiene multiplicando por 100.

DETERMINACION DEL ANTICUERPO ESPECIFICO FRENTE AL ANTIGENO "CORE" DEL VIRUS B (Ac HBc)

La detección del Ac HBc en suero o plasma humano, la hemos realizado, al igual que los otros tests, por el método ELISA (Fig. 21).

REPRESENTACION DE LA TECNICA DE Ac HBc

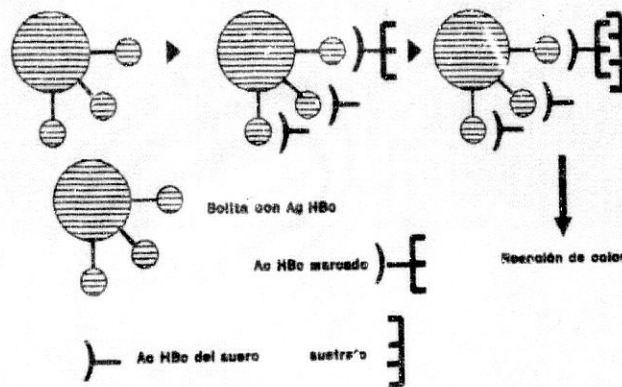


Fig.21: Determinación del anticuerpo específico frente al antígeno "core" por el método ELISA.

En esta técnica, las esferas recubiertas con Ag HBc se incuban con suero o plasma y con los controles adecuados. Todo el Ac HBc presente en las pruebas a determinar, se une al antígeno de la fase sólida en un tiempo de incubación adecuado. Posteriormente tras los lavados se agrega el Ac HBc (humano) marcado con peroxidasa. La presencia de Ac HBc bloqueará o impedirá al Ac HBc marcado con la enzima unirse a la esfera. Dentro de los límites, a mayor cantidad de Ac HBc existente en las pruebas problema, menor absorción detectará el espectrofotómetro.

## Material y Método

### Resultados

La presencia o ausencia de Ac HBc se determina por comparación de la absorción neta de las pruebas con relación al valor límite. El valor límite se calcula sumando al valor promedio de los controles negativos (NCx) multiplicado por un factor 0.3, el valor promedio de los controles positivos (PCx) multiplicado por el factor 0.7.

$$\text{Valor límite} = (0.3 \times \text{NCx}) + (0.7 \times \text{PCx})$$

La diferencia entre los valores promedio de los controles negativos y positivos, deberá ser mayor que 0.3 y menor que 1.5. Si no es así, la técnica no es válida y deberá repetirse el ensayo. Las pruebas con valores de absorción mayores que el valor límite se consideran negativas para Ac HBc.

Las pruebas con valores de absorción iguales o menores que el valor límite, se consideran reactivas para Ac HBc.

### DETERMINACION DEL ANTICUERPO ESPECIFICO FRENTE AL ANTIGENO DEL "CORE" DEL VIRUS B TIPO IgM (Ac HBc IgM)

La detección de Ac HBc tipo IgM en muestras de suero o plasma humano la hemos efectuado como en casos anteriores, por el método inmunoenzimático ELISA.

Al igual que en los otros tests descritos, como soporte utilizamos esferas de poliestireno, en este caso, recubiertas de anticuerpos anti-IgM humana (cabra). Las esferas se incuban con las muestras de suero o plasma (diluidas al 1/50) para capturar los Ac HBc IgM de las pruebas. Tras esta primera incubación ( $60 \pm 5$  minutos a  $40^\circ \text{C}$ ), se aspira el material no unido y se lavan las esferas. El antígeno "core" del virus B, Ag HBc se agrega en una segunda incubación (18 - 22 horas a temperatura ambiente) para que reaccione con los anticuerpos específicos del suero (Ac HBc IgM). El Ac HBc conjugado con peroxidasa, se agrega en la tercera incubación (2 horas a  $40^\circ \text{C}$ ), para que reaccione con el Ag HBc retenido en las esferas por el Ac HBc IgM del suero problema. Posteriormente añadimos el sustrato OPD que desarrollará un color amarillo-anaranjado proporcional a la cantidad de

Ac HBc conjugado con peroxidasa que se ha unido a la esfera (Fig. 22).

**Resultados.**

Un resultado positivo o negativo para el Ac HBc IgM se determina comparando la absorción de la muestra problema frente a un valor límite. Dicho valor se calcula a partir del valor promedio de absorción de los controles positivos, PCx multiplicado por un factor, 0.25, sumándole el valor promedio de absorción de los controles negativos, NCx. Valor límite =  $(0.25 \times PCx) + NCx$ .

**REPRESENTACION DE LA TECNICA  
Ac HBc Ig M**

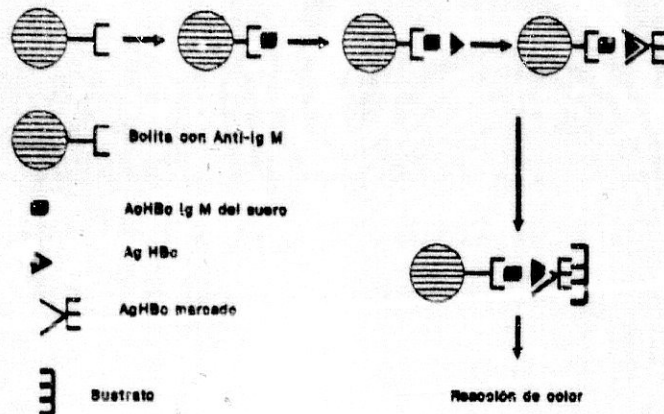


Fig.22: Determinación del anticuerpo específico frente al antígeno del "core" del virus B tipo IgM, por el método inmunoenzimático ELISA.

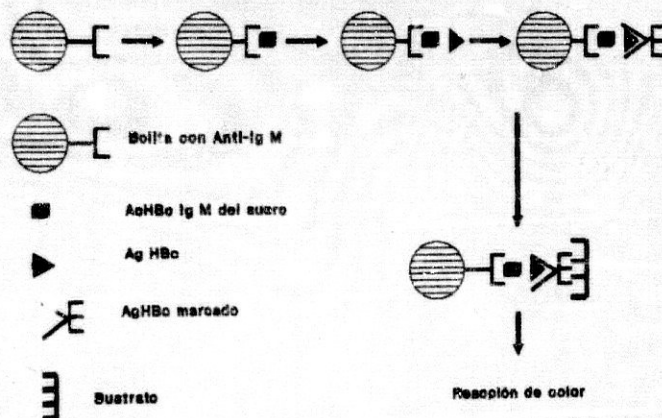
El promedio de los controles positivos menos el promedio de los controles negativos deberá ser igual o mayor a 0.3 unidades de absorción. Si no es así, la técnica no es válida y deberá repetirse el ensayo. Las muestras con valores de absorción menores que el valor límite, se consideran no reactivas para Ac HBc IgM.

Ac HBc conjugado con peroxidasa que se ha unido a la esfera (Fig. 22).

**Resultados.**

Un resultado positivo o negativo para el Ac HBc IgM se determina comparando la absorción de la muestra problema frente a un valor límite. Dicho valor se calcula a partir del valor promedio de absorción de los controles positivos, PCx multiplicado por un factor, 0.25, sumándole el valor promedio de absorción de los controles negativos, NCx. Valor límite = (0.25x PCx) + NCx.

**REPRESENTACION DE LA TECNICA  
Ac HBc Ig M**



**Fig.22: Determinación del anticuerpo específico frente al antígeno del "core" del virus B tipo IgM, por el método inmunoenzimático ELISA.**

El promedio de los controles positivos menos el promedio de los controles negativos deberá ser igual o mayor a 0.3 unidades de absorción. Si no es así, la técnica no es válida y deberá repetirse el ensayo. Las muestras con valores de absorción menores que el valor límite, se consideran no reactivas para Ac HBc IgM.

#### Material y Método

Las muestras con valores de absorción iguales o mayores que el valor límite, se consideran reactivas para el Ac HBc IgM.

#### DETERMINACION DEL ANTIGENO "e" DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B (Ag HBe)

La determinación del Ag HBe en suero o plasma, también la hemos efectuado por inmunoensayo enzimático de Laboratorios Abbott (Abbott- HBe EIA).

Este test se basa en el principio "sandwich", igual que en los casos anteriores. Las esferas recubiertas de Ac HBe humano se incuban con las pruebas problema a temperatura ambiente 20 horas. Si el antígeno "e" está presente en el suero, se unirá a la esfera del anticuerpo específico (Ac HBe), que será puesto de manifiesto al añadir el conjugado enzimático (Ac HBe + peroxidasa) (Fig. 23).

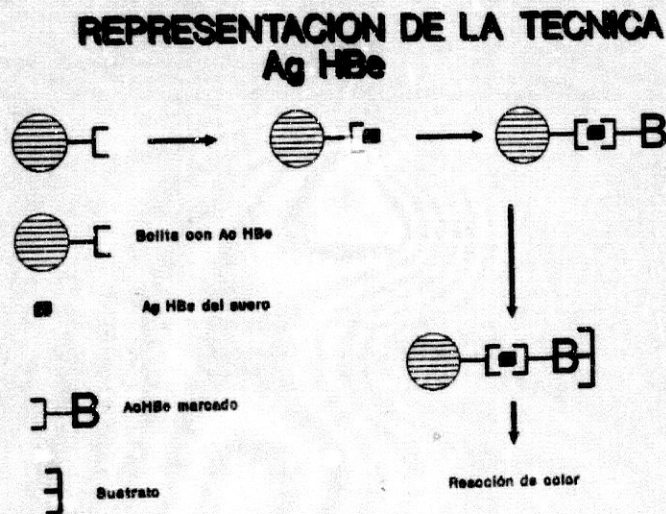


Fig. 23: Determinación del antígeno "e" del virus B por el método inmunoenzimático ELISA.

#### Resultados

La presencia o ausencia de Ag HBe se determina comparando el valor de absorción de la prueba desconocida,

con un valor límite. Dicho valor se obtiene de la suma del valor promedio de los controles negativos con un factor de 0.06.

$$\text{Valor límite} = \text{NCx} + 0.06$$

La diferencia entre el valor promedio de absorción de los controles positivos y el valor de absorción promedio, de los controles negativos (PCx - NCx) deberá ser mayor o igual a 0.03 para que el test sea considerado como válido.

Las muestras con valores de absorción iguales o superiores al valor límite se consideran reactivas para Ag HBe. Las muestras cuyos valores de absorción sean inferiores al valor límite, se consideran negativas para el antígeno "e" del virus de la hepatitis B.

#### DETERMINACION DEL ANTICUERPO ESPECIFICO FRENTE AL ANTIGENO "e" DEL VIRUS DE LA HEPATITS B (Ac HBe).

Al igual que para las otras determinaciones, para la detección del Ac HBe en suero o plasma, hemos utilizado el método enzimático ELISA.

Este test se basa en el principio de enlace competitivo entre el Ac HBe de la muestra problema y el Ac HBe fijado sobre las esferas de poliestireno, por una cantidad estandarizada del antígeno "e" del virus B. Así, la cantidad de Ag HBe unido a las esfera, decrecerá progresivamente a medida que aumente la concentración de Ac HBe en la prueba analizada. La reacción será puesta de manifiesto al añadir Ac HBe conjugado con peroxidasa que producirá una coloración amarillo - anaranjado, que será inversamente proporcional a la cantidad de Ac HBe presente en la muestra problema (Fig. 24).

#### Resultados

La presencia o ausencia de Ac HBe se determina, comparando el valor de la absorción de la prueba, con un valor límite. Este valor se calcula dividiendo la suma de los valores de absorción de la prueba, con un valor límite. Este valor se calcula, dividiendo la suma de los valores de absorción promedio de los controles negativos (NCx) y de los controles positivos (PCx), por 2.



Material y Método

$$\text{Valor límite} = \frac{\text{NCx} + \text{PCx}}{2}$$

La diferencia entre el valor promedio de los controles positivos y de los controles negativos (PCx - NCx) deberá ser 0.3 ó mayor. Si no es así, habrá que comprobar la técnica y repetir el ensayo. Cuando el valor PCx - NCx permanece inferior a 0.3, se puede suponer una descomposición de los reactivos.

### REPRESENTACION DE LA TECNICA DE Ac HBe

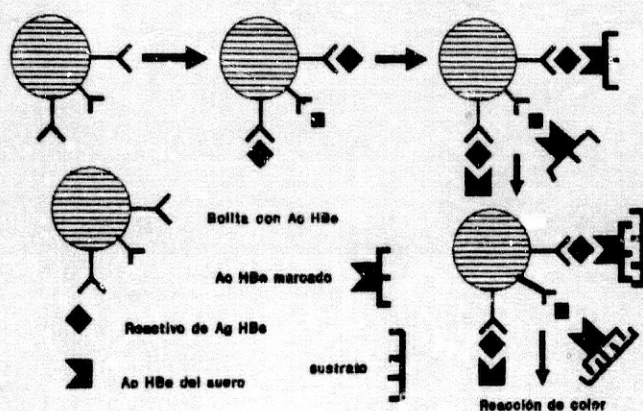


Fig.24. Determinación del anticuerpo específico frente al antígeno "e" del virus de la hepatitis B, por el método inmunoenzimático ELISA.

Las muestras cuyos valores de absorción sean mayores que el valor límite, se consideran negativas para Ac HBe. Las muestras con valores de absorción iguales o menores al valor límite se consideran reactivas para Ac HBe.

#### TECNICAS INMUNOENZIMATICAS REALIZADAS EN PAPEL DE FILTRO IMPREGNADO EN SANGRE TOTAL.

El examen de muestras de sangre desecadas en papel de filtro es un método que presenta las siguientes ventajas: es útil en los pacientes en que la punción venosa puede ser particularmente difícil (recién nacidos,

drogadictos, ancianos, etc.); no se requiere personal especializado para la obtención de sangre; las muestras son secas, ligeras, fáciles de transportar, irrompibles y su conservación es más fácil por ocupar poco espacio y permanecer estables mucho tiempo.

Por otra parte, en los estudios realizados se ha comprobado que la sensibilidad para técnicas cuyo fundamento es el "sandwich" es del 100%, y para las de fundamento "competitivo" del 87%. La especificidad es del 100% para las técnicas en "sandwich" y del 92% para las "competitivas".

#### Técnica.

##### 1. Preparación de los discos de sangre:

- Extraer aproximadamente 1 ml de sangre venosa.
- Repartir en gotas de 50  $\mu$ l con un diámetro aproximado de 1 cm sobre papel de filtro Scheicher-Scholl 2992.
- Dejar secar las gotas a temperatura ambiente.
- Una vez secas mantener hasta su utilización en un recipiente perfectamente cerrado, en frigorífico.

##### 2. Preparación de los eluidos de los discos:

- Recortar los discos.
- Depositar dos discos de sangre en 500  $\mu$ l de solución salina y dejar durante 12-18 horas a temperatura ambiente.
- Transcurrido este tiempo, aspirar el eluido con pipeta automática y depositar en un tubo hasta su utilización.

##### 3. Determinación en el eluido por técnicas inmunoenzimáticas de: antígeno HBs del VHB, anticuerpo HBs del VHB, anticuerpo HBc del VHB.

Realizar cada una de estas técnicas exactamente igual que si fuera suero. Una vez finalizada la técnica, establecer un factor de corrección para eliminar los falsos positivos de técnicas en "sandwich" (Ag HBs, Ac HBs) y los falsos negativos de las técnicas "competitivas" de la siguiente forma: Ag HBs: "cutoff" + 3; Ac HBs: "cutoff" + 0.2; y Ac HBc: "cutoff" + 0.4 (280).

## METODO ESTADISTICO

Para la comparación de variables cualitativas se ha utilizado el **Test de Chi cuadrado**. En la tablas dos por dos, cuando los valores esperados eran menores de 5 se utilizó el **Test exacto de Fisher**.

Para la comparación de los títulos de Ac HBs, se ha utilizado el **Análisis de la Varianza** para un factor, aplicando, si el contraste es significativo en la comparación de medias múltiples la corrección de Scheffé, válida para el caso de que las muestras tengan distinto tamaño.

Para la comparación de variables cuantitativas se ha utilizado la **T de Student**.

La **sensibilidad** de un método indica la proporción del total de enfermos que el test es capaz de detectar en la colectividad (resultados positivos). Es la probabilidad de diagnosticar a un individuo como enfermo cuando realmente lo está.

La **especificidad** indica la proporción de individuos sanos confirmados como tales por el resultado negativo del test. Es la probabilidad de diagnosticar a un individuo como sano cuando realmente lo está.

El **valor predictivo del resultado positivo** indica la proporción de resultados válidos entre los resultados positivos del test. Es la probabilidad de que el individuo esté enfermo cuando se le ha diagnosticado como tal.

El **valor predictivo del resultado negativo** indica la proporción de resultados válidos entre el conjunto de resultados negativos. Es la probabilidad de que el individuo esté sano cuando se le ha diagnosticado como tal (281,282,283,284).

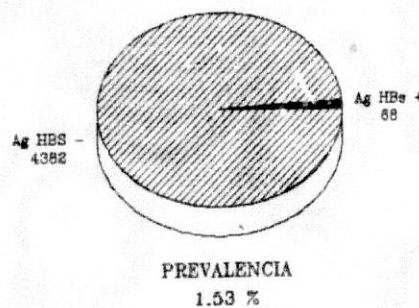
**RESULTADOS**

1.- MUJERES GESTANTES.

1.1.- Número de mujeres estudiadas. En el Hospital Universitario de Granada se han estudiado un total de 4450 mujeres gestantes en el período comprendido entre Octubre de 1986 y Diciembre de 1988.

1.2.- Ag HBs. Al estudiar el Ag HBs se han encontrado 68 mujeres positivas y 4382 negativas, lo que representa el 1.53% y el 98.47% respectivamente de la población estudiada. La prevalencia del Ag HBs (+) para este grupo de estudio es del 1.53%, con un intervalo de confianza del 1.14% a 1.92% (95%) (Tabla I, Fig. 25).

PREVALENCIA DE Ag HBs EN  
MUJERES GESTANTES



INTERVALO DE CONFIANZA 1.14 - 1.92 %

Fig. 25: Prevalencia de mujeres portadoras del VHB en el total de la población de mujeres gestantes.

Resultados

Tabla III.  
Resultados del Ag HBs del VHB en gestantes.

AgHBs	Mujeres	
	n	%
Positivo	68	1.53
Negativo	4382	98.47
Total	4450	100.00

1.3.- Historia personal.

1.3.1.- Edad. La edad de las mujeres oscila entre 14 y 48 años, con una edad media de 26.67 años  $\pm$  5.49. La máxima incidencia de mujeres estudiadas, como puede observarse en la Tabla IV (Anexo), es la que corresponde a los grupos entre 20 y 34. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $t=-1.15$ ,  $p= 0.25$ ) en cuanto a la edad, entre las mujeres portadoras y no portadoras del VHB (Tabla V Fig.26). No obstante, al valorar la prevalencia de portadoras por grupos de edad, se han encontrado como valores extremos un 2.2% en el grupo de edad de 30-34 años y sólo un 0.24% en el grupo de mujeres mayores de 35 años.

# TRANSMISION VERTICAL VHB

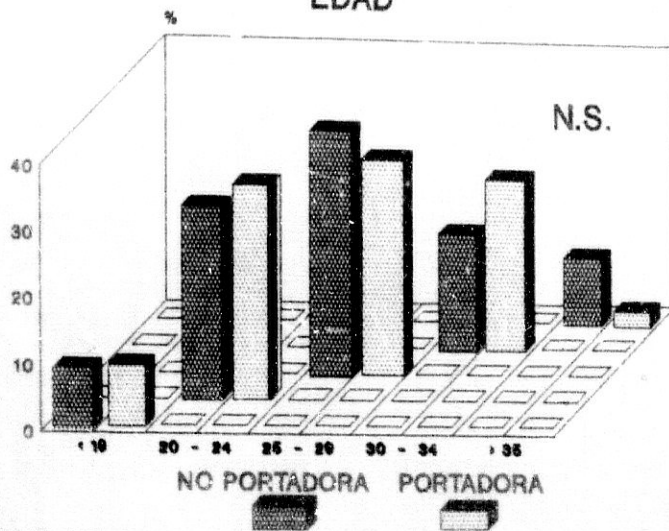


Fig. 26: Edad de las mujeres gestantes portadoras y no portadoras del VHB.

Tabla V.

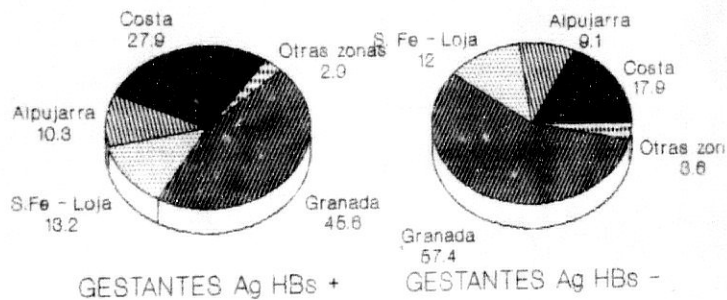
Edad de gestantes portadoras y no portadoras del VHB.

Edad	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
< 19	6	358	1.64
20-24	22	1257	1.72
25-29	22	1603	1.35
30-34	17	753	2.20
> 35	1	411	0.24
Total	68	4382	
X	26.01	26.69	
DS	4.79	5.48	
Rango	15-39	14-48	

Resultados

1.3.2. Lugar de procedencia. El 57.21% de la población estudiada corresponde a Granada y su vega y el resto a zonas rurales: Alpujarra, Santa Fe, Loja y costa; sólo un 3.55% provienen de otras zonas geográficas (Tabla VI). Al estudiar la prevalencia de mujeres portadoras del VHB según las distintas zonas de procedencia, se observa en la costa una prevalencia del 2.36%, encontrando en el resto resultados próximos a la prevalencia global, aunque (Tabla VII, Fig. 27) no existen diferencias estadísticamente significativas ( $\text{CHI} = 5.63$ ,  $p = 0.23$ ). Si estudiamos a las mujeres procedentes de la costa frente al resto (Tabla VIII, Fig. 28), si encontramos diferencias ( $\text{CHI} = 3.91$ ,  $p = 0.04$ ).

HISTORIA PERSONAL: PROCEDENCIA  
ZONA GEOGRAFICA DE GRANADA



N. S.

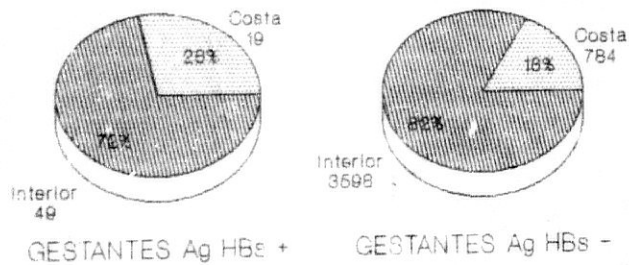
Fig. 27: Procedencia de las gestantes portadoras y no portadoras del VHB.



Tabla VI.  
Lugar de procedencia del total de mujeres.

Domicilio	n°	%
Costa	803	18.04
Alpujarra	405	9.10
Santa Fe-Loja	538	12.08
Granada	2546	57.21
Otras zonas	158	3.55
Total	4450	100.00

HISTORIA PERSONAL: PROCEDENCIA  
COSTA vs INTERIOR



$p < 0.05$

Fig. 28: Estudio de gestantes portadoras y no portadoras, clasificadas según procedan de la Costa o del Interior.

Resultados

Tabla VII.

Lugar de procedencia de gestantes portadoras del VHB y no portadoras.

Domicilio	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Costa	19	784	2.36
Alpujarra	7	398	1.73
Santa Fe-Loja	9	529	1.67
Granada	31	2515	1.22
Otras zonas	2	156	1.26

Tabla VIII.

Procedencia de mujeres gestantes (costa y resto de provincia).

Domicilio	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Costa	19	784	2.36 *
No costa	49	3598	1.34

\* p < 0.05

1.3.3.- Nivel socio-económico. El 54.6 % de las mujeres estudiadas pertenecen a un nivel socioeconómico medio, seguido en frecuencia, por el socioeconómico bajo 31.5%, sólo el 13.8 % son de nivel medio-alto (Tabla IX, Anexo). El análisis por separado de portadoras y no portadoras en los distintos grupos de estudio, muestra una prevalencia del 0.65% (0.17 - 1.66) en las mujeres con nivel socioeconómico alto,

Resultados

mostrando diferencias significativas (CHI= 5.89, p=0.05), al comparar con el nivel socioeconómico medio (prevalencia del 1.89% con un intervalo de confianza al 95 % de 1.38 % a 2.52%) (Tabla X, Fig. 29). No existen diferencias significativas entre el nivel alto y bajo (CHI=1.06, p=0.30) y el medio y bajo (CHI=1.67, p=0.19).

Tabla X. Nivel socioeconómico en portadoras del VHB y no portadoras.

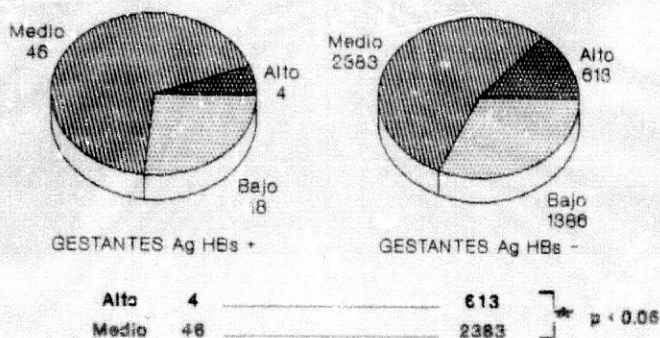
NSE	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Alto	4	613	0.65 *
Medio	46	2383	1.89 NS
Bajo	18	1386	1.28 NS
* p= 0.05			

1.3.4.- Antecedentes personales. Del total de mujeres estudiadas sólo un 15.91% (n=708) poseían algún criterio de riesgo de infección por VHB (Tabla XI). Como puede observarse en la tabla XII (Fig. 30) existen antecedentes personales de riesgo en el 32.3% y en el 15.6% en ambos grupos, portadoras y no portadoras, pero no se recoge ningún antecedente de riesgo en el 67.7% de las portadoras del VHB frente al 84.4% de no portadoras, siendo la diferencia significativa (CHI=12.73, p=0.003). No obstante, el 3.1% del total de mujeres con antecedentes son portadoras frente al 1.23% de mujeres portadoras en el grupo global de gestantes sin antecedentes. Según los datos anteriores la sensibilidad y especificidad

**Resultados**

riesgo son del 32.35 % y del 84.34 % respectivamente, el Valor Predictivo Positivo del 3.1 % y el Valor Predictivo Negativo del 98.77 % (Tabla XII).

**HISTORIA PERSONAL  
NIVEL SOCIOECONOMICO DE GESTANTES.**

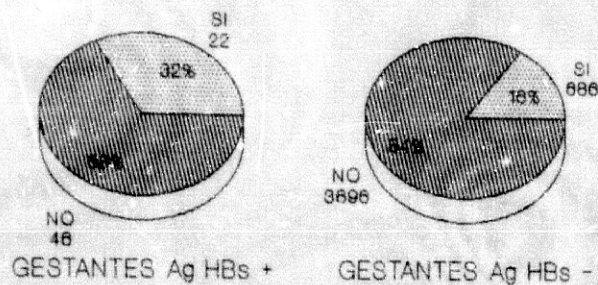


**Fig. 29:** Estudio del nivel socioeconómico en gestantes portadoras y no portadoras del VHB; pueden observarse diferencias significativas entre el medio y el alto.

**Tabla XI.**  
Antecedentes personales de riesgo de infección por el VHB en gestantes.

Criterios de riesgo	n	%
Si	708	15.91
No	3742	84.08
Total	4450	100.00

### HISTORIA PERSONAL: ANTECEDENTES CRITERIOS DE RIESGO DE INFECCION VHB.



$P < 0.001$

Fig. 30: Presencia de antecedentes personales de riesgo de infección por VHB en las mujeres gestantes portadoras y no portadoras; pueden observarse diferencias significativas.

Tabla XII.

Antecedentes personales de riesgo de infección por VHB en portadoras y no portadoras del VHB.

Criterios de riesgo	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Si (%)	32.3	15.6	3.1
No (%)	67.5	84.4	1.23
Sensibilidad	32.35 %		
Especificidad	84.34 %		
VPP	3.10 %		
VPN	98.77 %		
** $p < 0.01$			

**Resultados**

Al valorar los criterios de riesgo de forma pormenorizada en el conjunto de las gestantes en primer lugar, y posteriormente separando en dos grupos, portadoras y no portadoras, los resultados obtenidos fueron los siguientes:

- **HEPATOPATIA.** El 5.4% de las gestantes tienen como criterio de riesgo haber padecido algún tipo de hepatopatía (Tabla XIII, Anexo). El antecedente de afectación hepática está presente en el 22% de mujeres portadoras y sólo en el 5.1% de no portadoras del VHB, existiendo diferencias significativas (CHI=34.81,  $p < 0.001$ ), siendo el porcentaje de 6.3 % de mujeres con Ag HBs (+) en el total de mujeres con hepatopatía y de 1.26% en el grupo sin antecedentes (Tabla XIV, Fig. 31).

**Tabla XIV.**  
Presencia de hepatopatía en portadoras y no portadoras.

Hepatopatía		Ag HBs		%
		(+)	(-)	
Si	(%)	22	5.1	6.3
No	(%)	78	94.9	1.26
*** p < 0.001				

- **TRANSFUSION.** El 5.6% del total de gestantes presentan como antecedente de riesgo haber recibido una o varias transfusiones (Tabla XV, Anexo). El antecedente de haber recibido una o varias transfusiones está presente con igual frecuencia en ambos grupos de estudio ( $p=0.62$ ), portadoras y no portadoras (Tabla XVI, Fig. 31).

### ANTECEDENTES DE RIESGO VHB MUJERES GESTANTES

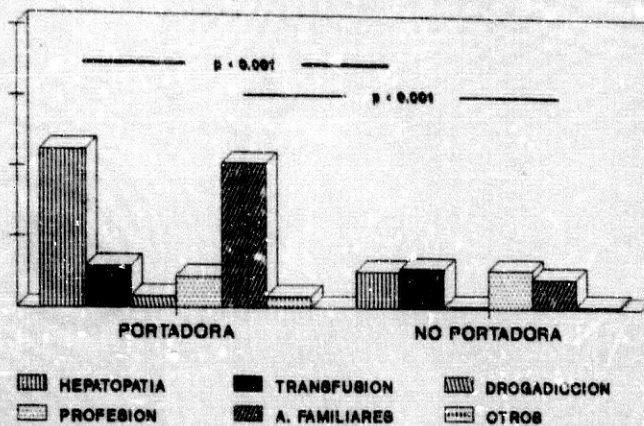


Fig. 31: Presencia de antecedentes personales (hepatopatía, transfusión, drogadicción, profesión de riesgo y otros) y familiares en gestantes portadoras y no portadoras del VHB.

Tabla XVI.

Antecedente de transfusión en portadoras y no portadoras.

Transfusión	Ag HBs		
	(+)	(-)	%
Si (%)	5.8	5.6	1.6
No (%)	94.1	94.4	1.5

- DROGADICCION. Sólo el 0.2% de las gestantes tienen como criterio de riesgo la adicción a drogas por vía parenteral (Tabla XVII, Anexo). Al ser el tamaño de la muestra muy pequeño no se encuentran diferencias significativas ( $p=0.11$ ), sin embargo, el porcentaje de drogadictas que son portadoras es del 12.5% (Tabla XVIII, Fig. 31).

Resultados

Tabla XVIII.

Antecedente de drogadicción en portadoras y no portadoras.

Drogadicción		Ag HBs		%
		(+)	(-)	
Sí (%)		1.5	0.2	12.5
No (%)		94.1	94.4	1.5

- PROFESION DE RIESGO. El 5.4% de las gestantes ejercen o han ejercido alguna de las profesiones consideradas de riesgo de infección por el VHB (Tabla XIX, Anexo). La profesión como factor de riesgo no muestra diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.48$ ) entre portadoras y no portadoras (Tabla XX, Fig. 31).

Tabla XX.

Profesión de riesgo en portadoras y no portadoras.

Profesión de riesgo		Ag HBs		%
		(+)	(-)	
Sí (%)		4.4	5.4	1.24
No (%)		95.6	94.6	1.54

- OTROS CRITERIOS DE RIESGO. (Hemodiálisis, Inmunosupresión, Enfermedades de transmisión sexual). El 0.3% de las gestantes presentan algún antecedente de riesgo de infección, no incluido en los grupos anteriores (Tabla XXI, Anexo). Al ser el tamaño de la muestra muy pequeño no encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.20$ ). No obstante, el 6.6 % de mujeres con estos criterios de riesgo son portadoras (Tabla XXII, Fig. 31).



Tabla XXII.  
Otros criterios de riesgo en portadoras y no portadoras.

Otros criterios de riesgo	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Si (%)	1.5	0.3	6.6
No (%)	98.5	99.7	1.5

Aunque no se ha incluido entre los criterios de riesgo, se ha estudiado la raza de las gestantes portadoras, el 8.8% (n = 6) del total eran de raza gitana y el resto de raza blanca.

1.3.5.- **Antecedentes familiares.** Como puede observarse en la tabla XXIII (Anexo) se han encontrado antecedentes familiares de riesgo de infección por VHB en un total de 197 mujeres, lo que representa el 4.5 % de la población estudiada. En las mujeres portadoras del virus B es más frecuente la presencia de antecedentes familiares (20.6 %) frente a las no portadoras (4.2 %), pero en el total de mujeres con antecedentes (n=197) el 7.1 % corresponde a portadoras del VHB con intervalo de confianza para el 95 % de 3.85 % a 11.97 % (Tabla XXIV, Fig. 31). En el grupo sin ningún antecedente familiar de riesgo para VHB, el 1.27 % corresponde a mujeres portadoras con un intervalo de confianza entre 0.95 % y 1.65 %. Las diferencias encontradas entre ambos grupos son estadísticamente significativas (CHI=38.83,  $p < 0.001$ ). La sensibilidad y especificidad de la presencia de antecedentes familiares de riesgo de infección por VHB son del 20.58 % y del 95.82%. El Valor Predictivo Positivo y Negativo son del 7.1 y del 98.73 % respectivamente (Tabla XXIV).

Resultados

Tabla XXIV.  
Antecedentes familiares de riesgo en portadoras y no portadoras.

Antecedentes familiares	Ag HBs		%
	(+)	(-)	
Si (%)	20.6	4.2	7.1
No (%)	79.4	95.8	1.27
***			
Sensibilidad	20.58 %		
Especificidad	95.82 %		
VPP	7.10 %		
VPN	98.73 %		
*** p < 0.001			

VPP: Valor Predictivo Positivo, VPN: Valor Predictivo Negativo.

- ANTECEDENTES DE RIESGO EN PADRES. De las 4450 mujeres gestantes se encontraron antecedentes de riesgo para la infección por VHB en sus padres en un 3% (Tabla XXV, Anexo). Al separar las portadoras del VHB y no portadoras encontramos diferencias estadísticamente significativas (CHI=16.07, p < 0.001) (Tabla XXVI, Fig. 32). De todas las mujeres con antecedentes paternos, el 6.15 % (2.65 - 12.12) son portadoras, y entre el grupo que no presenta estos antecedentes solamente el 1.39 % (1.06 - 1.78) lo son.

Tabla XXVI.

Antecedentes de riesgo de infección por VHB en padres de gestantes portadoras y no portadoras.

A. Familiares:		Ag HBs		%
Padres		(+)	(-)	
Si (%)		11.8	2.8	6.15
		***		
No (%)		79.4	95.8	1.39
*** p < 0.001				

- ANTECEDENTES DE RIESGO EN CONYUGE. La presencia de antecedente de riesgo de infección en cónyuge en el total de mujeres gestantes está presente solamente en 1% (Tabla XXVII, Anexo). Al separar a las mujeres portadoras del VHB y no portadoras, no existen diferencias significativas (p=0.35) (Tabla XXVIII, Fig. 32).

HISTORIA PERSONAL: A. FAMILIARES  
ANTECEDENTES EN CONYUGE, PADRES Y OTROS

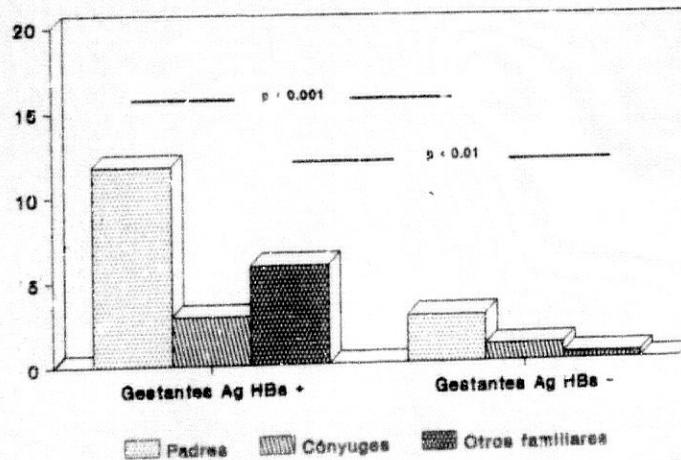


Fig. 32: Presencia de antecedentes familiares en padres, cónyuge y otros (hijos, hermanos, tíos, abuelos, etc...) en gestantes portadoras y no portadoras del VHB.

Resultados

Tabla XXVIII.

Antecedentes de riesgo de infección por VHB en cónyuge de gestantes portadoras y no portadoras.

A. Familiares:		Ag HBs		%
Cónyuge		(+)	(-)	
Si (%)		2.9	1	4.25
No (%)		97.1	99	1.50

- OTROS ANTECEDENTES FAMILIARES (HERMANOS, ABUELOS, TIOS, HIJOS). El 0.5 % del total de mujeres gestantes presentan antecedentes en otros familiares distintos a padres o cónyuge (Tabla XXIX, Anexo). En las mujeres portadoras este antecedente está presente en el 5.9 % frente al 0.4 % en las no portadoras ( $p = 0.07$ ). De tal forma, que entre las mujeres gestantes con estos antecedentes, corresponden a portadoras el 19 % (5.19 - 48.76) ( $p < 0.01$ ) (Tabla XXX, Fig. 32).

Tabla XXX.

Antecedente de riesgo de infección por VHB en otros familiares de gestantes portadoras y no portadoras.

Otros ant. familiares		Ag HBs		%
		(+)	(-)	
Si (%)		5.9	0.4	4.25
No (%)		94.1	99.6	1.44
** $p < 0.01$				

Se ha estudiado la presencia de antecedentes personales y/o familiares de riesgo de infección por el virus de la hepatitis B, teniendo en cuenta que de las 68 mujeres portadoras del VHB 29 presentaban uno o varios criterios de riesgo; en el grupo de mujeres no portadoras

**Resultados**

del VHB 835 tenían presentaron algún antecedente (CHI=22.33,  $p < 0.001$ ). La sensibilidad y especificidad de la recogida de estos datos fué del 42.64 % y del 80.94 %. Los Valores Predictivos Positivo y Negativo fueron del 3.35 % y del 98.91% respectivamente (Tabla XXXI).

**Tabla XXXI.**

Antecedentes personales y/o familiares de riesgo de infección por VHB en portadoras y no portadoras.

Ant. personales y/o familiares	Ag HBs		Total
	(+)	(-)	
Si	29	835	864
No	39	3547	3586
Total	68	4382	4450
Sensibilidad	42.64 %		
Especificidad	80.94 %		
VPP	3.35 %		
VPN	98.91 %		

**MARCADORES SEROLOGICOS DEL VHB EN GESTANTES PORTADORAS.**

Ninguna de las 68 mujeres portadoras del Ag HBs presentaban Ac HBs. El 100% tenían el Ac HBc positivo. Sólo una gestante presentaba Ac HBc IgM, que corresponde a una hepatitis aguda. El 4.5% de las portadoras tenían Ag HBe, lo que corresponde a tres casos: la hepatitis aguda anteriormente mencionada, una hepatitis crónica activa y una portadora sin clínica, pendiente de realización de biopsia hepática para establecer el diagnóstico definitivo (Tabla XXXII, Fig. 33).

Resultados

Tabla XXXII.  
Marcadores serológicos del VHB en gestantes portadoras expresados en porcentajes.

Marcadores VHB	Positivo	Negativo
Ag HBs	100	0
Ac HBs	0	100
Ac HBe	100	0
Ac HBe IgM	1.5	98.5
Ag HBe	4.5	95.5
Ac HBe	91	9

GESTANTES PORTADORAS  
MARCADORES SEROLOGICOS DEL VHB

Ag HBs
  Ac HBs
  Ac HBe Ig M
  Ag HBe
  Ac HBe

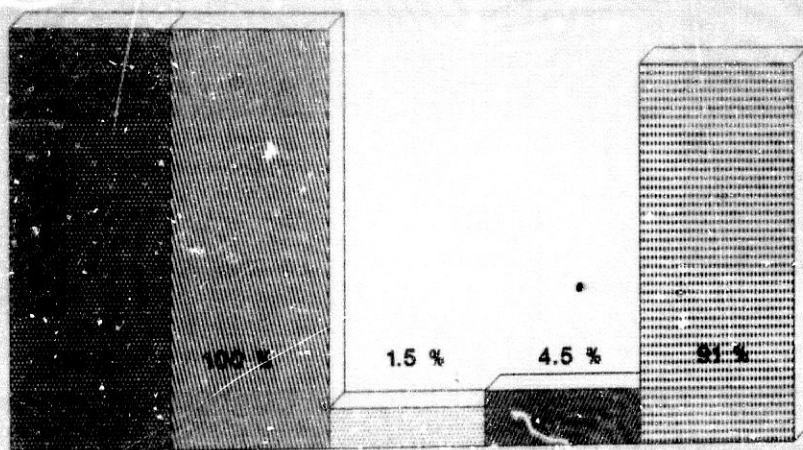


Fig. 53: Marcadores serológicos del VHB en el total de gestantes portadoras del virus.

Como se pone de manifiesto en el apartado del método el riesgo de infección para el recién nacido hijo de portadora del VHB varía en función de los marcadores presentes en sangre materna. Del total de recién nacidos estudiados 54 están incluidos en el grupo I, 2 en el grupo II, y 3 en el grupo III, por tanto, el riesgo de infección por VHB para los recién nacidos, si no hubiesen sido

Resultados

sometidos a inmunoprofilaxis, sería del 11.04 a 16.74, para n = 59. Si los 68 hijos de madre portadora hubiesen sido incluidos en el estudio, el riesgo sería de 12.36 a 18.86 (Tabla XXXIII).

Tabla XXXIII.

Riesgo de los recién nacidos, según el patrón serológico materno.

Patrón materno	Riesgo teórico n (68)	Riesgo real n (59)
I. Ac HBe +	9.3-15.5	8.1-13.5
II. Ac y Ag HBe -	0.3- 0.4	0.2- 0.3
III. Ag HBe +	2.7- 3	2.7- 3
Total	12.3-18.9	11.0-16.7
%	18 - 28	

RECIEN NACIDOS HIJOS DE PORTADORA DEL VHB.

De las 68 gestantes portadoras dos mujeres abortaron espontáneamente, una de ellas padecía una insuficiencia renal crónica en tratamiento en diálisis. El otro aborto se produjo en una mujer con abortos de repetición, en estudio en la Consulta. Dos niños murieron en el periodo neonatal, uno de ellos por prematuridad (peso al nacimiento: 700 g., edad gestacional 26 semanas) y el otro por una cardiopatía congénita. Cinco recién nacidos no nacieron en nuestro Hospital; uno de estos niños fué posteriormente estudiado, presentando una infección aguda por VHB a los 4 meses de edad. En total se han incluido en el protocolo de inmunoprofilaxis 59 niños (Tabla I, Anexo). El 65 % (n = 39) de los niños estudiados fueron varones, y el 35 % (n = 21) hembras (Tabla II, Anexo).

## Resultados

La pauta de inmunoprofilaxis se inició en 59 recién nacidos, 56 de estos niños recibieron la segunda dosis de vacuna al mes de vida y 51 la tercera dosis a los 6 meses de vida (Tabla XXXIV, Anexo).

Se han realizado marcadores del VHB en sangre de cordón en 15 recién nacidos, el Ag HBs estaba presente en el 40 % (n = 6), el Ac HBc y el Ac HBe en el 93 % (n = 14). En ningún caso estuvieron presentes el Ac HBs, el Ac HBc IgM y el Ag HBe (Tabla XXXV).

Tabla XXXV.

Marcadores serológicos del VHB en sangre de cordón de recién nacido (n=15) expresados en porcentajes.

Marcadores VHB Cordón	Positivo	Negativo
Ag HBs	40	60
Ac HBs	0	100
Ac HBc	93	7
Ac HBc IgM	0	100
Ag HBe	0	100
Ac HBe	93	7

En 59 recién nacidos se estudiaron los marcadores del VHB en sangre de talón, el 5 % (n=3) presentaron Ag HBs, el Ac HBc estaba presente en el 93 % (n=55) y el Ac HBe en el 76 %. En ningún caso se detectaron Ac HBs, Ac HBc IgM, ni Ag HBe (Tabla XXXVI).

Tabla XXXVI.

Marcadores serológicos del VHB en sangre de talón de recién nacido (n=59), expresados en porcentajes.

Marcadores VHB	Positivo	Negativo
Ag HBs	5	95
Ac HBs	0	100
Ac HBc	93	7
Ac HBc IgM	0	100
Ag HBe	0	100
Ac HBe	76	24



## Resultados

Cuando estudiamos los marcadores del VHB a los 3 meses de vida, se observa que en ningún caso están presentes el Ag HBs, el Ac HBc IgM, ni el Ag HBe; el 89 % (n=40) de los niños tienen Ac HBs, el 89 % Ac HBc y el 87 % (n=39) Ac HBe (Tabla XXXVII, Anexo). A los 12 meses de edad ninguno de los niños estudiados presentan marcadores serológicos de infectividad del VHB. El Ac HBs es positivo en el 100 % (n=33). El Ac HBc y el Ac HBe se detectan en el 54.5 % (n=18) y el 48.5 % (n=16) (Tabla XXXVIII, Anexo). A los 18 meses de edad el 100 % (n=13) presentan Ac HBs, a esta edad no se detectan otros marcadores del VHB (Tabla XXXIX, Anexo).

### MARCADORES MADRE - R.N. MADRE - CORDON - TALON (n = 15)

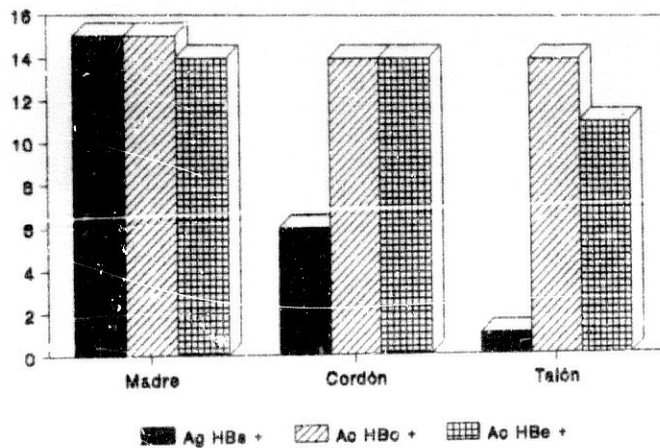


Fig. 34: Estudio comparativo de los marcadores serológicos del VHB en sangre materna, sangre de cordón y sangre de talón de recién nacidos hijos de portadora del VHB.

Se han comparado los marcadores del VHB presentes en sangre materna y de cordón, y en sangre de talón del recién nacido, observándose como el Ag HBs presente en el 100 % en madres, en cordón está presente en el 40 % y en talón en el 7 %. La presencia de Ac HBc es igual en sangre de cordón y talón (93 %); en lo que se refiere al Ac HBe

**Resultados**

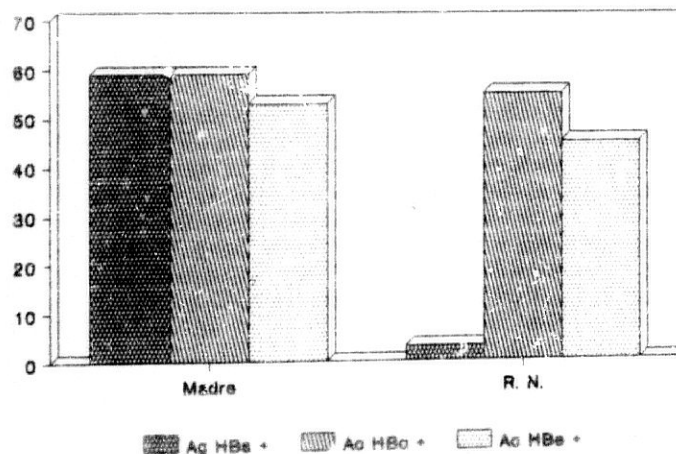
los porcentajes son iguales en madre y sangre de cordón (93 %); en sangre de talón del recién nacido este porcentaje es inferior (73 %), como se puede observar en la Tabla XL (Anexo) y en la Fig. 34. De la misma forma se han comparado los marcadores presentes en sangre de talón de 59 R.N. y sus madres (Tabla XLI, Fig. 35).

**Tabla XLI.**

Estudio comparativo de marcadores del VHB en madre y recién nacido (n=59).

Marcadores VHB	Madre		Talón	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Ag HBs n	59	0	3	56
%	(100)	(0)	(5)	(95)
Ac HBc n	59	0	55	4
%	(100)	(0)	(93)	(7)
Ac HBe n	53	6	45	14
%	(90)	(10)	(76)	(24)

**MARCADORES MADRE - R.N.  
MADRE - TALON (n = 59)**



**Fig. 35:** Estudio comparativo de los marcadores serológicos del VHB en gestantes portadoras y en sangre de talón de sus hijos, realizados en las primeras 24 horas de vida.

En las tablas XLII, XLIII y XLIV (Anexo) se han comparado los marcadores presentes en el niño: R.N.-3 meses, 3 meses-12 meses y 12-18 meses; en la Tabla XLV se puede observar la evolución de los marcadores del VHB desde la etapa de R.N. hasta los 18 meses de vida (Figs. 36, 37, 38 y 39).

**EVOLUCION DEL Ac HBs EN LOS NIÑOS  
SOMETIDOS A INMUNOPROFILAXIS  
(RN, 3M, 12M, 18M)**

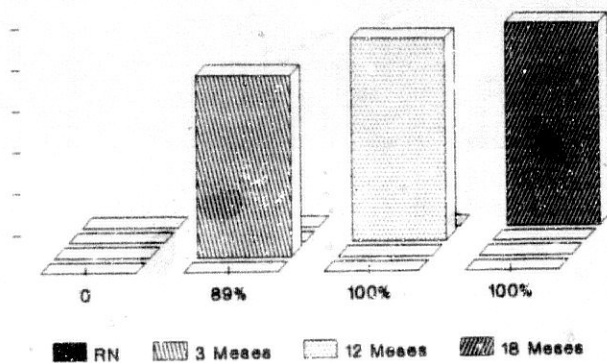


Fig. 36: Evolución del Ac HBs en hijos de portadora del VHB, sometidos a inmunoprofilaxis, desde el periodo neonatal hasta los 18 meses de vida

### EVOLUCION DEL Ac HBc EN LOS NIÑOS SOMETIDOS A INMUNOPROFILAXIS (RN, 3M, 12M, 18M)

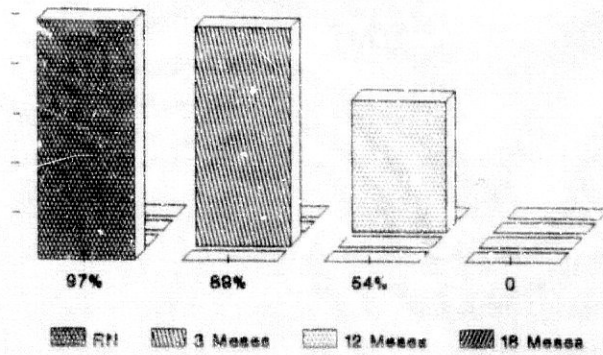


Fig. 37: Evolución del Ac HBc en hijos de portadora del VHB, desde el período neonatal hasta los 18 meses de vida.

### EVOLUCION DEL Ac HBe EN LOS NIÑOS SOMETIDOS A INMUNOPROFILAXIS (RN, 3M, 12M, 18M)

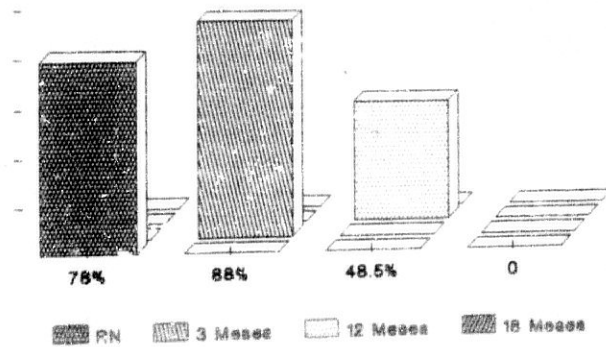


Fig. 38: Evolución del Ac hBe en hijos de portadoras del VHB desde el período neonatal hasta los 18 meses de vida.

Tabla XLV.  
Estudio evolutivo de marcadores del VHB en niño: recién nacido (n=53), 3 meses (n=45), 12 meses (n=33), 18 meses (n=13).

Marcadores VHB	R.N.	3 m.	12 m.	18 m.
Ag HBs + n	3	0	0	0
%	(5)	(0)	(0)	(0)
Ac HBs + n	0	40	33	13
%	(0)	(89)	(100)	(100)
Ac HBc + n	55	40	18	0
%	(93)	(89)	(54.5)	(0)
Ac HBe + n	45	39	16	14
%	(76)	(87)	(48.5)	(0)

MARCADORES VHB EN NIÑOS  
R.N. - 3 MESES - 12 MESES - 18 MESES

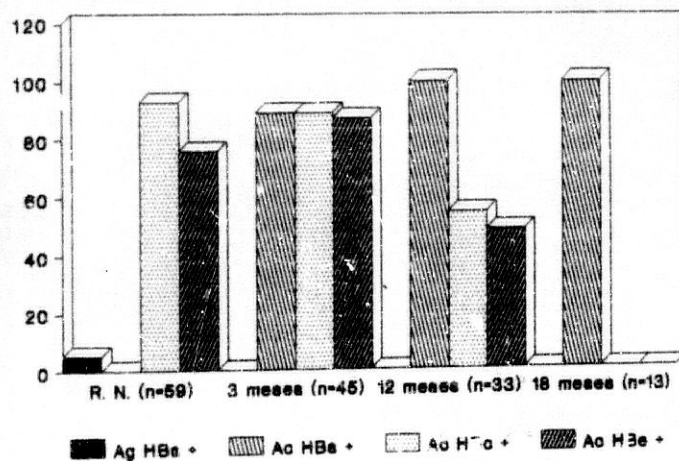


Fig. 39: Evolución de los marcadores serológicos del VHB en hijos de portadora desde la etapa de recién nacido hasta los 18 meses de vida.

**Resultados**

Hemos estudiado aquellos niños que en el período de R.N. no tenían Ac HBe, la presencia o ausencia de este marcador en etapas posteriores y su posible relación con la lactancia materna (tabla XLVI).

**Tabla XLVI.**

Evolución del Ac HBe en hijos de portadoras Ac HBe (+) y Ac HBe (-), y su relación con lactancia materna.

Madre Ac HBe(-)	R.N.	3 m. Ac HBe	12 m.	Lactancia materna
	(-)	(-)		?
	ABORTO			
	(-)			Si
	(-)	(+)		Si
	(-)			No
	(-)			No
Madre Ac HBe(+)	(-)	(-)		
	(-)		(-)	No
	(-)	(+)		Si
	(-)			Si
	(-)		(-)	Si
	(-)	(+)		No
	(-)	(+)		No
	(-)	(+)		No
	(-)			?

**Respuesta a la Immunoprofilaxis.**

Se han realizado titulaciones del Ac HBs a los 3, 12 y 18 meses de edad en niños que han recibido la pauta completa de immunoprofilaxis. Los títulos más elevados se presentan a los 12 meses y los más bajos a los 3 meses. A los 18 meses de edad los títulos se sitúan en un nivel intermedio entre los dos anteriores. Cuando comparamos las medias por un análisis de la varianza de un factor, vemos que existen diferencias significativas entre los 3 y 12 meses ( $F= 5.73, p < 0.01$ ), y entre los 12 y 18 meses ( $F= 476.33, p < 0.05$ ), no existiendo diferencias significativas entre los títulos realizados a los 3 y 18 meses ( $F= 0.09$ )

Resultados

(Tabla XLVII, Fig. 40). En la Tabla XLVIII se observan los niveles protectores de Ac HBs (Fig. 41).

Tabla XLVII.

Títulos de Ac HBs (mU/mL) en niños vacunados a los 3, 12 y 18 meses de edad.

Edad	n	X	DT	Rango	
3 m.	14	271.6	296.6	22-1000	**
12 m.	28	832.2	567.9	41-2000	NS
18 m.	12	355.9	538.7	16-1500	*

\*\* p < 0.01, \* p < 0.5

EFICACIA DE LA VACUNA VHB  
RESPUESTA DE Ac HBs EN RECIEN NACIDOS

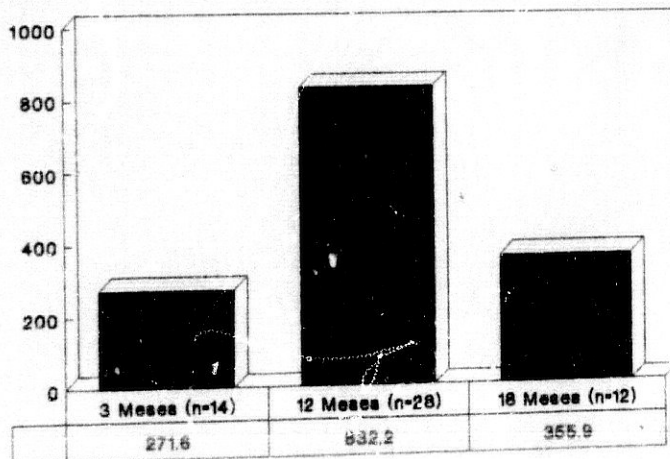


Fig. 40: Títulos medios de Ac HBs, expresados en mU/ml, en niños que han recibido la pauta de inmunoprofilaxis, a los 3 meses (2 dosis), 12 y 18 meses de vida (pauta completa).

Resultados

Tabla XLVIII.

Niveles protectores de Ac HBs a los 3, 12 y 18 meses de vida.

Niveles Ac HBs		< 10	10-99 mU/ml	100-999	>1000
3 m.	n	0	5	8	1
(n=14)	%	(0)	(35.7)	(57.1)	(7.2)
12 m.	n	0	2	16	10
(n=28)	%	(0)	(7.1)	(57.1)	(35.7)
18 m.	n	0	4	6	2
(n=14)	%	(0)	(28.6)	(42.8)	(14.3)

EFICACIA DE LA VACUNA VHB  
RESPUESTA DE Ac HBs EN RECIEN NACIDOS

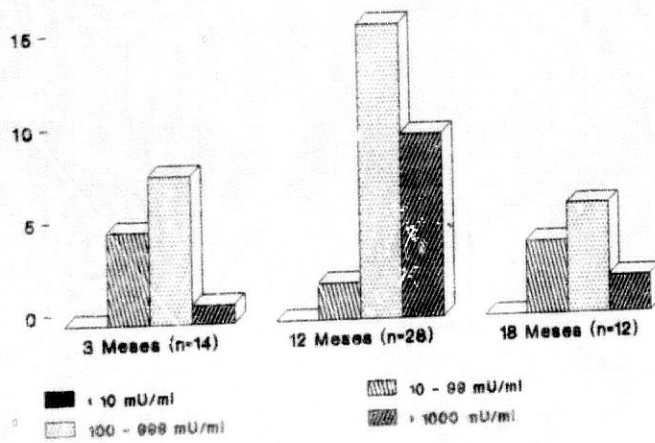


Fig. 41: Niveles protectores de Ac HBs en niños que han recibido la pauta de inmunoprofilaxis, a los 3 meses de edad con dos dosis de vacuna y a los 12 y 18 meses con la pauta completa.



**Tiempo de lactancia materna.**

El 29.8 % (n=47) de los niños estudiados no recibieron lactancia materna, el 34.3 % (n=16) la recibieron menos de un mes, el 17 % (n=8) de 1 a 3 meses y el 19.1% (n=9) tomaron lactancia materna más de 3 meses (Tabla XLIX, Anexo).

**Efectos secundarios de la vacuna.**

Sólo un niño presentó febrícula (38.0 C rectal) con la segunda dosis, el resto de los niños no presentaron efectos locales ni generales.

ANEXO

**Tabla I.**  
Seguimiento de los recién nacidos hijos de portadora.

Estado	n	%
Aborto- Muerte RN	4	5.9
Inmunoprofilaxis	59	86.7
Infección VHB	1	1.5
No seguimiento	4	5.9
Total	68	100

**Tabla II.**  
Sexo de los recién nacidos hijos de portadora.

Sexo	n	%
Varón	39	65
Hembra	21	35
Total	60	100

**Tabla IV.**  
Edad de las mujeres.

Edad	n	%
< 19	364	8.2
20-24	1279	28.7
25-29	1625	36.5
30-34	70	17.3
>35	412	9.2
Total	4450	100.0

**Tabla IX.**  
Nivel socioeconómico de mujeres gestantes.

NSE	n	%
Alto	617	13.8
Medio	2429	54.6
Bajo	1404	31.5
Total	4450	100.0

**Tabla XIII.**  
Presencia de hepatopatía como factor de riesgo en el total de gestantes.

Hepatopatía	n	%
Si	238	5.4
No	4212	94.6
Total	4450	

**Tabla XV.**  
Antecedente de transfusión/es como factor de riesgo en el total de gestantes.

Transfusión	n	%
Si	250	5.6
No	4200	94.4
Total	4450	

**Tabla XVII.**  
Antecedente de drogadicción como factor de riesgo en el total de gestantes.

Drogadicción	n	%
Si	8	0.2
No	4442	98.8
Total	4450	

**Tabla XIX.**  
Profesión de riesgo como antecedente en el total de gestantes.

Profesión de riesgo	n	%
Si	239	5.4
No	4211	94.6
Total	4450	

**Tabla XXI.**  
Otros criterios de riesgo de infección del VHB en el total de gestantes.

Otros criterios de riesgo	n	%
Si	15	0.3
No	4435	99.7
Total	4450	

**Tabla XXIII.**  
Antecedentes familiares de riesgo de infección por el VHB en el total de gestantes.

Antecedentes familiares	n	%
Si	197	4.5
No	4253	95.5
Total	4450	

Tabla XXV.

Presencia de antecedente de riesgo de infección por el VHB en padres.

Ant. fam.: padres		
	n	%
Si	130	3
No	4320	97
Total	4450	

Tabla XXVII.

Presencia de antecedente de riesgo de infección por el VHB en cónyuges.

Ant. fam.: cónyuge		
	n	%
Si	47	1
No	4403	99
Total	4450	

Tabla XXIX.

Presencia de antecedente de riesgo de infección por el VHB en otros familiares.

Ant. fam.: otros		
	n	%
Si	21	0.5
No	4429	99.5
Total	4450	

**Tabla XXXIV.**  
Seguimiento de la pauta de inmunoprofilaxis.

Número dosis	n	%
1 dosis	59	100
2 dosis	56	95
3 dosis	51	86

**Tabla XXXVII.**  
Marcadores serológicos del VHB a los 3 meses de edad (n=45).

Marcadores VHB	(+) n %		(-) n %	
	n	%	n	%
Ag HBs	0	0	45	100
Ac HBs	40	89	5	11
Ac HBc	40	89	5	11
Ac HBc IgM	0	0	45	100
Ag HBe	0	0	45	100
Ac HBe	39	87	6	13

**Tabla XXXVIII.**  
Marcadores serológicos del VHB a los 12 meses de vida (n=33).

Marcadores VHB	(+) n %		(-) n %	
	n	%	n	%
Ag HBs	0	0	33	100
Ac h3s	33	100	0	0
Ac HBc	18	54.5	15	45.5
Ac HBc IgM	0	0	33	100
Ag HBe	0	0	33	100
Ac HBe	16	48.5	17	51.5



Tabla XXXIX.

Marcadores serológicos del VHB a los 18 meses de vida (n=13).

Marcadores VHB	(+) (n, %)		(-) (n, %)	
	n	%	n	%
Ag HBs	0	0	13	100
Ac HBs	13	100	0	0
Ac HBc	0	0	13	100
Ac HBc IgM	0	0	13	100
Ag HBe	0	0	13	100
Ac HBe	0	0	13	100

Tabla XL.

Estudio comparativo de marcadores del VHB en madre y recién nacido (cordón y talón) (n=15).

Marcadores VHB	Madre		Cordón		Talón	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Ag HBs n	15	0	6	9	1	14
%	(100)	(0)	(40)	(60)	(7)	(93)
Ac HBc n	15	0	14	1	14	1
%	(100)	(0)	(93)	(7)	(93)	(7)
Ac HBe n	14	1	14	1	11	4
%	(93)	(7)	(93)	(7)	(73)	(27)

Tabla XLII.

Estudio comparativo de marcadores del VHB en recién nacido y a los 3 meses (n=45).

Marcadores VHB		R.N.		3 meses	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Ag HBs	n	3	42	0	45
	%	(6.6)	(93.3)	(0)	(100)
Ac HBc	n	44	1	40	5
	%	(97)	(3)	(89)	(11)
Ac HBe	n	35	10	39	6
	%	(78)	(22)	(87)	(13)

Tabla XLIII.

Estudio comparativo de marcadores del VHB a los 3 y 12 meses de vida (n=33).

Marcadores VHB		3 meses		12 meses	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Ag HBs	n	0	33	0	33
	%	(0)	(100)	(0)	(100)
Ac HBc	n	30	3	18	15
	%	(91)	(9)	(54.5)	(45.5)
Ac HBe	n	29	4	16	17
	%	(88)	(12)	(48.5)	(51.5)

Tabla XLIV.

Estudio comparativo de marcadores del VHB a los 12 y 18 meses de vida (n=13).

Marcadores VHB		12 meses		18 meses	
		(+)	(-)	(+)	(-)
Ag HBs	n	0	13	0	13
	%	(0)	(100)	(0)	(100)
Ac HBc	n	7	6	0	13
	%	(54)	(46)	(0)	(100)
Ac HBe	n	6	7	0	13
	%	(46)	(54)	(0)	(100)

Tabla XLV.

Tiempo de lactancia materna en hijos de portadora(n=45).

Lactancia materna	n	%
No	13	28.9
. 1 mes	15	33.3
1-3 meses	8	17.8
> 3 meses	9	20
Total	45	100

DISCUSSION

La importancia de la infección por el virus de la hepatitis B viene dada por su elevada prevalencia, sus características epidemiológicas y por el hecho de existir formas crónicas de la enfermedad, que en último caso pueden dar lugar a un hepatocarcinoma. Desde la primera descripción del antígeno "Australia" a finales de los años 60 se ha avanzado mucho en el conocimiento microbiológico, clínico y epidemiológico de la enfermedad. Actualmente se conoce la estructura completa del virus y todo el sistema de antígenos-anticuerpos que se producen durante la infección. De la misma forma se han realizado extensos trabajos con el fin de conocer las fuentes de infección, los mecanismos de transmisión y los grupos en los que es más frecuente la presencia de infección actual o pasada.

La fuente de infección del virus la constituyen aquellas personas que presentan una infección aguda o crónica por el virus B; y la transmisión se produce por el contacto con estos pacientes. Un hecho a tener en cuenta es que la contagiosidad de estas personas está en relación con su capacidad de producir viriones completos, de modo que las personas con una actividad replicativa intensa poseen una capacidad de contagiar mucho mayor que los portadores con escasa replicación.

Los mecanismos de transmisión de la infección son varios, entre ellos destacan la transmisión percutánea o parenteral por el contacto con sangre o hemoderivados infectados, la transmisión por contacto íntimo o sexual y la transmisión vertical o materno-filial. Estas formas de transmisión se relacionan con los grupos de riesgo de infección.

En cuanto a la epidemiología, el VHB está presente en todo el mundo, aunque se sabe que por una serie de condicionantes ambientales y socioeconómicos, la frecuencia de infección es muy variable en función de las áreas geográficas estudiadas. Por esta razón se distinguen tres tipos de zonas con distinta prevalencia. Las zonas de alta endemia, como Sudeste de Asia, Africa Subsahariana, y Pacífico Occidental, en donde prácticamente la totalidad de la población ha estado en contacto con el virus y el índice de portadores oscila entre el 5-20%, en estos países los mecanismos de transmisión fundamentales son la transmisión maternofilial y la transmisión horizontal en

## Discusión

los primeros años de vida. Los países de baja endemia, que incluyen los de mayor desarrollo socioeconómico, como Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental; la tasa de portadores es del 0.5%, y tan sólo el 10% de la población tienen evidencias serológicas de infección; en estos países los sujetos infectados en general pertenecen a los llamados colectivos de riesgo, entre los que se encuentran personal sanitario, homosexuales, adictos a drogas parenterales, politransfundidos, internos o trabajadores de instituciones cerradas, etc. La transmisión en estas zonas se produce fundamentalmente por vía sexual o parenteral. Por último, las zonas de media endemia con un índice de portadores del 1-5% y que en general corresponden al Area Mediterránea; los mecanismos de transmisión en estas zonas incluyen todos los anteriormente citados: transmisión vertical, familiar, percutánea y sexual.

Desde 1982, en que se produjo la primera vacuna derivada del plasma, es posible prevenir la infección por el virus B. En 1986 se comenzó a utilizar la vacuna producida por técnicas de ingeniería genética, que ofrece una serie de ventajas con respecto a la plasmática entre las que destacan su bajo costo económico y la posibilidad de producción a gran escala. Durante los últimos años, los estudios se han centrado en conocer la epidemiología en las distintas áreas geográficas y en los grupos de riesgo para establecer una pautas de inmunización en función de estas características epidemiológicas. La importancia de la inmunización es tal, que uno de los objetivos de la OMS es la erradicación de la enfermedad para el año 2000 (285).

## MUJERES GESTANTES.

El conocimiento del sistema de antígenos del VHB y de los anticuerpos que produce el organismo como respuesta, así como el desarrollo de técnicas para detectarlos, ha permitido establecer una serie de patrones serológicos que se corresponden con los patrones clínicos y evolutivos de la enfermedad. La infección aguda puede manifestarse como una hepatitis aguda o bien cursar de forma totalmente asintomática, lo que ocurre en la mayoría de los casos. De los pacientes adultos que han tenido una infección por el VHB un 6-10 % van a permanecer como

portadores crónicos del virus, con un elevado riesgo de presentar una hepatitis crónica y desarrollar un hepatocarcinoma. Cuando la infección por el VHB se produce en el primer año de vida el 90% de los niños infectados van a permanecer como portadores del virus.

En los países de endemia media, como España, la transmisión del VHB se produce por distintos mecanismos, por una parte los llamados grupos de riesgo tienen una prevalencia del virus elevada, y por otra parte, los trabajos realizados hasta la fecha en gestantes y en familiares de portadores crónicos indican que la transmisión vertical es responsable de un gran número de infecciones. Es muy interesante conocer el estado clínico y serológico de las portadoras del VHB, así como la presencia de antecedentes personales y/o familiares, para saber si pertenecen o no a alguno de los grupos de riesgo y las posibles formas de transmisión.

#### Prevalencia del Ag HBs.

Considerando la baja tasa de partos extrahospitalarios existentes en nuestro medio y que la asistencia obstétrica en el momento del parto, a la población objeto de estudio, ha sido exclusivamente realizada por el Hospital Universitario de Granada, podemos considerar que la prevalencia del Ag HBs en nuestro estudio (1.53%) es la realmente existente en las mujeres gestantes de la citada zona de la provincia de Granada. Nuestros datos son similares a los obtenidos en Madrid, Barcelona y Sevilla, con prevalencias entre el 1.3% y el 1.8%; esta prevalencia es menor en el Norte de España y Palma de Mallorca, donde el Ag HBs está presente con una frecuencia igual o menor al 1% (205,206,209, 216,286,287). En la provincia de Madrid la presencia de marcadores serológicos del HBs en gestantes es del 14.6%, correspondiendo el 1.8% al Ag HBs (286), cifra muy similar a la encontrada en nuestro estudio. Nogales MC y col. (209) determinan el Ag HBs en embarazadas de Sevilla, obteniendo positividad en el 1.3%. Fos E. y col. (205), en un estudio realizado en Barcelona en 1987, estudian una población de 3218 gestantes de raza blanca y 434 de raza gitana, obteniendo las siguientes prevalencias: el 1.6% de las gestantes de raza blanca eran portadoras, y el 8.2% de gestantes de raza gitana, con diferencias significativas.

#### Discusión

De nuestras portadoras el 8.8 % eran de raza gitana. García LM y col. en Pontevedra (217), estudian una población de 535 mujeres gestantes obtienen una prevalencia de Ag HBs del 0.75%; en esta zona los donantes voluntarios tienen el Ag HBs (+) en un 1%. González L y col. en Palma de Mallorca (206) hacen un estudio prospectivo de detección de 8574 gestantes, obteniendo positividad en 85, lo que representa el 1%. Cilla G y col. en San Sebastian(287) estudian 5409 puérperas, encontrando el Ag HBs(+) en 43, es decir el 0.79% son portadoras.

Es decir, nuestra prevalencia se corresponde con los datos obtenidos por otros autores para España, que oscilan entre el 0.8 y el 2% para la población general, y que corresponden a una zona de epidemia media. Vamos a referirnos a continuación a algunos estudios de prevalencia realizados en distintas zonas geográficas y en distintas poblaciones. Además de los trabajos en gestantes, se han realizado otros en mujeres en edad fértil, así Monge y col. (214) en Madrid capital estudian 700 mujeres, siendo 21 portadoras (3.03±1.23). De estas 21 portadoras 10 presentaban el Ag HBs como único marcador, y en las otras 11 se asociaba al Ac HBc. Esta elevada prevalencia puede deberse a que la población en que se ha realizado no corresponde a población general, ya que está realizada en mujeres que acuden a Centros de Promoción de Salud, y por tanto puede estar sesgada. De Juanes JR y col.(288) en Madrid (1989) estudia el Ag HBs en una serie de colectivos de mujeres obteniendo los siguientes resultados de prevalencia: 1% de estudiantes y médicos residentes, 0.5% de sanitarias hospitalarias, 1.2% de sanitarias extrahospitalarias, 1.6% en no sanitarias extrahospitalarias, 3.5% en parejas de drogadictos, 7.5% en prostitutas y 9.8% en adictas a drogas por vía parenteral. Los estudios más amplios en lo que a presencia de marcadores serológicos del VHB, son los realizados en la población de donantes de sangre. En un estudio realizado en 1983 por Sánchez Quijano en Sevilla (289) la prevalencia obtenida es del 0.82% al 1.3%, correspondiendo el 1.3% a los donantes que acuden por primera vez, por lo que parece que esta es la que se acerca más a la población general, y que como hemos visto anteriormente es la observada en gestantes de la misma zona. Hay que tener en cuenta que los donantes de sangre son una población seleccionada por su altruismo y ausencia de antecedentes de hepatitis, circunstancias que pueden determinar el



hallazgo de índices de prevalencia ligeramente inferiores a los que cabría esperar en una población normal (290).

Aunque los resultados en población general son muy variables, la prevalencia corresponde a una zona de endemia media. El índice de portadores y la presencia de marcadores del VHB aumenta significativamente cuando se estudian los llamados colectivos de riesgo. Como en otros países, los trabajos referidos a grupos de riesgo muestran prevalencias mucho más elevadas. Así, Arístegui y col. en 1989 (191), encuentran una frecuencia de marcadores del VHB del 46.9%, correspondiendo el 10.6% al Ag HBs (+) en un colectivo de deficientes mentales recluidos en instituciones cerradas en la provincia de Vizcaya. García Bengoechea y col. en 1989 (189) en un estudio realizado en deficientes mentales (n=620), encuentran que el 28.7% tiene algún marcador positivo y el 5.8% son portadores, de estos el 48% tenían un síndrome de Down. Jove Balaña y col. (188) estudian 171 pacientes institucionalizados por déficits mentales, demostraron que el 23.9% tienen el Ag HBs (+), siendo más frecuente en los varones que en las mujeres, hecho que ocurre también en la población general. Ares y col. (190) en Cádiz, obtienen una prevalencia del Ag HBs del 3.15% entre el personal laboral de un hospital psiquiátrico. Otro grupo de riesgo, lo constituyen los adictos a drogas por vía parenteral; en Madrid, Elorza MD y col. (291) estudian un grupo de 114 mujeres ADVP, la prevalencia del Ag HBs fué del 7%.

Los datos de prevalencia de nuestra zona están muy por encima de los publicados para otros países del mundo occidental (10), donde la prevalencia de portadores es del 0.2-0.5%, y por debajo de las tasas existentes en países orientales y en vías de desarrollo (10), con un índice de portadores del 8-20%. Woo y col. en Londres (95) obtienen una prevalencia del 0.4%. En Francia (292) en un estudio de 1763 gestantes demuestran un índice de portadoras del 0.79%, en este país la frecuencia del Ag HBs en donantes es del 0.6% (77). Al igual que ocurre en España, la prevalencia varía en función de la zona geográfica estudiada, así en otro estudio realizado en Francia la prevalencia de portadoras es del 1.81% (221). En Alemania se estudian 8918 gestantes, con una prevalencia de Ag HBs del 1.2%. También en Alemania, pero en donantes de sangre, el índice de portadores es el 0.5-0.8% (74), con una

## Discusión

frecuencia de marcadores del 8% en los donantes voluntarios de sangre, mientras que en los donantes retribuidos el índice de portadores es del 2%, y de marcadores del 16-18%, probablemente esto se debe al bajo NSE. En mujeres gestantes danesas la prevalencia del Ag HBs es del 1.2%. En Grecia, en una población de donantes de sangre, el índice de portadores es del 3.31% (293), este país incluido en el área mediterránea muestra una prevalencia mucho mayor que el resto de Europa y más del doble de nuestra prevalencia. En USA, la frecuencia de Ag HBs(+) en la población general oscila entre 0.1 y el 0.3% (224) y, en un estudio realizado en 14.488 personas, encuentran una frecuencia de marcadores del 4.8%, siendo del 3.2% en sujetos de raza blanca y del 13.7% en raza negra (223,294). En Japón, en un estudio realizado en 5993 mujeres gestantes, el porcentaje de mujeres con Ag HBs (+) fué del 2.3% (296). Hay que tener en cuenta que este país tiene un nivel socioeconómico más elevado que otros países asiáticos, que pudiera influir en la frecuencia de portadores. En Taiwan en un estudio que incluía 17570 mujeres el índice de portadoras fué del 14.6% (134); en Hong-Kong se estudian 9072 mujeres, con un porcentaje de portadoras del 7.4% (108).

La prevalencia encontrada en nuestro estudio corresponde a una endemia media, con un porcentaje de portadores del 1-7%, propia de los países mediterráneos, donde según la bibliografía consultada el mecanismo de transmisión sería mixto, es decir, participaría la transmisión horizontal y la transmisión vertical, siendo frecuente la infección en el lactante y en el niño (59). La prevalencia de portadores crónicos en la población general de la zona estudiada probablemente esté por encima de la encontrada en gestantes, ya que el índice de portadores es mayor en varones que en mujeres (69). Según algunos autores las mujeres tienen una mayor capacidad de inmunorrespuesta ante la infección por VHB, eliminando más fácilmente el virus que los varones, y por tanto hay menos portadoras. Por otra parte, hay una serie de factores de riesgo de infección por VHB que son más frecuentes en varones (69).

## Historia personal.

## Edad.

Al estudiar la edad, observamos como el mayor porcentaje de mujeres se encuentra en los grupos de edad de 20 a 34 años, lo que corresponde a la época de mayor fertilidad. No parece existir relación entre la edad y la presencia del Ag HBs, ya que no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de portadoras y no portadoras. En el estudio realizado por De Juanes y col.(288) en población femenina de Madrid, encuentra diferencias significativas entre menores y mayores de 36 años, siendo la prevalencia de portadores del VHB en estas últimas mayor; hay que tener en cuenta que este colectivo de mujeres está relacionado con el medio sanitario, pudiendo influir el tiempo trabajado en este ambiente. En los trabajos realizados en instituciones cerradas, como en el realizado por Jove Balaña y col.(188), se observa una mayor frecuencia de portadores del Ag HBs en pacientes más jóvenes y con menos tiempo de institucionalización. En general, en estos últimos colectivos el índice de portadores disminuye cuando aumenta la edad, debido probablemente a que con el tiempo se va eliminando el virus. Por esta razón, aunque la tasa de portadores es menor, la evidencia de marcadores serológicos es mayor.

## Lugar de procedencia.

Igualmente, cuando se estudia de forma global la zona geográfica de la que proceden las mujeres no hay diferencias significativas entre portadoras y no portadoras del VHB. Sin embargo, si se comparan las mujeres procedentes de la Costa, frente a las del resto de la provincia sí hay diferencias estadísticamente significativas, existiendo asociación positiva entre el hecho de ser portadora y residir en zona costera. Sería interesante analizar los factores que puedan contribuir a este hecho. En un estudio realizado en USA observan diferencias significativas en cuanto a prevalencia de marcadores del VHB entre 4 zonas geográficas distintas (294), asimismo estos autores obtienen una mayor frecuencia de marcadores en ciudades de más de 250.000 habitantes, hecho que no se observa en nuestro estudio.

## Discusión

### Nivel socio-económico.

En los países donde la prevalencia del VHB es elevada, se piensa que existen una serie de factores determinantes de la respuesta inmunológica al virus, entre los que destacan: predisposición genética o racial, estado de salud en general, higiene y nutrición (89). La prevalencia de portadores del virus presenta una distribución geográfica particular, que pueda estar en relación con estos factores ambientales ligados al grado de desarrollo higiénico y cultural o a factores genéticos (129). Así, la prevalencia más baja se encuentra en los países de elevado nivel económico como Australia, Canadá, USA, Europa Central, Reino Unido, etc., y más elevada en los países o zonas superpobladas y de más bajo nivel socioeconómico como China, Indonesia, Filipinas, África y algunas zonas de América del Sur(69).

El análisis del NSE pone de manifiesto que el mayor porcentaje de portadoras corresponde al NSE medio no existiendo diferencias significativas entre el NSE medio y bajo y el alto y bajo. Hay que tener en cuenta que la mayoría de nuestras portadoras están incluidas en el NSE medio y bajo. En un estudio de marcadores del VHB por Villate y col.(179) en personal sanitario, en el que toma un grupo control, no observan diferencias significativas en el NSE en personal hospitalario; sin embargo, en el grupo control la prevalencia de marcadores en el bajo nivel socio económico es significativamente mayor que en el conjunto de las clases media y alta. Kumar y col. en USA (224), no demuestran diferencias significativas en el NSE, pero sí observan un NSE más bajo en portadoras del VHB que en no portadoras. MacQuillan en 1989 (294), encuentra que la prevalencia de marcadores del VHB es mayor en el NSE bajo, aunque estos autores sólo establecen dos NSE.

### Antecedentes personales.

En 1985, el CDC (Center for Disease Control)(7,132) estableció una serie de criterios de riesgo para la determinación del Ag HBs en gestantes, con el fin de evaluar la validez de estos criterios en nuestro medio recogimos de la historia obstétrica los antecedentes considerados de riesgo por el CDC. Estos criterios que pueden ser válidos en los países de baja endemia, no lo

son en los de alta y media. Así, en nuestros resultados, sólo un 15.9% del total de gestantes estudiadas presentan antecedentes personales de riesgo de infección por VHB. Si analizamos de forma separada al grupo de portadoras y no portadoras observamos que existen diferencias estadísticamente significativas, es decir, presentan más antecedentes de riesgo las mujeres con Ag HBs (+). Sin embargo, la mayoría de las portadoras (67.6%) no presentan ningún tipo de antecedente, y por tanto no serían detectadas si sólo se realizase el Ag HBs en los grupos de riesgo, como propugnan algunos autores. Posteriormente, cuando estudiemos conjuntamente los antecedentes personales y familiares nos volveremos a referir a este punto, así como a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de estos criterios.

Es importante destacar que en las áreas de baja endemia, como Norteamérica y Europa (179,180), las personas con profesiones de riesgo, especialmente el personal sanitario, tienen mayor evidencia de infección por VHB que la población general; sin embargo, en las áreas altamente endémicas, no parece estar sometido a un mayor riesgo, debido a que la infección se produce en etapas tempranas de la vida. En los trabajos realizados en España la situación es intermedia, no observándose diferencias marcadas en la prevalencia de infección entre población general y el personal hospitalario observado en conjunto. A pesar de ello, los colectivos con frecuente contacto con sangre constituyen un población de riesgo intermedio, y el resto de personal sin contacto con sangre tienen un riesgo bajo no superior al de la población general (155). Sin duda, la población de portadores en los países de media endemia se corresponde en parte con los grupos de riesgo, y con igual o mayor frecuencia con personas que no pertenecen a ninguno de estos grupos en los que la forma de transmisión probablemente sea vertical, así en nuestro estudio el 67.6% de portadoras no tenían ningún antecedente personal de riesgo. La mayor parte de los antecedentes personales de las mujeres estudiadas corresponden a hepatopatía, transfusión y profesión de riesgo. En nuestro estudio sólo existen diferencias significativas entre portadoras y no portadoras cuando el antecedente presente es hepatopatía, existiendo asociación positiva con la presencia del Ag HBs. Fos y col. (205) en su estudio, encuentran

#### Discusión

antecedente de hepatopatía en el 22.8% de portadoras de raza gitana y en el 28.8% de raza blanca. En nuestro estudio el 22% de portadoras presentan este antecedente de riesgo.

La transfusión de sangre ha constituido durante años la forma de infección más común, así como la utilización de material sanitario no desechable, pero actualmente son mecanismos poco frecuentes, debido a la exclusión de donantes Ag HBs positivo y a la utilización de material de inyección de un sólo uso (70). En nuestro estudio el 5.8% de portadoras tienen este antecedente y el 5.6% de no portadoras, es decir, la transfusión no parece influir en el estado de portador de nuestra población.

Uno de los colectivos señalados por algunos autores como de alto riesgo, lo constituye el personal de limpieza hospitalario, así Fernández I y col. encuentran una prevalencia del Ag HBs del 1.45%, superior al encontrado en personal sanitario del mismo hospital 0.77%, y al personal extrahospitalario 0.9% (185). Nosotros no hemos encontrado asociación entre el hecho de ser portadora y realizar o haber realizado alguna de las profesiones consideradas de riesgo de infección por el VHB, quizá debido a la situación intermedia de prevalencia a la que ya nos hemos referido.

Un pequeño porcentaje de casos (0.2%) tienen como factor de riesgo drogadicción; aunque no existen diferencias significativas entre portadoras y no portadoras, debido al pequeño número de casos, el porcentaje de mujeres Ag HBs positivo con este antecedente es del 12.5% mucho mayor que en aquellas con Ag HBs negativo. Sólo el 0.3% del total de mujeres gestantes presentan otros criterios de riesgo de infección por el VHB; de la misma forma que en el caso de la drogadicción el número de casos es muy pequeño y no existen diferencias significativas entre las mujeres Ag HBs negativo y positivo; pero se puede observar como el porcentaje de otros factores de riesgo es mucho mayor en las portadoras del VHB. Es importante destacar que los antecedentes como drogadicción, enfermedades de transmisión sexual, prostitución, etc., son muy difíciles de recoger en una historia clínica, incluso aunque se haga de forma cuidadosa, ya que se refieren a cuestiones

personales que en la mayoría de los casos no son reconocidas por las gestantes por las connotaciones sociales que implican.

Con respecto a los antecedentes de riesgo, en los estudios realizados en USA y algunos países europeos, destacan los distintos grupos étnicos; así, en el estudio realizado por Descos y col en 1987 (221), encuentran que de 73 portadoras el 65.7% son inmigrantes. En este mismo estudio, los antecedentes que presentan el total de portadoras son los siguientes: 12.3% son personal sanitario, 17.8% tienen historia de hepatopatía, el 8.2% han recibido transfusiones. En nuestro estudio el porcentaje de portadoras con antecedente de hepatopatía es del 22% y de transfusión del 5.8%, llama la atención que el porcentaje de mujeres con antecedente de profesión de riesgo es menor en portadoras que en no portadoras.

Para Fos y col. (205) los factores personales de riesgo de infección por VHB que es necesario considerar son: transfusiones, hemodiálisis, adicción a drogas por vía intravenosa, promiscuidad sexual y profesión sanitaria. Llama la atención que en 88 gestantes portadoras (52 de raza blanca y 36 de raza gitana), encuentran un porcentaje de antecedentes personales de riesgo en el 61.5% en mujeres blancas, y en el 13.8% en gitanas. Según nuestros resultados existen un 32.3% de portadoras con antecedentes personales, frente al 15.6% de gestantes no portadoras del VHB que presentaron estos mismos antecedentes; en nuestro grupo de portadoras sólo el 8% son de raza gitana.

#### Antecedentes familiares.

El 4.5 % de la población gestante estudiada tiene antecedentes familiares de riesgo de infección por VHB. La mayor presencia de antecedentes se presenta en padres (3%), siendo inferior en cónyuge y otros familiares como hermanos, abuelos, tíos, etc. Al estudiar estos antecedentes en los dos grupos, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas, así el 20.6% de las portadoras tienen antecedentes familiares de riesgo, frente al 4.2% de no portadoras. De la misma forma que en el caso de los antecedentes personales, sólo una pequeña proporción de mujeres Ag HBS positivo tienen

#### Discusión

antecedentes familiares de riesgo. Al analizar estos antecedentes, según el familiar que lo presenta, vemos que las diferencias estadísticas están en  $\chi^2$  y otros familiares, no existiendo esta asociación, cuando el criterio de riesgo lo presenta el cónyuge. La presencia de estos antecedentes en padres y otros familiares parece hablar a favor de una transmisión vertical o familiar, más que de una transmisión sexual. Fos y col. (205) encuentran que el 71.4% de los familiares de portadoras de raza gitana tienen algún marcador del VHB positivo, frente al 26.5% de familiares de portadoras de raza blanca. El 20.4% de cónyuge e hijos de mujeres gitanas son portadores del VHB, frente al 4.6% en mujeres de raza blanca, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos. Al estudiar los hijos de estas portadoras, el porcentaje de portadores en los niños menores de 2 años es mayor que en los mayores; esto asociado a la ausencia de diferencias significativas en mayores de 2 años, en lo que se refiere a la presencia de algún marcador, sugiere que la transmisión se produce en los dos primeros años de vida, probablemente por transmisión vertical, tanto en mujeres gitanas, como en blancas. Nogales MC y col. (209) estudian un grupo de familiares de portadoras del VHB, el 36% de los cónyuges presentan algún marcador positivo, el 88% de sus madres y el 18% de sus hijos. Este estudio llama la atención sobre la posibilidad de transmisión vertical-familiar en tres generaciones.

#### Antecedentes personales y/o familiares.

Más de la mitad de las mujeres portadoras del VHB no tienen ningún antecedente de riesgo de infección por VHB, ni personal ni familiar, es decir, estas mujeres no se detectarían si no se hubiera hecho el screening rutinario a todas las gestantes. La importancia de este hecho radica en que no se hubiera podido aplicar la inmunoprofilaxis al 57.3% de los niños de riesgo. La baja sensibilidad, 42.6% en nuestro estudio, de los criterios de riesgo recomendados por la ACIP se corresponde con la obtenida por otros autores, así García Vila y col. (217) en Pontevedra obtienen una sensibilidad del 25% con un valor predictivo del 5%; Kumar (224), Malecki (225), Jonas (226) y MacQuillan (223) al aplicar estos criterios en sus trabajos encuentran sensibilidades del 45%, 38%, 53% y 60% respectivamente. MacQuillan (223) demuestra una especificidad y valor predictivo positivo de 71 y 19%



entre las mujeres que no son de raza blanca, y del 75 y 11% en las blancas, nosotros detectamos una especificidad del 80.94%, y un valor predictivo positivo del 3.35%. Según nuestro estudio, los criterios del CDC no son capaces de reducir de forma aceptable la transmisión perinatal del VHB, a pesar de que la prevalencia corresponde a una zona de endemia media. De igual manera, MacQuillan y col. concluyen que para prevenir la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B en su población obstétrica es obligado realizar determinaciones de los marcadores víricos a todas las mujeres gestantes. Nuestros resultados están completamente de acuerdo con estos hallazgos, de forma que la transmisión vertical en nuestro medio sólo podría evitarse con el screening rutinario del Ag HBs en todas las gestantes.

#### MARCADORES SEROLOGICOS EN GESTANTES PORTADORAS DEL VHB.

El papel del portador crónico es básico en la epidemiología de la enfermedad. Un portador se define como una persona con Ag HBs positivo en dos ocasiones separadas por un tiempo mínimo de 6 meses. Aunque el grado de infectividad se relaciona con la presencia del Ag HBe y del DNA viral, cualquier persona Ag HBs positivo es potencialmente infecciosa. La posibilidad de desarrollar el estado de portador está en función inversa de la edad (132).

Del total de mujeres con Ag HBs positivo el 95.5% presentan un patrón serológico correspondiente a portador del VHB, con presencia de Ac HBc en el 100% de los casos; el Ac HBe está presente en la mayor parte de ellas. Aunque posteriormente vamos a referirnos a este punto, es importante destacar que el riesgo de infección en el recién nacido es mayor si la madre tiene Ac HBe positivo, que en aquellos casos en que el Ag HBe y el Ac HBe no están presentes (84). El 4.5% de las mujeres presentan marcadores serológicos de alta infectividad: Ag HBe (+), esto corresponde a tres casos. Uno de estos casos fué una hepatitis aguda durante el tercer trimestre de la gestación, con clínica en la fecha del parto; esta paciente además del Ag HBe, era Ac HBc IgM (+). El segundo caso fué una gestante con antecedente de drogadicción y que presentaba una hepatitis crónica activa. El tercer

#### Discusión

caso corresponde a una paciente sin clínica de hepatopatía, con ligera elevación de transaminasas y en la que no se ha establecido el diagnóstico definitivo, ya que no se ha realizado biopsia hepática.

Nuestros resultados, en cuanto a la presencia del Ag HBe, no difieren de los encontrados por otros autores, tanto en los estudios hechos en gestantes como en los realizados en otros colectivos; con respecto a la presencia del Ac HBe es difícil hacer comparaciones, ya que la frecuencia de este marcador varía mucho. Así, en el trabajo de Nogales MC y col. en Sevilla (209), el 7% de las portadoras eran Ag HBe positivo, el 82% Ac HBe positivo y el 11% son Ag HBe/Ac HBe negativo. En el estudio realizado por Fos E. y col. (205) el 13.8% de las portadoras de raza gitana tienen el Ag HBe (+), frente al 5.7% de portadoras de raza blanca. González ML y col. (196) encuentran una frecuencia de Ag HBe en sus portadoras del 10.8%. Kumar y col. en USA (224), estudian 4399 mujeres gestantes con una prevalencia de Ag HBs de 5 por 1000, el 17% fueron Ag HBe (+), el 72% Ac HBe (+), el 11% Ag y Ac HBe (-) y el 100% Ac HBc (+). Desco y col. (221) encuentran que un 9.6% de las portadoras tienen Ag HBe, y el 60.3% son Ac HBe (+); al estudiar el DNA viral comprueban que es positivo en 5 de las 7 mujeres Ag HBe (+), y en 2 casos en los que el Ac HBe era (+). El estudio realizado por Ramia y col. en 1987 en Arabia Saudi (42), muestra que el 11% de las portadoras son Ag HBe (+), DNA viral (+) y el 82% son Ac HBe positivo 3 de ellas DNA viral (+), el 6% fueron Ac y Ag HBe (-); la transmisión perinatal del VHB fué del 100% cuando la madre era DNA viral (+), independientemente del estado de Ag HBe/Ac HBe; este estudio demuestra que el mejor predictor de transmisión perinatal es el DNA viral. Sánchez Quijano y col. (204) en su estudio realizado en donantes voluntarios de Sevilla, con un total de 88 portadores del Ag HBs, demuestran una positividad del Ag HBe en el 7% de los portadores, y del Ac HBe en el 59.3%. Jove Balaña y col. (188) en un colectivo de deficientes mentales con un 23.9% de portadores, el 7.3% son Ag HBe(+) y el 39% no presentan Ag HBe, ni Ac HBe. En un estudio de difusión intrafamiliar del VHB realizado por Genesca y col. (75) en Barcelona, en 153 adultos portadores crónicos, el 6.5% presentan Ag HBe(+) y el 2.6% no tienen Ag HBe, ni Ac HBe. Nosotros hemos hallado una frecuencia del Ag HBe del 4.5% y del Ac HBe del 91%, que como se puede observar se corresponde

con los trabajos citados. A pesar de la gran variabilidad, en general el porcentaje de portadores Ag HBe(+) en España está por debajo del 10%, y la gran mayoría tienen AchBe.

El riesgo de infección para el recién nacido depende de los marcadores serológicos del VHB en el momento del parto. En el caso de hepatitis aguda en el tercer trimestre o en aquellos casos en que la gestante presenta Ag HBe en el momento del parto el riesgo de infección para el RN es del 90-95% (77); en nuestro estudio esto hubiera representado 3 casos. Cuando la madre es portadora asintomática del VHB, con presencia de AchBe, el riesgo para el RN es del 20-25% (84,90), es decir, se hubieran infectado entre 8 y 15 niños si no se hubiera realizado inmunoprofilaxis. El 4.5% de las gestantes portadoras no tenían AchBe, en estas mujeres el riesgo para el RN es del 12-15% (220). Al considerar globalmente al grupo de portadoras, y teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se habrían infectado entre 12 y 19 niños, lo que representa del 18.7 al 28.4% del total de hijos de mujeres Ag HBs(+), de los cuales se habrían hecho portadores el 90% (11-17), si no hubieran recibido la pauta de inmunoprofilaxis. De estos niños el 25-40% puede morir por cirrosis o carcinoma hepatocelular (220); el riesgo relativo de carcinoma hepatocelular primario en portadores del VHB es de 200 veces más que en no portadores, Papaevangelou y col. (89) en su estudio de RN hijos de portadora que no recibieron inmunoprofilaxis encuentran una incidencia de infección del 38%, hay que tener en cuenta que ninguna de estas madres fué Ag HBe(+). Para Mollica y col. (295), independientemente del estado serológico materno, el niño que se infecta puede presentar antigenemia transitoria, hacerse portador crónico, desarrollar una hepatitis subclínica, o desarrollar una hepatitis fulminante (92), teniendo en cuenta que esta es más frecuente cuando la madre es Ag HBe negativo, y que aparecen a los tres-seis meses de vida, con tendencia a repetirse en gestaciones posteriores (243); estos estudios sugieren que la dosis infectante y la exposición en edades precoces son los determinantes más importantes del estado de portador (296).

En un trabajo de difusión intrafamiliar del VHB realizado por Genescá y col. (75) en hijos de portadora del VHB, encuentran una prevalencia de infección activa

#### Discusión

seis veces y media superior en los hijos de portadora, que en un grupo control de niños de edad similar; estos resultados sugieren a sus autores que el mecanismo de transmisión podría ser vertical; la tasa de antigenemia en los niños menores de 5 años fué similar a la encontrada en los mayores, esto habla a favor de que la infección se produjo en el ámbito familiar. Por otra parte, las tasas de infección fueron muy similares entre los hijos únicos y los que tenían hermanos, lo que descarta la transmisión horizontal entre hermanos, como un mecanismo importante. El 26% de los hijos de portadora, con algún marcador de infección eran portadores del Ag HBs, porcentaje muy superior al encontrado en la población general (7%); esto sugiere que el contagio se produce en una edad temprana de la vida, favoreciendo el estado de portador. Estos autores asumiendo que la transmisión vertical es la responsable del contagio de los hijos de portadora, calculan que del 15 al 25% de los portadores del Ag HBs se infectan por vía maternofilial. Nosotros hemos encontrado que el porcentaje de portadores por transmisión vertical está entre el 18.7-28.4%, aunque el estudio ha sido realizado a partir del riesgo según los marcadores maternos.

La interacción virus-sistema inmune es el factor esencial que condiciona la patología y la evolución de la infección vírica; se piensa que los portadores asintomáticos del Ag HBs, sin lesión hepática, han creado un mecanismo de tolerancia del antígeno (297), hecho que podría ocurrir en los lactantes que se infectan.

#### RECIEN NACIDOS HIJOS DE PORTADORA DEL VHB.

El VHB no parece producir problemas en las gestaciones del tipo de malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino o abortos, aunque sí parece aumentar el riesgo de prematuridad, especialmente si la madre se infecta en el tercer trimestre (84,298). Con respecto a la prematuridad, Kumar y col.(224) no encuentran diferencias significativas en los nacimientos pretérmino entre portadoras y no portadoras del VHB.

De las 68 madres portadoras del Ag HBs se ha seguido a un total de 60 niños: 2 mujeres abortaron en el primer trimestre de gestación; en ambos casos existían antecedentes personales que justificaban los abortos; una

mujer presentaba insuficiencia renal crónica que precisaba tratamiento en diálisis y la otra abortos de repetición; 2 niños murieron en la etapa neonatal precoz, uno de ellos por gran prematuridad y el otro por una cardiopatía congénita incompatible con la vida; 5 recién nacidos hijos de portadora del VHB no se incluyeron en el protocolo porque el parto se produjo extraclínica. Los 59 recién nacidos restantes han sido incluidos en el protocolo de inmunoprofilaxis. Un niño de los nacidos extraclínica presentó una infección aguda por VHB a los cinco meses de edad. El cuadro clínico cursó sin ictericia y con discreta elevación de transaminasas, la evolución fué favorable, no haciéndose portador del VHB; correspondiendo al patrón de infección subclínica y autolimitada, que es la forma más frecuente en el niño menor de 12 meses de edad (243), que corresponde a la segunda forma de Wong y col.(108). El patrón serológico materno era: Ag HBs (+), Ac HBc (+), Ac HBe (+), y el estudio clínico analítico estaba dentro de la normalidad, es decir, era una portadora crónica asintomática, como la mayoría (96%) de las mujeres portadoras estudiadas.

Torres JM y col.(299) en un estudio de vacunación a RN hijos de portadora consiguen un seguimiento del 75% de los niños que inician la pauta 0-1-6 meses, y del 80% cuando la pauta utilizada era 0-3 meses, dando esta segunda dosis junto a la primera de DTP-Poliomielitis. En la campaña realizada por el Grupo Español para el Estudio de las Hepatitis víricas (152) en 10 grandes hospitales españoles, el 76.9% de los susceptibles aceptaron la vacunación; de estos el 90.4% completaron la pauta. En otra campaña de vacunación realizada en Santander en personal hospitalario, sólo la mitad de los individuos identificados como susceptibles aceptó la vacunación (181), otros estudios muestran un grado de aceptación del 70%; a esto hay que añadir que posteriormente se reduce del 10 al 20% (154), ya que no completan la vacunación o se pierden después sin realizar controles. A este respecto es importante destacar que estos trabajos están realizados en personal hospitalario, donde el nivel de educación sanitaria es mayor que en la población general, teniendo en cuenta además que para ponerse la vacuna no tienen que desplazarse de sus domicilios; hecho que ocurría en todas nuestras portadoras que, además, en su mayor parte residían fuera de Granada. En nuestro estudio, de los

#### Discusión

niños que recibieron la primera dosis de vacuna junto con la inmunoglobulina, el 95% recibieron la segunda dosis al mes de vida y el 86% la tercera dosis a los 6 meses; consideramos que el seguimiento de la pauta de vacunación ha sido satisfactorio.

Podría pensarse por lo anteriormente expuesto, y por nuestros resultados, que a mayor nivel sanitario se pierde el miedo a la infección por VHB, sin embargo hay que tener en cuenta, en primer lugar, que la mayoría de los trabajos que se han hecho en personal sanitario utilizan la vacuna plasmática, existiendo la idea de que pudiera transmitir el VIH y, en segundo lugar que la mayoría de nuestras portadoras no conocían su estado, y el hecho de poder contagiar a su hijo, así como el seguimiento después del parto en la Consulta de Digestivo para catalogarlas, ha contribuido al cumplimiento de la pauta de vacunación en un gran número de casos.

#### Marcadores del VHB en RN.

#### Madre-Cordón-Talón.

El estudio de marcadores del VHB en recién nacido en sangre de cordón es controvertido en la bibliografía, así, en una serie de 52 recién nacidos senegaleses de alto riesgo de infección, en 9 de ellos estaba presente el Ag HBs ó el Ag HBe, pero ninguno tenía Ac HBc IgM (82). Papaevangelou y col. (89) encuentran Ag HBs en el 17% de las muestras de cordón, ninguno de estos niños tenía este marcador a los tres meses de edad. Algunos autores, asocian la presencia del Ag HBs en sangre de cordón con la duración del trabajo del parto(110). En el estudio realizado por Wong y col.(108) demuestran que el 64.7% de las muestras de cordón son positivas para el Ag HBs, pero no encuentran correlación entre la presencia de Ag HBs en sangre de cordón y el desarrollo de estado de portador del Ag HBs en un grupo de niños que no recibieron inmunoprofilaxis. Según nuestros resultados el 40% de las muestras de cordón fueron Ag HBs (+), pero, igual que ocurre en otros trabajos, su presencia no se ha relacionado con infección por VHB en ninguno de los casos (79,80,95), y parece deberse a contaminación con sangre materna en el momento del parto o inmediatamente antes. Sin embargo, el Ac HBc y el Ac HBe estuvieron presentes en sangre de cordón en la mayoría de los casos, probablemente

por transmisión pasiva madre-hijo; en otros trabajos, el Ac Hbc en sangre de cordón se detecta en todos los casos y a títulos similares a los obtenidos en sangre materna (76,89,300).

Cuando comparamos los marcadores serológicos del VHB en sangre de cordón y talón del recién nacido, se observa como el cordón se relaciona más con sangre materna que el talón en lo que se refiere al Ag HBs. En cuanto a los Ac Hbc y Ac HBe la presencia en cordón y talón es similar, correlacionándose con los anticuerpos maternos. El interés de la monitorización de marcadores del VHB en sangre de cordón viene dado porque todavía muchos autores no aceptan la transmisión transplacentaria, basándose en el tiempo que transcurre entre el parto y los signos de infección y la ausencia de Ag HBs al nacimiento. Además no hay evidencia de que la infección produzca abortos o malformaciones y la infección durante el primer trimestre de la gestación con curación antes del parto no se transmite al feto. Cuando una gestante padece una infección viral, la transmisión transplacentaria puede producirse por una infección de la placenta, pasando el virus a la circulación fetal y dañando al feto, un ejemplo es la rubeola que produce una placentitis y necrosis del endotelio de los vasos fetales. Otra posibilidad es la hemorragia materno-fetal, que puede estar presente en un 5-6% de los embarazos (99). Esto último podría ocurrir en la transmisión intraútero del VHB, pero en ningún caso se ha demostrado infección transplacentaria.

En los últimos años algunos trabajos intentan explicar que existe una infección intraútero "modificada", así Alexander y col.(114) proponen que existe una infección persistente y de baja intensidad por el VHB, iniciada in útero y mantenida tras el nacimiento; el Ac Hbc materno suprimiría la expresión antigénica y la replicación vírica en el feto, impidiendo una respuesta inmune fetal frente a los antígenos asociados al VHB, hasta transcurrido algún tiempo del nacimiento, cuando los títulos de anticuerpos maternos han descendido, posteriormente la administración de IGHB mantiene la inhibición de la expresión antigénica y la replicación vírica. El efecto de la vacuna de la hepatitis B sería estimular el desarrollo de la propia respuesta Ac HBs del recién nacido, la cual podría actuar entonces para

#### Discusión

proseguir la modulación de la infección vírica de forma permanente (114).

Existen una serie de criterios para definir la infección de probable origen intrauterino: (1) Ag HBs positivo en cordón y en recién nacido persistiendo posteriormente, (2) Ag HBs negativo en cordón. Ag HBs positivo en el niño un mes después de la IGHB y primera dosis de vacuna, persistiendo posteriormente, (3) Ag HBs negativo en cordón. Niveles de Ac HBs bajos o ausentes al día siguiente de la administración de IGHB, (4) Ac HBe IgM positivo en cordón ó en suero en el tercer día de vida (106, 108). Estos autores no encontraron evidencia de replicación viral en las placentas de portadoras Ag HBs(+), quizá debido a la ausencia de receptores de albúmina en el trofoblasto. Durante el parto, amenaza de aborto o de parto prematuro, debido a las contracciones uterinas podría pasar sangre materna al feto con paso del VHB, causando una infección intrauterina; esta infección puede prevenirse administrando IGHB si el niño nace en la semana siguiente a estos episodios (106,108).

#### Evolución de marcadores.

Generalmente, en aquellos casos en que se aísla Ag HBs en el RN, este desaparece en los primeros días de vida. En nuestro trabajo, 3 RN fueron Ag HBs (+), pero ninguno de ellos presentó otros marcadores de replicación viral, ni alteraciones de bioquímica hepática y la respuesta a la inmunoprofilaxis fué adecuada (82). Consideramos que estos lactantes presentaron una antigenemia transitoria sin posterior evidencia de infección por el VHB, o bien que se haya producido un error de laboratorio. Estos niños se siguieron hasta los 18 meses de vida, teniendo sólo positivo el Ac HBs.

La presencia en el RN, tanto en cordón como en talón, de anticuerpos Ac HBe y Ac HBe es un hecho aceptado, ya que se adquieren de forma pasiva a través de la placenta (76,108,227). En los RN de nuestro estudio estos anticuerpos estaban presentes en porcentajes similares a los maternos. El Ac HBe no estaba presente en sangre del recién nacido cuando la madre era Ac HBe(-). El Ac HBe aunque se aísla en gran número de casos, está presente en menor porcentaje que el Ac HBe, posiblemente



debido a que los títulos del Ac HBe sean mejores y no pueden detectarse con las técnicas habituales.

Es importante destacar que a los 3 meses de vida pueden estar presentes los anticuerpos pasivos maternos, anticuerpos producidos por el lactante como respuesta a la vacuna, y además puede haber anticuerpos procedentes de la inmunoglobulina específica puesta en el primer día de vida (258,301). La inmunoglobulina específica contiene elevados niveles de Ac HBs (título de hemaglutinación pasiva de 1:150.000 a 1:204.000) y, aunque la inmunoglobulina se selecciona y prepara por sus elevados títulos de Ac HBs, también contiene Ac HBe (114) y posiblemente Ac HBe. En nuestro estudio el porcentaje de niños con Ac HBe (+) fue mayor a los tres meses de vida que en el RN, estos niños no presentaban evidencia de infección por VHB en ningún momento, por lo que creemos que estos anticuerpos proceden de la inmunoglobulina y de la madre. Además observamos que cuando la madre no tenía Ac HBe en el recién nacido no se detectaba, pero en alguno de estos casos estaba presente a los 3 meses de vida. Los anticuerpos maternos presentes en el recién nacido y los transferidos por administración de IGHB en el primer día de vida, no interfieren con la inmunización activa (132).

Ninguno de los niños estudiados a los 3 meses de edad presentaba marcadores indicativos de infección por VHB. El Ac HBs estaba presente en 89% de los casos y puede proceder de la respuesta inmunológica del niño a la vacuna (a los 3 meses de edad se han administrado 2 dosis) y en menor medida de la inmunoglobulina.

Los marcadores Ag HBs y Ac HBs deben realizarse entre los 12 y 15 meses de vida, para comprobar si el lactante se ha infectado o si ha respondido a la vacuna; la presencia del Ac HBe materno puede persistir más de 12 meses y podría hacer pensar en una posible infección; por esta razón no se recomienda hacerlo como control postvacunal (132,220). Para algunos autores la presencia de Ac HBe y Ac HBe al año de vida indica que se ha producido una infección "modificada" por la inmunoprofilaxis, es decir una infección subclínica (86). Sin embargo, otros autores (149) consideran que los Ac HBe maternos pueden detectarse en el niño a los 15 meses de edad (301). A los 12 meses de vida el 54.5% y el 48.5% de

#### Discusión

los niños estudiados presentan Ac HBc y Ac HBe, la presencia de estos anticuerpos creemos se debe a los anticuerpos maternos todavía presentes, ya que ningún niño tiene marcadores de replicación viral ni de infección. Con respecto al mantenimiento de estos anticuerpos pensamos que ocurre como en el caso de los anticuerpos del SIDA que se consideran maternos hasta los 15 meses de edad (302). Llama la atención el hecho de que no es frecuente encontrar este dato en la literatura; este ha sido uno de los motivos del seguimiento hasta los 18 meses para comprobar la ausencia de infección en estos niños.

La lactancia materna, representa teóricamente una fuente de infección, ya que se ha aislado Ag HBs, pero su supresión no reduce significativamente el número de contaminaciones en los niños no vacunados (117,89). Hay estudios realizados en recién nacidos hijos de portadora que recibieron lactancia materna o lactancia artificial, no existiendo diferencias en las tasas de infección entre ambos grupos. Por otra parte, otros autores piensan que la lactancia materna puede ser responsable de un pequeño número de fracasos de la inmunoprofilaxis (84). En nuestro estudio no parece existir relación entre la lactancia materna y la presencia de anticuerpos Ac HBc y Ac HBe a los 12 meses de vida, por lo que pensamos que son transplacentarios.

El Ac HBs, producido por el propio niño como respuesta a la pauta completa de vacunación, se detecta en el 100% de los casos. Estas cifras se corresponden con las publicadas por otros autores, que describen la seroconversión en el 95-100% de los casos (172,303).

La inmunoprofilaxis combinada se ha mostrado muy eficaz para prevenir el estado de portador del VHB en los RN hijos de portadora del VHB, así se ha conseguido una eficacia protectora del 85-95% (258). Un hecho importante que hay que destacar es que en algunos estudios (121) el 5-10% de los niños que reciben la pauta de inmunoprofilaxis se hacen portadores del VHB, o no responden a la vacuna (títulos de Ac HBs inferiores a 10 mU/ml), estos autores proponen tres posibilidades: en primer lugar, que el niño se infecte intraútero creando tolerancia inmunológica a los antígenos del VHB, por lo que la vacuna no sería eficaz; otra posibilidad es que la IGHB protege al niño de la viremia, pero los leucocitos, hepatocitos y otras

#### Discusión

células estarían ya infectadas, reactivándose posteriormente; y la tercera posibilidad es que el niño sea genéticamente un bajo respondedor a los epitopes de la vacuna (121, 304). Lee S-D (98) sugieren que la presencia de DNA viral en suero de madres portadoras puede predecir la eficacia de la inmunización para prevenir la transmisión maternofilial del VHB. Además de los no respondedores, hay un grupo de vacunados que se consideran bajos respondedores, con títulos después de las 3 dosis de vacuna entre 10-100 mU/ml. Nosotros no hemos observado ningún no respondedor, pero quizá en estos casos y en los bajos respondedores habría que plantearse poner una nueva dosis de vacuna. Algunos autores consideran que aquellas personas que no responden a la vacuna, lo harían a vacunas con proteínas S y PreS (261).

En cuanto a los efectos secundarios, Zajac y col.(251) utilizando vacuna recombinante observan que después de la primera dosis el 3% tienen eritema en el lugar de la inyección, el 18% algún efecto sistémico, con la segunda y tercera dosis estas molestias disminuyen al 15 y 8% respectivamente. Elorza y col.(291) en RN hijos de ADVP no observaron complicaciones generales ni locales, salvo febrícula en el 15% de los niños. En deficientes mentales (191) el 84% no presenta ningún efecto secundario, el 6.7% reacción local y el 4.7% síntomas generales. En un amplio estudio realizado por Andre y col. (247) en el que vacunan a niños y adultos, observan que la frecuencia de efectos secundarios es mucho menor en niños que en adultos. En nuestro estudio, la vacuna se administró indistintamente en deltoides o en parte anterior de muslo; en los estudios realizados se ha comprobado que la respuesta a la vacunación es mejor cuando esta se administra en deltoides que en glúteos, estas diferencias se atribuyen a la distinta capacidad de absorción del material antigénico en relación a la cantidad de grasa del lugar inyectado. Así, en un programa de vacunación realizado en personal hospitalario por Serra y col.(305) se comprueba como el 80% de los vacunados en deltoides producen Ac HBs, frente al 62% cuando la vacuna se administra en región glútea.

## Discusión

### Análisis cuantitativo de los títulos de Ac HBs.

En nuestro estudio a los 3 meses de vida los títulos medios fueron de 254.2 mU/ml, a los 12 meses 839.25 y a los 18 meses 124.55, con la pauta: 0.5 ml de IGHB y 10 ug de vacuna al nacimiento, y 10 ug al mes y 6 meses de vida.

Fos E. y col. (245) analizan los resultados obtenidos en recién nacidos vacunados con vacuna plasmática y con vacuna recombinante, sus resultados muestran que a los 3 meses de la vacunación el 96% de los que recibieron vacuna plasmática tenían títulos de Ac HBs superiores a 10mU/ml y el 94% de los que recibieron vacuna recombinante; a los 6 y 12 meses la tasa de seroconversión en los que habían recibido vacuna plasmática era del 88% y del 91% en los que habían recibido vacuna recombinante. El título medio de Ac HBs fué ligeramente superior en los niños que recibieron vacuna recombinante. No apreciaron diferencias en el sexo, ni en las tasas de seroconversión, ni en los títulos medios de Ac HBs. Tejedor JC y col. (286) estudiar los títulos de Ac HBs de neonatos incluidos en un programa de vacunación; estos autores utilizan la siguiente pauta de inmunoprofilaxis: 0.5 ml. de IGHB y 20 ug de vacuna al nacimiento, y 20 ug de vacuna al mes y 6 meses. Los títulos que obtienen son los siguientes: 132.88 UI/L a los 6 meses de edad y 222.60 UI/L a los 8 meses de edad.

En el trabajo realizado por Elorza MD y col. en Madrid (291) en RN vacunados hijos de ADVF, obtienen los siguientes títulos de Ac HBs: 109±236 UI/L al mes, 79±164 UI/L a los 3 meses y 2296±3292 UI/L a los 8 meses. A los 8 meses el 85% tenían títulos mayores de 100 UI/L y el 55% mayores de 1000 UI/L. Omeñaca y col. en 1984 (306), utilizando 20 ug de vacuna recombinante, obtienen los siguientes resultados: el 91% tenían Ac HBs tras la primera dosis con títulos superiores a 20 UI/ml, el 97.5% tras la segunda dosis con niveles de 40 UI/ml y el 100% tras la tercera dosis con niveles de 2000 UI/ml.

Zajac y col. (251) con vacuna recombinante, comprueban que los niños (1-12 años de edad) desarrollan anticuerpos más rápidamente que los adultos, incluso utilizando dosis más bajas de vacuna; estos autores encuentran que los niveles más elevados de anticuerpos lo

#### Discusión

obtienen con 5ug de vacuna. Con esta dosis, a los 3 meses de la primera dosis, el 100% de los niños tienen títulos mayores de 10 mU/ml, el 30% entre 10-99 mU/ml, el 60% 100-999 mU/ml y el 10% tienen títulos mayores de 1000 mU/ml. A los 8 meses el 100% de los niños tienen títulos mayores de 100 mU/ml, de estos el 93% son mayores de 1000 mU/ml. En el estudio de Jilg y col.(268) observan que a los 4 años de la vacunación el 34% de los niños tenían títulos de Ac HBs menores de 10 UI/l; ninguno de los niños que tuvieron valores iniciales entre 10 y 100 UI/l tenían títulos protectores a los 4 años. Aristegui y col. en 1989 (191) en un colectivo de personal e internos de instituciones cerradas para deficientes mentales, realizan Ac HBs a los 3 meses de la última dosis de vacuna presentando seroconversión el 86% de cuidadores y el 63% de deficientes mentales. Las tasas medias de Ac HBs fueron de 472 mU/ml, el 40% con títulos entre 10-100 mU/ml, el 46% entre 100-1000 mU/ml y el 14% mayor de 1000 mU/ml.

Los títulos de Ac HBs van disminuyendo en los dos primeros años, estabilizándose en niveles entre 10 y 100 mU/ml (267). Estos autores comprueban que el 20% de los niños vacunados en el primer año de vida pierden el nivel protector de anticuerpos frente al 2% de los vacunados a partir del año de edad. Delage y col.(149) realizan determinaciones a los 12, 15, 24 y 36 meses de vida, observan que el porcentaje de niños protegidos disminuye, así, el 95% tiene títulos protectores a los 12 meses, el 94% a los 15 meses, el 89% a los 24 meses y el 82% a los 36 meses. Yeoh y col. (258), hacen dos grupos, en uno utilizan vacuna recombinante y en el otro plasmática, y obtienen los siguientes títulos: a los 3 meses (n=175) 60-79 mU/ml, a los 6 meses (n=69) 77-124 mU/ml y a los 9 meses (n=11) 241-942 mU/ml, sin diferencias entre los dos grupos.

Aunque no está demostrado que la desaparición de Ac HBs en las personas vacunadas indique falta de protección frente al VHB, algunos autores se plantean la posibilidad de revacunar precozmente a los hijos de madre portadora. La persistencia del Ac HBs depende de los niveles máximos alcanzados 1 mes después de la tercera dosis de vacuna. En general, cuando los vacunados tienen una respuesta inicial superior a 1500 mu/ml mantienen niveles de Ac HBs mayores de 10 UI/ml durante al menos tres años. Sin embargo, estos

## Discusión

niveles son menores de 10mU/ml, incluso indetectables, si los títulos iniciales fueron menores de 100 mU/ml. A pesar de estos niveles algunos autores han comprobado que existe protección durante más tiempo, y que en los casos en que se produce infección en estos sujetos vacunados, suele ser subclínica y de evolución favorable (250,307). En nuestro estudio, el 86 % de los niños tienen títulos superiores a 100 mU/ml. Los resultados que se obtienen con la vacuna recombinante son similares a los obtenidos con la vacuna plasmática, en lo que se refiere a los títulos alcanzados, y en cuanto a la permanencia en el tiempo de estos anticuerpos (258,270).

La duración de la inmunidad, a pesar de todos estos estudios, no se ha establecido todavía, y aunque las recomendaciones son revacunación a los 5 años, hay que realizar más estudios para clarificar este punto (308). Autores como Jilg y Follet (309,310) aconsejan una dosis de recuerdo a los sujetos vacunados correctamente que a los 3 meses de la última dosis presenten títulos de Ac HBs entre 10-99 mU/ml, aunque la CDC sólo recomienda control postvacunal en los casos en que se prevea una baja respuesta inmunológica. Por otra parte, la respuesta inicial a la inmunización influye en la duración de esta. Factores como la edad, el peso, la inmunocompetencia del huésped, ciertos hábitos y factores genéticos influyen en esta respuesta (308).

Es importante destacar que en los programas de vacunación se utilizan lotes comerciales, que aunque están sometidos a controles exhaustivos durante su producción pueden sufrir alteraciones difíciles de controlar, por el transporte, conservación y pautas de administración. Además, la eficacia de seroconversión no es absolutamente equivalente a eficacia de protección, ni que seroconversiones por debajo del dintel de 10 mU/ml no protejan en algunos casos (308,311). Ya se ha mencionado que los neonatos y niños en general tienen una respuesta muy buena a la inmunoprofilaxis, algunos autores piensan que esto puede deberse a las elevadas dosis administradas en relación al peso del niño (308).

### Estrategia de vacunación a nivel mundial.

Los conocimientos actuales sobre la biología, comportamiento y características del virus B, así como la

existencia de vacunas eficaces hace necesario que cada país, teniendo en cuenta sus recursos económicos y la prevalencia de la infección, establezca su propia estrategia de inmunoprofilaxis. Los avances en la producción de vacunas en los últimos años hacen que la erradicación del virus sea posible. En 1983, la OMS se plantea ya la posibilidad de una inmunización masiva en las zonas de prevalencia alta y media, en el periodo neonatal o en la primera infancia, antes de que se produzca la exposición al virus (69). Uno de los objetivos actuales de esta Organización es la erradicación para el año 2010.

Sherlock (228) al referirse a la prevención de la hepatitis B en el futuro, supone que al disponerse de vacunas baratas, será posible su utilización masiva en niños y recién nacidos sin que sea necesario realizar previamente marcadores, y que la vacuna será combinada con las medidas profilácticas de otras enfermedades como la poliomielitis, rubeola y tosferina. Por otra parte, la vacunación contra la hepatitis B reducirá la frecuencia del cáncer hepatocelular en las zonas de alta incidencia. La estrategia a seguir en las zonas de alta endemia, con un elevado porcentaje de portadores, está clara, y los programas de prevención deben incluir a todos los recién nacidos (229), pero además otras personas de mayor edad que no se hayan infectado en la infancia deben vacunarse.

En zonas de baja y media endemia los programas preventivos, hasta ahora, iban encaminados a los grupos de riesgo (150,229, 312), sin embargo, en estudios realizados en USA con un índice de portadores menor del 1%, se ha comprobado que no ha disminuido la incidencia de la infección, a pesar de las campañas de vacunación en estos grupos, y que puede ser necesaria la inmunización rutinaria de niños y adolescentes (312). En USA, se considera que el 59% de los casos de hepatitis B se produce en grupos de alto riesgo y en el resto la fuente de infección es desconocida, por lo que han de establecerse nuevos programas de inmunización (312). Integrar la vacuna antihepatitis B en el calendario vacunal infantil conseguiría la inmunización sin posteriores visitas médicas, hasta los 10 años de edad en que podría hacerse revacunación. A pesar de esto habría que plantearse otras medidas para disminuir la incidencia

#### Discusión

durante dos décadas, ya que gran parte de las infecciones se producen en adultos jóvenes. A este respecto, puede ser necesaria la inmunización de adolescentes durante una serie de años para proteger a los niños antes de que adopten hábitos de riesgo (294,312).

Sin duda, a largo plazo, la mejor estrategia para el control y erradicación del VHB es la vacunación de todos los recién nacidos (229), incluso en países de baja endemicidad. A corto plazo, deben hacerse esfuerzos para que la inmunización se realice en los grupos de riesgo, ya que son los que van a mantener la cadena epidemiológica a través de los portadores. Para ello, es necesario en primer lugar el abaratamiento de la vacuna (312).

No existe acuerdo en el tipo de examen prevacunal que debe realizarse, incluso de su necesidad. Algunos autores recomiendan la realización de Ag HBs, Ac HBs y Ac HBc, que permite diferenciar a las personas inmunizadas de las infectadas y de las que no han tenido contacto con el virus. La determinación del Ac HBs ó Ac HBc solamente supone un ahorro económico, pero no distingue a los infectados de los inmunizados. La realización de exámenes prevacunales permite conocer la epidemiología, aunque no son estrictamente necesarios, ya que la administración de vacuna a una persona infectada no comporta ningún riesgo (229,312).

En el personal sanitario, uno de los grupos de riesgo más importante en los países de baja endemicidad, las posibilidades de prevención son la vacunación de todo el personal en activo, con o sin realización de marcadores prevacunales, y vacunar a todos los pregraduados de ramas sanitarias antes de la exposición, en este caso no sería necesaria la realización de marcadores (154).

En España el Real Decreto 3179/1983 (313) regulaba el suministro, la distribución, prescripción y control de la administración de la vacuna contra la hepatitis B, basándose en los problemas existentes para su producción y en la incidencia de la hepatitis B, recomendando su utilización en una serie de grupos de riesgo: enfermos sometidos a hemodiálisis o transfusiones periódicas, personal sanitario de áreas de riesgo, deficientes mentales internados en instituciones cerradas y personal, contactos íntimos de portadores y personas que realicen



punciones cutáneas frecuentes no controladas medicamente. Este Real Decreto fué derogado por el RD 93/89 de 20-1-89 (314), que deja en manos de las Entidades y Organismos Competentes de la gestión de las prestaciones sanitarias los mecanismos de control y seguimiento en cuanto al uso de la vacuna. En algunas comunidades como Cataluña hace varios años que se elaboró una disposición legal (315) que contempla la inclusión de los recién nacidos de madre portadora como grupo prioritario de vacunación.

En Andalucía, en la actualidad no existe una normativa al respecto, habiéndose elaborado un Informe sobre Hepatitis B (202) para diseñar una planificación, considerando la epidemia en un nivel intermedio con un índice de portadores del 1.5-2%. En este Informe se consideran los colectivos expuestos al riesgo: enfermos en hemodiálisis, receptores de transfusiones o hemoderivados, trabajadores de atención en salud con exposición, minusválidos psíquicos o personas que trabajen o convivan con ellas, recién nacidos hijos de madre portadora, personas en contacto íntimo con portadores del VHB, ADVP, personas con contactos múltiples, hetero u homosexuales, personas con profesiones de riesgo de contagio, reclusos, grupos étnicos de elevada incidencia y personas que viajan a países de alta prevalencia. Entre estos grupos de riesgo se considera prioritario el de recién nacidos, dentro del Programa de Salud Materno-Infantil. La realización de marcadores postvacunal sólo se considera indicada en los pacientes en hemodiálisis o politransfundidos, y se recomienda la revacunación a los 5 años sin realización de marcadores postvacunales (202).

Los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, indican que el Ag HBs debe realizarse en todas las gestantes para identificar a las mujeres de riesgo y vacunar a sus hijos, razón por la cual, hasta la elaboración y puesta en marcha de otras estrategias de inmunoprofilaxis, y basándonos en los resultados obtenidos en nuestro estudio, consideramos que esta determinación tiene que hacerse, independientemente de que las pacientes pertenezcan a un grupo de riesgo o no, ya que como se ha comentado, estos criterios muestran poca validez en nuestro medio. Kumar y col. (224) en este sentido hacen una comparación con el screening rutinario del Ag HBs en donantes de sangre para prevenir la infección en

#### Discusión

receptores de transfusiones o hemoderivados; sería médica y éticamente inaceptable la realización del Ag HBs solo en aquellos donantes que pertenecen a algún grupo de riesgo. Este mismo argumento puede utilizarse en las mujeres embarazadas, pero además apoyado por el hecho de que la gran mayoría de niños que se infectan en los primeros meses de vida se hacen portadores, mientras que si la infección se produce posteriormente este riesgo es mucho menor. Por otra parte, el costo del screening en gestantes es comparable al de otros programas aceptados universalmente como los de enfermedades metabólicas (217,222,224).

**CONCLUSIONES**

Conclusiones

1. El screening de la infección por VHB en mujeres gestantes está justificado por:
  - a. La prevalencia en Granada y su provincia es del 1.53 % como corresponde a una zona de media endemicidad.
  - b. La mayoría de las mujeres son portadoras crónicas asintomáticas, por lo que el estudio de antecedentes de riesgo no es sensible ni específico, de aquí el interés de efectuarlo en todas las mujeres gestantes.
  - c. Los antecedentes familiares de las portadoras están más relacionados con padres y hermanos que con cónyuge, lo que habla a favor de una transmisión vertical-familiar.
  
2. El estudio serológico del R.N. hasta los 13 meses de vida evidencia que:
  - a. Los marcadores realizados en sangre de cordón, sobre todo el Ag HBs, son menos fiables que los realizados en sangre de talón, reflejando aquellos el estado serológico materno.
  - b. Los Ac HBc y Ac HBe presentes hasta los 12 meses de vida, probablemente son anticuerpos pasivos transmitidos por la madre. Hasta los 3 meses de vida la presencia de estos marcadores puede estar influida por la IGHB puesta en el primer día de vida.
  
3. La eficacia de la pauta de inmunoprofilaxis aplicada a los R.N. queda probada porque:
  - a. Todos los R.N. sometidos al protocolo han desarrollado anticuerpos específicos (Ac HBs), a títulos protectores.
  - b. Ningún R.N. se ha infectado, ni ha padecido manifestaciones secundarias importantes.
  
4. La revacunación de los niños sometidos a inmunoprofilaxis, puede ser planteada, ya que a los dieciocho meses hay una disminución de la tasa de Ac HBs. En cualquier caso, se ha evitado el elevado riesgo de que los niños infectados por debajo de los 6 meses de vida se hagan portadores crónicos.

**BIBLIOGRAFIA**

## Bibliography

1. BLUMBERG BS, ALTER HJ, VIRSUCH S. A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 1965; 191: 541-546.
2. BLUMBERG BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. Science 1977; 197: 17-25.
3. SZMUNESS W, HARLEY EJ, IKRAM H, STEVENS CE. Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B. In: VYAS GN, COHEN SN, SCHMID R. Ods. Viral Hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press 1978: 297-320.
4. SOBELAVSKY O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO collaborative study. Bull WHO 1980; 58: 621-628.
5. ANONIMO. Prevention of Liver Cancer, Report of a WHO Meeting. WHO, Technical Reports 1983; 691: 1-30.
6. DIENSTAG JL, RYAN DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or immunization. Am J Epid 1982; 115: 26-39.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommendations for Protection against Viral Hepatitis. Ann Int Med 1985; 103: 391-402.
8. BRUGUERA M. Hepatitis vírica aguda. Medicina 1988; 8: 432-438.
9. DEINHARDT F. Hepatitis vírica: Virología. En: BERKJE et al. Ed Salvat, Barcelona 1987: 3057-3070.
10. DANE D, CAMERON C, BRIGGS H. Virus like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. Lancet 1970; 2: 695-698.
11. ALBERTI A, PONTISSO P, REALDI G. El virus de la hepatitis B y sus sistemas asociados de antígeno-anticuerpo. Laboratorio 1983; 76: 425-449.
12. TIOLLAIS P, POURCEL P, DEJEAN A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 317: 489-495.

Bibliografía

13. PILLOT J. Structure et replication du virus de l'hepatite B. Jornadas Hospitalarias sobre heaptitis B y su prevención. SKEF. Gráficas Laga. Madrid 1986: 25-32.
14. MICHEL ML, TIOLLAIS P. Structure and expression of the hepatitis B virus genome. Hepatology 1987; 7: 615-635.
15. FUERTES CRTIZ A. Estructura y propiedades del virus de la hepatitis B. Monografias de Pediatria 1985; 28: 21-31.
16. WILLIAMS S, ROGER MILLER P, MARION N. Hepadnaviruses and Retroviruses share genome homology and features of replication. Hepatology 1987; 7: 645-735.
17. NEURATH R, KENT S, STRICK N. Location and clinical synthesis of a preS gene coded immunodominant epitope of hepatitis B virus. Science 1984; 224: 392-395.
18. VALLS V, TAXONERA C, ENA S et al. Conocimientos actuales sobre los marcadores de infección por el virus B y el agente delta. N Arch Fac Med 1985; 43: 357-362.
19. WELLER IAN. Viral hepatitis. Brit Med J 1984; 288: 47-49.
20. COSTA J. Virus. Hepatitis vírica. JANO 1987; 1(8): 7-14.
21. TIOLLAIS P, CHARNAY P, VYAS GN. Biology of Hepatitis B Virus. Science 1981; 213: 406-411.
22. HOLLINGER FB. Evaluación serológica de la hepatitis vírica. Hospital Practice (Ed Esp) 1987; 92: 35-47.
23. CZAJA AJ. Serologic markers of hepatitis A and B in acute and chronic liver disease. Mayo Clin Proc 1979, 54: 721-732.

Bibliografía

24. COURSAGET P, BOURDIL C, ADAMOWICZ P et al. HBs Ag positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet* 1987; 2: 1354-1358.
25. HOOFNAGLE JH. Serodiagnosis of acute viral hepatitis. *Hepatology* 1983; 3: 267-268.
26. GUARDIA J, ESTEBAN R. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B. *Med Clin* 1985; 84: 612-613.
27. HOOFNAGLE JH, PONZETTO A, LARS R. Serological diagnosis of acute viral hepatitis. *Dig Dis Sc* 1985; 30: 1022-1027.
28. GANGREOT-KEROS L, LAMBERT T, DUBREUIL P, BRIANTAIS MJ and PILLOT J. False reactions in radioimmunoassay for viral hepatitis B markers in patients suffering from coagulations disorders. *Vox Sang* 1982; 42: 160-163.
29. ACERO D, PROFITOS J. ¿Debe transfundirse la sangre Ac HBc positivo?. *Gastroenterología y Hepatología* 1985; 8; 9: 480-484.
30. PICAZO JJ, FUERTES ORTIZ A. Marcadores de hepatitis B: utilidad clínica. *Enf Infec y Microbiol Clin* 1988; 6: 59-65.
31. STIMMEL B, VERNACES S, SCHAFFNER F. Hepatitis B surface antigen and antibody: a prospective study in asymptomatic drugs abusers. *JAMA* 1975; 234: 1135-1138.
32. SANCHEZ MA, MUROS MC, GARCIA MJ, SALMERON FJ. Reinfección por el virus B en drogadictos. *Gastroenterología y Hepatología* 1984; 7: 526.
33. JAW-CHING YU. Correlation between hepatic hepatitis B core antigen and serum hepatitis B virus-DNA levels in patients with chronic hepatitis B virus infections in Taiwan. *Arch Pathol Lab Med* 1987; III: 191-184.



#### Bibliografía

34. BUTI M. Valor de la determinación de Ag HBc sérico en las hepatitis crónicas B y D. Gastroenterología y Hepatología 1986; 9; 9: 432-436.
35. QUIROGA JA. Comparación entre la expresión histológica y serológica del Ag HBc en la infección crónica por VHB. Relación con el nivel de replicación vírica. Gastroenterología y Hepatología 1985; 8; 4: 175-176.
36. QUIROGA JA. Comparación entre la determinación de antígeno del core del virus B de la hepatitis (Ag HBc) y actividad DNA polimerasa como marcadores de replicación vírica. Gastroenterología y Hepatología 1985; 9; 8: 13-15.
37. QUIROGA JA. Relación entre la localización intrahepática del Ag HBc y la presencia de marcadores de replicación del VHB en suero. Gastroenterología y Hepatología 1986; 9 (supl.1):16.
38. WALLACE L. The long-term serological course of asymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. J Infect. Dis 1985; 151(41): 604-609.
39. HOOFNAGLE JH. Antibody to hepatitis B core antigen. N Engl J Med 1974; 1336-1340.
40. LAVARINI C. IgM antibody against hepatitis B core antigen (IgM anti HBc): Diagnostic and prognostic significance in acute HBs Ag positive hepatitis. Br Med J 1983; 283: 1254-1258.
41. GITNICK G. Immunglobulin M hepatitis B core antibody: to titer or not to titer?. To use or not to use?. Gastroenterology 1983; 84(3): 653-655.
42. RAMIA S, BAKIR TMF, AL-FRAYH AR, KURSTAK C, FIELDS HA, KURSTAK E. Predictive value of maternal HBe Ag, Anti-HBc IgM and HBV DNA in perinatal transmission of hepatitis B virus. Ann Inst Pasteur/Virol 1987; 138: 471-477.

Bibliografía

43. DAVIDSON F, GRAEME JM, TROWBRIDGE R, FAGAN E, WILLIAMS R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes of chronic HBs Ag carriers. *J Hepatol.* 1987; 4: 37-44.
44. CARREÑO V, BARTOLOME N. Progresos en el conocimiento de la hepatitis por virus B: Aporte de la biología molecular. *Rev Clin Esp* 1987; 238-239.
45. JAUREGUI JI. Persistencia de replicación del virus B (HBV) en pacientes con coinfección por virus D (HDV). *Gastroenterología y Hepatología* 1986; 9 (supl. 1): 17.
46. JAUREGUI JI, SERRANO M, CIVEIRA MD, PRIETO J. Correlación entre los distintos marcadores de replicación del virus de la hepatitis B. *Gastroenterología y Hepatología* 1987; 10; 3: 105-109.
47. BREDE HR, WULFFEN V, GRANATO C. Quantitation of hepatitis B virus (HBV) core antigen in serum in the presence of antibodies to HBV core antigen: Comparison with assays of serum HBV-DNA, DNAP and HBV e antigen. *J Clin Biol* 1985, 21 (4): 593-598.
48. BARTOLOME NFC. Determinación del DNA del virus B de la hepatitis en portadores crónicos del Ag HBs: relación con otros marcadores de replicación viral. *Rev Clin Esp* 1986; 178: 432-435.
49. BRECHOT C. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1986; 82: 270-276.
50. TUR-KASPA R, KESHET E, EGAKIM M, SHOWALD D. Detection and characterization of hepatitis B virus DNA in serum of HBe antigen negative HBs Ag carriers. *J Med Virol* 1984; 14(1): 17-28.
51. SCOTTO J, HADCHOUEL M, HOBSON W et al. Hepatitis B virus DNA in Dane particles: Evidence for the

**Bibliografía**

- presence of replicative intermediates. *J Med Infect Dis* 1985, 151, 4: 310-617.
52. CARREÑO V, PORRES JC, MORA I, HERNANDEZ C. Utilidad de la determinación de actividad DNAP del virus B de la hepatitis en portadores crónicos del Ag HBs. *Rev Clin Esp* 1984; 174: 75-77.
53. GOVINDARAJAN S, DECOCK J, VCALINLUCK B, ASHAVI M. Serum hepatitis B DNA in acute hepatitis B. *Am J Clin Pathol* 1986; 86:352-354.
54. HEERMANN KH. Large surface proteins of hepatitis B virus containing the preS sequence. *J Virol* 1984; 52: 396-402.
55. MACHIDA A. A polypeptide containing 55 aa. residues coded by the preS region of hepatitis B virus DNA bears the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumins. *Gastroenterology* 1984; 86: 910-918.
56. PONTISO P. Two distinct receptors on normal human liver plasma membranes bind PreS 1 and PreS 2 encoded proteins. *J Hepatol* 1987; 5(supl. 1):27.
57. PERSING DH, VAARMUS HE, GONEM D. A frameshift mutation in the preS region of the human hepatitis B virus genome allows production of surface antigen particles but eliminates binding to polymerized albumin. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 3440-3444.
58. MILICH DR. Enhanced immunogenicity of the preS region of hepatitis B surface antigen. *Science* 1985; 228: 1195-1199.
59. ROBINSON WJ and MARION PL. Biological features of Hepadna Viruses. En *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Ed Alan R Liss Inc. New York 1988: 449-458.
60. TIJLLAIS P, BUENDIA MA, BRECHOT C et al. Structure, Genetic Organization and Transcription of Hepadna Viruses. En *Viral Hepatitis and Liver*

Bibliografía

- Disease. Ed Alan R Liss Inc. New York 1988: 295-300
61. COSTA J. Los virus de la hepatitis y sus marcadores serológicos. *Medicina Integral* 1989; 14: 188-199.
  62. PERILLO RP, AACH RD. The clinical course and chronic sequelae of hepatitis B virus infection. *Sem Liver Dis* 1981; 1: 15-25.
  63. SHERLOCK S. The natural history of hepatitis B. *Postgraduate Medical J* 1987; 63(suppl. 2): 7-11.
  64. PEREZ MOTA A. Hepatitis crónica activa por virus B. Una afección sin tratamiento. *Ann Med Intern* 1987; 4(10): 479-480.
  65. EDDINGTON TS, CHISARI FV. Immunological aspects of hepatitis B virus infection. *Am J Med Sci* 1975; 270: 213-219.
  66. DEINSTAG JL, WANDS JR, KOFF RS. Acute Hepatitis. In: HARRISON'S. Principles of Internal Medicine. Ed McGraw-Hill. International Edition 1987: 1325-1338.
  67. MONTERO E, GONZALEZ J, ESPINOS D. Valoración clínica de los marcadores del virus de la hepatitis B. *An Med Intern* 1985; 2: 406-408.
  68. HOOFNAGLE JH. Hepatitis vírica aguda: cuadro clínico, hallazgos de laboratorio y tratamiento. En: BERK JE et al. *Gastroenterología*. Ed Salvat. Barcelona 1987: 3121-3167.
  69. DEINHARDT F, GUST ID. L'hepatite virale. *Bull WHO* 1983; 61: 199-232.
  70. BRUGUERA M. Transmisión de la hepatitis B. *Med Clin* 1985; 84:312-314.
  71. SAENZ MC. Hepatitis víricas séricas. En: PIEDROLA G, DOMINGUEZ M, CORTINA P et al. *Medicina*

#### Bibliografía

- Preventiva y Salud Pública. Ed Salvat. Barcelona 1988: 569-580.
72. BRUGUERA M, SANCHEZ-TAPIAS JM, CABALLERIA J, RODES J. Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A no B. Gastroenterol y Hepatol 1982; 5: 237-241.
73. TABOR E. Hepatitis víricas: epidemiología y prevención. En: BERK JE et al. Ed Salvat. Barcelona 1987: 3071-3085.
74. LANGE W, MASIHI KN. Epidemiology and economic importance of hepatitis B in the Federal Republic of Germany. Postgr Med J 1987; 63(Suppl. 2): 21-26.
75. GENESCA J, ESTEBAN JI, ESTEBAN R et al. Difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos. Med Clin 1986; 87: 271-274.
76. GERETY RJ, SCHWEITZER IL. Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period and infancy. J Pediatr 1977; 90: 368-374.
77. GOUDEAU A. Transmisión madre-hijo del virus de la hepatitis B. Perspectivas de prevención de la infección neonatal. La Presse Méd (Ed esp) 1983; 2: 45-48.
78. TONG MJ, THURSBY M, RAKELA J et al. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. Gastroenterology 1981; 80: 999-1004.
79. SCHWEITZER IL, DUNN AEG, PETERS RL, SPEARS RL. Viral hepatitis B in neonates and infants. Am J Med 1973; 55: 762-771.
80. OKADA K, KAMIYAMA I, INOMATA M, MIYAKAWA I, MAYUMI M. E- antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl Med 1976; 294: 746-749.

Bibliografía

81. TONG MJ. Hepatitis B vaccination of neonates and children. *Am J Med* 1989; 87(Suppl. 3A): 33-35.
82. EDITORIAL. Prevención de la infección por hepatitis B transmitida durante el período perinatal. *Lancet* 1984(Ed esp); 5: 183-185.
83. TONG MJ, THURSBY MW, LIN JH, WEISSMAN JI, Mc PEACK CM. Studies on the maternal-infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog Med Virol* 1981; 27: 137-147.
84. SNYDMAN DR. Hepatitis in pregnancy. *N Eng J Med* 1985; 313: 1398-1401.
85. BUFFET C. Hépatitis virales en cours de grossesse et transmission materno-foetale du virus B. *La Presse Médicale* 1985; 14: 419-422.
86. RULL S, MEDARDE A, PANIZO A. La transmisión vertical de la hepatitis B. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1984; 66: 345-348.
87. BEASLEY R, TREPO C, STEVENS C et al. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 94.
88. ZANETTI AR, FERRONI P, MAGLIANO EM et al. Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy. *J Med Virol* 1982; 9: 139-148.
89. PAPAEOANGELOU G, HOOFNAGLE JH. Transmisión de la infección por el virus de la hepatitis B a través de madres portadoras crónicas del antígeno de superficie de dicho virus (HBs Ag). *Pediatrics* (Ed esp) 1979; 7: 317-320.
90. STEVENS CE, SZMUNESS W. Vertical transmission of hepatitis B and neonatal hepatitis B. In: *Virus and the Liver. Falk Symposium número 28*, MTP Press, Lancaster 1980: 285-291.

Bibliografia

91. BORIES P, COURSAGET P, GOUDEAU A, DEGOTT C, MAUPAS P, BENHAMOU JP. Antibody to hepatitis B core antigen in chronic active hepatitis. *Br Med J* 1978; 1: 396-397.
92. SINATRA FR, SHAH P, WEISSMAN JY et al. Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen positive and anti-HBe positive carrier mothers. *Pediatrics* 1982; 70: 557-559.
93. STEVENS CE, TOY PT, TONG MJ et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740-1745.
94. BEASLEY RP, HWANG LY, LIN CC et al. Hepatitis B Immunoglobulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double blind placebo controlled trial. *Lancet* 1981; II: 388-393.
95. WOO D, CUMMINS M, DAVIES PA, HARVEY DR, HURLEY R, WATERSON AP. Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London hospitals. *Arch Dis Child* 1979; 54: 670-675.
96. CHARNAY P, POURCELL C, LOUISE A, FRITSCH A, TIOLLAIS P. Cloning in *Escherichia Coli* and physical structure of hepatitis B virion DNA. *Proc Nat Acad Sci* 1980; 76: 2222- 2226.
97. BONINO F, HOYER B, NELSON J, ENGLE R, MERME G, GERIN J. Hepatitis B virus DNA in the sera of HBe Ag carriers. A marker of active hepatitis B virus replication. *Hepatology* 1981; 1: 386-391.
98. LEE SD, LO KJ, WU JCH et al. Prevention of the maternal-infant transmission by immunization: The role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1986; 6: 369-373.

Bibliografia

99. KATTAMIS CA, DEMETRIOS D, MATSANIOTIS NS. Australia antigen and neonatal hepatitis syndrome. Pediatrics 1974; 54: 157-163.
100. MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, POLLOCK TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982; 2: 781-784.
101. FOX H. Major problems in pathology, vol 7: pathology of the placenta. Philadelphia: Wb Saunders, 1978: 286-325.
102. PERIN EVDK. Contemporary issues in surgical pathology. Pathology of the placenta. Vol. 5. New York: Churchill Livingstone 1984: 141-163.
103. THUNG SN, GERBER MED. Presence of receptors for polymerized albumin in HBs Ag-containing hepatocytes and hepatoma cell line. Hepatology 1981; 1: 132-136.
104. TRAVISAN A, GUDAN F, GUGGENHEIM R et al. Demonstration of albumin receptors on isolated human hepatocytes by light and scanning electron microscopy. Hepatology 1982; 2: 832-835.
105. THUNG SN, GERBER MA. Polyalbumin receptors: their role in the attachment of hepatitis B virus to hepatocytes. Semin Liver Dis 1984; 4: 69-75.
106. LIN HH, LEE TY, CHEN DS et al. Transplacental leakage of HBe Ag positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. J of Pediatrics 1987; 111: 877-881.
107. TADA H, YANAGIDA M, MISHINA J et al. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Pediatrics 1982; 70: 613-619.
108. WONG VCW, IP HMH, REESINK HW et al. Prevention of the HBs Ag carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBs Ag and HBe



**Bibliografia**

- Ag by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. *Lancet* 1984; I: 921-926.
109. ALTER HJ. The infectivity of health hepatitis B surface antigen carrier. En: BIANCHI L, GEROK W, SICKINGER K, STALDER GA. *Virus and the Liver*. Lancaster MTP Press Limited 1980: 261.
110. WONG VCW, LEE AKY, IP HMH. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carriers mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynecol* 1980; 87: 958-965.
111. GILBERT GL. Vertical transmission of the hepatitis B: review of the literature and recommendation for management. *Med J Aust* 1981; 1: 280-285.
112. SHIRAKI K, YOSHIHARA N, KAWANA T, YASUI H, SAKURAI M. Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Am J Dis Child* 1977; 131: 644-647.
113. BARIN F, PERRIN J, CHOTARD J et al. Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog Med Virol* 1981; 27: 148-162
114. LEE AKY, IP HMH, WONG VCW. Mechanism of mareno-fetal transmission of hepatitis B virus. *J Infect Dis* 1978; 138: 668-671.
115. BEASLEY RP, HWANG LY. Postnatal infectivity of hepatitis B surface antigen carrier mothers. *J Infect Dis* 1983; 147: 185-190.
116. ALEXANDER GJM, EDDLESTON ALW. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B virus infection?. *Lancet* 1986, 8476: 296-297.
117. BEASLEY RP, STEVENS CE, SHIAO IS, MENG HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1975; II: 740-745.

Bibliografía

118. IP HMH, LELIE PN, WONG VCW, KUHN MC. Prevention of hepatitis B virus carrier state in infants according to maternal serum levels of HBV DNA. Lancet 1989; I: 406-409.
119. MOLLICA R, MUSUMECI S, RUSUGOLO S, MATINA T. A prospective study of 18 infants of chronic HBs Ag mothers. Arch Dis Child 1979; 54: 750-754.
120. DERSO A, BOXAL EA, TARLOW MJ, FLEWETT TH. Transmission of HBs Ag from mother to infant in four ethnics groups. Br Med J 1978; 949-952.
121. MITSUDA T, MORI T, OOKAWA N et al. Demonstration of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus by means of polymerase chain reaction. Lancet 1989; II: 886-888.
122. BEASLEY RP, HWANG LY, LIN CC, CHIEN CS. Hepatocellular carcinoma and HBV: a prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981; II: 1129-1133.
123. FAWAZ KA, GRADY GF, KAPLAN MM, GELLIS SS. Repetitive maternal-fetal transmission of fetal hepatitis B. N Engl J Med 1975; 293: 1357-1359.
124. SKINHOJ P, SARDEMANN H, COHN J, MIKKELSEN M, OLESEN H. Hepatitis associated antigen (HAA) in pregnant woman and their newborn infants. Amer J Dis Child 1972; 123: 380-386.
125. TABOR E, BAYLEY AC, CAIRNS J, GREY RJ. Horizontal transmission of hepatitis B virus among children and adults in five rural villages in Zambia. J Med Virol 1985; 15: 113-120.
126. RUIZ A, SALMERON FJ, LOSCERTALES M et al. Hepatitis B grave por transmisión materno-fetal de madre portadora crónica asintomática. An Esp Pediatr 1981; 15: 284-288.
127. ESTEBAN R. Profilaxis de la hepatitis B. Prevención de la hepatitis aguda. IV Curso Básico de

**Bibliografía**

- Hepatología para Postgraduados. Madrid, Junio 1988.
128. GUST I, CROWE S. The global importance of viral hepatitis. Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases 1986; 1: 281-301.
129. BROGUERA M. ¿Cómo y a quien vacunar de la hepatitis B en España?. Med Clin 1984; 82: 546-548.
130. SANCHEZ-TAPIAS JM. Hepatitis B. JANO 1987; 1(8): 27-34.
131. FAVERO MS, MAYNARD JE, LEGER RT, GRAHAM DR, DIXON RE. Guidelines for the care of patients hospitalized with viral hepatitis. Ann Intern Med 1979; 91: 872-876.
132. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR 1985; 34: 313-324, 329-335.
133. KLUGE T. Gammaglobulin in the prevention of viral hepatitis: a study on the effect of medium-size dosis. Acta Med Scand 1963; 174: 469-477.
134. BEASLEY RP, HWANG LY, STEVENS CE et al. Efficacy of hepatitis immune globulin (HBIG) for prevention of perinatal transmission of the HBV carrier state: final report of a randomised double blind placebo controlled trial. Hepatology 1983; 3: 135-141.
135. REDEKER AG, MOSLEY JW, GÜCKE DJ, MCKEE AP, POLLACK S. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. N Engl J Med 1975; 293: 1055-1059.
136. COMISION REGIONAL DE HEPATITIS B. Recomendaciones y Estrategias frente a la Hepatitis B y la Hepatitis Delta. Comunidad Autónoma de Madrid 1986.
137. ANONIMO. Inmunoglobulina Antihepatitis B. Bol Ter Andaluz 1984; 1(6): 26.

Bibliografie

138. SZMUNESS W, STEVENS CE, OLESZKO WR, GOODMAN A. Passive-active immunization against hepatitis B immunogenicity studies in adult americans. Lancet 1981; I: 575.
139. MAUPAS P, BARIN F, CHIRON JP. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBs Ag carrier state in children. Controlled trial in an endemic area. Lancet 1981; I: 289-292.
140. KRUGMAN S, HOLLEY HO, DAVIDSON M, SIMBERKOFF MS, MATSANIOTIS N. Immunogenic effect of inactivated hepatitis B vaccine: comparison of 20 ug and 40 ug doses. J Med Virol 1981; 8: 119-121.
141. GENESCA J, FERRER R. Vacunación de la hepatitis B. Rev Clin Esp 1986; 178: 207-209.
142. ZUCKERMAN AJ. New hepatitis B vaccines. Br Med J 1985; 290: 492-496.
143. ZUCKERMAN AJ. Who should be immunised against hepatitis B? Br Med J 1984; 289: 1243-1244.
144. COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Prevention of hepatitis B virus infections. Pediatric 1985; 75: 362-364.
145. IMMUNIZATION PRACTICES ADVISORY COMMITTEE. Postexposure prophylaxis of hepatitis B. MMWR 1984; 33: 285-290.
146. LEE GCY, HWANG LY, BEASLEY RP, CHEN SH, LEE TY. Immunogenicity of hepatitis B virus vaccine in healthy Chinese neonates. J Infect Dis 1983; 148: 526-529.
147. CELIS E, ABRAHAM KG, MILLES RW. Modulation of the immunological response to hepatitis B virus by antibodies. Hepatology 1987; 7: 563-568.
148. COURSAGET P, CHOTARD J, VINCELOT P et al. Seven-year study of hepatitis B vaccine efficacy in

Bibliografía

- infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986; II: 1143-1145.
149. DELLAGÉ G, REMY-PRINCE S, DUCIC S, PIERRI E. Combined passive-active immunization against the hepatitis B virus of 132 newborns of chronic carrier mothers: long term results. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 769-776.
150. JIMENEZ J, SANCHEZ J, ARGIMON JM, LOPEZ I, FORES DE. Vacunación contra el virus de la hepatitis B. *Atención Primaria* 1986; 3(1): 34-37.
151. NUTINI MT. Hepatitis B vaccine. Clinical experience and safety. *Lancet* 1984, 4: 296.
152. GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE LAS HEPATITIS VIRICAS. Informe sobre la utilización de la vacuna antihepatitis B en el personal sanitario en hospitales españoles. *Med Clin* 1988; 90: 355-357.
153. GENESCA J, ESTEBAN R. Vacunación de la hepatitis B en personal sanitario. *Gastroenterol y Hepatol* 1985; 8: 528-529.
154. GENESCA J, GUARDIA J. Vacunación antihepatitis B del personal sanitario. *Med Clin* 1988; 90: 374-376.
155. EDITORIAL. Vacunación de la hepatitis B en personal sanitario. *Gastroenterol y Hepatol* 1985; 8: 528-529.
156. STEVENS CE, TAYLOR PE. Hepatitis B vaccine: issues, recommendations and new developments. *Semin Liver Dis* 1986; 137: 79-95.
157. STEVENS CE, TAYLOR PE, TONG MJ, TOY PT, VYAS GN. Hepatitis B vaccine: an overview. In: VYAS GN, DIENSTAG JL, HOOFNAGLE JH. Ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Florida, Grene and Stratton 1984: 275-291.
158. HILLEMANN MR. Newer directions in vaccine development and utilization. *J Infect Dis* 1985; 151: 407-419.

Bibliografía

159. HARDFORD N, CABEZON T, COLAU B, DELISSE A-M, RUTGERS T, DE WILDE M. Construction and characterization of a *Saccharomyces cerevisiae* strain (RIT 4376) expressing Hepatitis B surface antigen. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 65-70.
160. PETRE J, VAN WIJNENDAELE F, DE NEYS B et al. Development of a hepatitis B vaccine from transformed yeast cells. *Semin Liver Dis* 1986; 137: 79-95.
161. BRUGUERA M. Profilaxis. Hepatitis vírica. *JANO* 1987; 1: 687-690.
162. BRUGUERA M, CREMADES M, MAYOR A, SANCHEZ TAPIAS JM, RODES J. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 155-158.
163. BERGAMINI F, ZANETTI A. Immunogenicity of yeast-derived hepatitis B vaccines in young adults. *Post Med J* 1987; 63 (Suppl. 2): 137-138.
164. AMBROSCH F, FRISCH-NIGGEMEYER P, KREMSNER P et al. Persistence of vaccine-induced antibodies to hepatitis B surface antigen and the need for booster vaccination in adults subjects. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 3): 129-135.
165. HAUSER P, VOET P, SIMOEN E et al. Immunological properties of recombinant HBs Ag produced in yeast. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 83-91.
166. SCHEIERMANN N, GESEMANN KM, KREUZFELDER E, PAAR D. Effects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 115-119.
167. SAFARY A, ANDRE F. Clinical development of a new recombinant DNA hepatitis B vaccine. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 105-106.
168. GOUDEAU A, DENIS F, MOUNIER M et al. Comparative multicentre study of the immunogenicity of

#### Bibliografía

- different hepatitis B vaccines in healthy volunteers. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 125-128.
169. DEINHARDT F, ZUCKERMAN AJ. Immunization against hepatitis B: report on a WHO meeting on viral hepatitis in Europe. *J Med Virol* 1985; 17: 209-217.
170. PURCELL RH, GERIN JL. Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. *Hepatology* 1985; 5: 159-163.
171. IWARSON S, TABOR E, THOMAS HC, SNOY P, GERETY RJ. Protection against hepatitis B virus infection by immunization with hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1985; 88: 763-767.
172. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Update on hepatitis B prevention. *Ann Intern Med* 1987; 107: 353-357.
173. SANCHEZ-TAPIAS JM. Hepatitis B. *Medicina Integral* 1989; 14: 203-211.
174. SZMUNESS W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Path* 1975; 81: 629-650.
175. TONG MJ, SUN SC, SCHAEFFER BT, CHANG NK, LO KJ, PETERS RL. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann Int Med* 1971; 75: 687-691.
176. TOMG MJ, CO RL. Hepatitis B virus markers in Asian families. *Ann Intern Med* 1985; 257: 2612-2616.
177. ALTER MJ, MARES A, HADLER SC, MAYNARD JE. The effect of underreporting on the apparent incidence and epidemiology of acute viral hepatitis. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 133-139.
178. BRUGUERA M. La hepatitis B en el personal sanitario. *Med Clin* 1986; 86: 676-680.
179. VILLATE JI, AGUIRRE C, CARRASCO JL, LARDINOIS R. Prevalencia de infección frente al virus de la

Bibliografía

- hepatitis B: estudio comparativo entre los diferentes centros de un hospital general. Med Clin 1985; 84: 679-681.
180. VILLATE JI, AGUIRRE C, CORRAL JM et al. Infección por virus de la hepatitis B. Estudio epidemiológico en un hospital general. Med Clin 1985; 84: 85-89.
181. SAN MIGUEL G. Actitud del personal de alto riesgo ante una campaña de vacunación antihepatitis B en un hospital general. Med Clin 1988; 90: 369-373.
182. LETTAU LA, SMITH JD, WILLIAMS D et al. Transmission of hepatitis with resultant restriction of surgical practice. JAMA 1986; 255: 934-937.
183. RIVERA F, SANCHEZ-QUIJANO A, LISSEN E et al. Epidemiología de la hepatitis vírica en el colectivo sanitario de un hospital general. Estudio prospectivo de diez años. Med Clin 1986; 86: 659-662.
184. GARCIA M, CORTES A, FRANCISCO C et al. Infección por el virus de la hepatitis B en los odontólogos de Guipuzcoa. Med Clin 1987; 88: 179-181.
185. FERNANDEZ I, VILLAGRASA JR, DE JUANES J, LAGO E. Estudio de la prevalencia de marcadores del VHB ante una campaña de vacunación contra la hepatitis B, y su aceptación en el personal de limpieza. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 181-182.
186. GARCIA B, ELOSEGUI ME, VIDAUR F, PEREZ E, SAEZ JE, ARENAS JI. Evolución de la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en enfermos no vacunados de una unidad de hemodiálisis. Seguimiento de 6 años. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 183-184.
187. GIAMMANCO G, DE GRANDI V, PIGNATO C et al. Yeast-derived hepatitis B vaccine in thalassaemic



#### Bibliografía

- patients: A preliminary report. Postg Med J 1987; 63(Suppl. 2): 151-154.
188. JOVE J. Prevalencia de marcadores de infección por virus de la hepatitis A y B en pacientes y personal sanitario de una institución para deficientes mentales. Gastroenterol y Hepatol 1985; 8: 495-499.
189. GARCIA M, LEGARDA JJ, CORTES A, ENRIQUEZ I, ARRIOLA JA, ARENAS JI. Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio. Med Clin 1989; 93: 10-13.
190. ARES A. Prevalencia de marcadores de la hepatitis B entre el personal laboral de un hospital psiquiátrico. Rev Clin Esp 1989; 184: 16-19.
191. ARISTEGUI J, CISTERNA R, MUÑIZ J et al. Prevalencia de infección por el VHB en instituciones para deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. Med Clin 1989; 92: 323-327.
192. GENESCA J, ESTEBAN R. Vacunación contra la hepatitis B. Profilaxis de la hepatitis B postexposición. JANO 1987; 33: 58-63.
193. REQUENA L, VAZQUEZ F, ARJONA C et al. Prevalencia de los marcadores séricos del virus B de la hepatitis en varones heterosexuales con enfermedades de transmisión sexual. Med Clin 1986; 87: 309-312.
194. SNACHEZ-TAPIAS JM, BRUGUERA M. Hepatitis B y homosexualidad masculina. Med Clin 1987; 89: 464-466.
195. REQUENA L, VAZQUEZ F, ARJONA F et al. Prevalencia de los marcadores séricos del virus B de la hepatitis en varones heterosexuales con enfermedades de transmisión sexual. Med Clin 1986; 87: 309-312.

Bibliografía

196. GONZALEZ M. Infección por el virus de la hepatitis B en hijos y cónyuges de madres portadoras crónicas del Ag HBs. An Esp Pediatr 1988; 28: 409-415.
197. BRUGUERA M. Hepatitis en drogadictos. Med Clin 1984; 82: 21-24.
198. MATEOS ML, NASH R, GONZALEZ-PALACIOS R et al. Maradores serológicos para el virus de la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana en drogadictos. Enf Infec y Microbiol Clin 1988; 6: 140-141.
199. OBRADOR A, PEREZ JA, CABEZA E. Hepatitis en adictos a drogas por via parenteral. Medicina Integral 1987; 10: 70-74.
200. SANTAMARIA JM, SADABA CF, MARTINEZ P, AMIAMA R, CISTERNA R. Prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis b (VHB) en drogadictos asintomáticos. Med Clin 1984; 82: 13-15.
201. GRUPO ESPAÑOL DE ESTUDIO DE LA HEPATITIS B. Hepatitis B en personal hospitalario. Med Clin 1987; 88: 232-236.
202. ANONIMO. Informe de la Reunión de trabajo sobre hepatitis B. Dirección General de Atención Primaria y Promoción de la Salud. 1989 (SP/89) (18-05).
203. LEAL M, LISSEN E. Infección por el virus de la hepatitis B en prostitutas: un problema de la salud pública. Med Clin 1986; 87: 326-327.
204. SANCHEZ A, LISSEN E. Los gitanos y otros grupos de riesgo para el virus de la hepatitis B. Med Clin 1987; 89: 549-550.
205. FOS E, DIEGUEZ A, HIERRO FR, CRUZ M, BRUGUERA M. Elevado riesgo de infección por el virus de la hepatitis B en la población de raza gitana. Med Clin 1987; 89: 537-539.

#### Bibliografía

206. GONZALEZ L. Prevalencia de la infección por VHB entre las parturientas y el personal de un centro materno-infantil en Palma de Mallorca. Clin Invest Gin Obst 1988; 15(1): 32-39.
207. PRINCE AM, WHITE T, POLLOCK M, RIDDLE J, BROTMAN B, RICHARDSON L. Epidemiology of hepatitis B infection in Liberian infants. Infect Immun 1981; 32: 675-680.
208. GIMENEZ F. Estudio del contagio intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Memoria de Licenciatura. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada 1989.
209. NOGALES MC, SILVA G, CRUZ G, BENJUMEA A. Incidencia familiar del virus B de la hepatitis. Congreso de Medicina Perinatal. Málaga 1986. Libro de Comunicaciones: 332.
210. PEREZ E, CILLA G, MUÑOZ I, GARCIA M. Detección de portadoras de hepatitis B en parturientas como medida preventiva de la transmisión perinatal. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 203-204.
211. GONZALEZ L, SALVA F, ALOMAR P et al. Estudio prospectivo de transmisión vertical del VHB en gestantes: Incidencia y efectos de la profilaxis. III Congreso SEIMC. Granada 1988. Libro de Comunicaciones: 177.
212. FOS E, HIERRO FR, JIMENEZ R. Primeros resultados de un plan de prevención de la hepatitis B en el recién nacido. Arch Pediat 1986; 37: 171-175.
213. PEREZ E, IDIGORAS P, ZABALZA M et al. Bajo riesgo de transmisión vertical del virus de la hepatitis B en Guipuzcoa. III Congreso SEIMC. Granada 1988. Libro de Comunicaciones: 178.
214. MONGE V. Marcadores serológicos de infección por VHB en mujeres en edad fértil de Madrid capital. Estudio de prevalencia. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 189-190.

Bibliografía

215. TEJEDOR JC, SAYALERO M, REYES P et al. Gestantes portadoras crónicas del Ag HBs. Características epidemiológicas. Congreso Medicina Perinatal. Málaga 1988. Libro de Comunicaciones: 333.
216. FERNANDEZ C, VILA LM, NARANJO A et al. Estudio de marcadores del VHB en la población gestante del Sur de Pontevedra. Gastroenterología 1988(Supl 1): 83.
217. GARCIA LM, FERNANDEZ C, NARANJO A et al. Utilidad de la determinación sistemática del Ag HBs sérico en el tercer trimestre de la gestación. Rev Clin Esp 1989; 184: 131-134.
218. GENESCA J, ESTEBAN R. Inmunoprofilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B. Una necesidad urgente. Med Clin 1986; 86: 63-64.
219. DOMINGUEZ FM, FERNANDEZ DE VELASCO JJ, TARILONTE MA, GUERRERO F, MORENO F. Prevención de la hepatitis B en hijos de madres portadoras del Ag HBs (+). Medicina Integral 1988; 11: 63-66.
220. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. Postexposure Prophylaxis of Hepatitis B. An Med Intern 1984; 101: 351-354.
221. DESCOS B et al. Anti HBc screening for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus in France. Infection 1987; 15: 434-439.
222. EDITORIAL. Routine Prenatal Screening for Hepatitis B Surface Antigen. JAMA 1988; 259: 408-409.
223. MAC QUILLAN G, TOWNSENDS TR, JOHANNES CB et al. Prevención de la transmisión perinatal del virus de la hepatitis B: sensibilidad, especificidad y valor predictivo del interrogatorio recomendado para detectar mujeres de alto riesgo en una población obstétrica. Am J Epidemiol 1987; 126: 484-491.

**Bibliografía**

224. KUMAR ML, DAWSON NV, McCULLOUGH AJ et al. Should all pregnant women be screened for hepatitis B? *Ann Intern Med* 1987; 107: 273-277.
225. MALECKI JM, GUARIN O, HULBERT A, BRUMBACK CL. Prevalence of hepatitis B surface antigen among women receiving prenatal care at the Palm Beach country. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 625-626.
226. JONAS MM, SCHIFF ER, O'SULLIVAN MJ et al. Failure of Centers of Disease Control criteria to identify hepatitis B infection in a large municipal obstetric population. *An Int Med* 1987; 107: 335-337.
227. EDITORIAL. Perinatal hepatitis B virus infection: Screening of pregnant women and protection of the infant. *An Int Med* 1987; 107: 412-413.
228. SHERLOCK S. El hígado en el siglo veintiuno. *Rev Clin Esp* 1988; 182(9): 489-491.
229. BLUMBERG BS. Feasibility of controlling or eradicating the hepatitis B virus. *Am J Med* 1989; 87(Suppl. 3A): 2-4.
230. MARINIER E, BARROIS V, LAROUZE B et al. Lack of perinatal transmission of hepatitis B virus infection in Senegal, West Africa. *J Pediatr* 1985; 106: 843-849.
231. TONG MJ, THURSBY MW, LIN JH et al. Studies on the maternal infant transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog Med Virol* 1981; 27: 137-147.
232. MEHEUS A. Immunogenicity of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 139-141.
233. LO KJ, TSAI YT, LEE SD et al. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *Hepato Gastroenterol* 1985; 32: 65-68.

Bibliografía

234. AJJAR N. Vacunaciones. Institut Mérieux. Lyon 1988.
235. GOODMAN JW. Inmunoglobulinas I: Estructura y función. En: STITES DP, FUDENBERG HU, STOBO JD, WELLS JV. "Inmunología básica y clínica". Edit. "El Manual Moderno". México 1985:
236. STIEHM ER. The B-Lymphocyte system. En: STIEHM ER, FULGINITI VA. Immunologic Disorders in Infants and Children. Ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1980: 52-108.
237. SALLERAS LL, DE LA PUENTE LL. Vacunaciones. Fundamento e importancia. JANO 1987; 33: 30-32.
238. PUMAROLA A. Inmunización antivírica. En: GUDIOL F, Patología Infecciosa Básica. Ed Idepsa, Madrid 1983: 47-63.
239. CRTIZ F. Las nuevas vacunas. Medicine 1987; 99: 4178-4187.
240. GOUDEAU A, DUBOIS F, SURRIBAS J. Stratégie d'utisation du vaccin contre l'hépatite virale B en milieu hospitalier. Nouv Presse Méd 1982; 11: 2930.
241. REESINK HW, REERINK EE, LAFEBER BJT, KALSHOVEN J, BRUMMELHUIS HGJ. Prvention of chronic H<sub>9</sub>s Ag positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. Lancet 1979; II: 436-438.
242. GOUDEAU A, COURSAGET P, BARIN F et al. Prevention of hepatitis by active and passive-active immunization. In: SZMUNESS W, Viral Hepatitis. Ed The Franklin Institute Press, Philadelphia 1982: 409-525.
243. BEASLEY RP, LEE G C-Y, ROAN C-H. Prevention of perinatally transmitted heaptitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet 1983; 2: 1099-1102.

#### Bibliografía

244. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. The safety of hepatitis B virus vaccine. MMWR 1983; 32: 134-136.
245. FOS E, BRUGUERA M, MAYOR A, SANCHEZ-TAPIAS JM, HIERRO FR. Vacuna recombinante antihepatitis B. Inmunogenicidad y eficacia en recién nacidos. Gastroenterología y Hepatología 1989; 12(6): 292-295.
246. GERETY RJ, TABOR E. Newly licensed hepatitis B vaccine: know safety and unknow risks. JAMA 1983; 249: 745-746.
247. ANDRE FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. Am J Med 1989; 87(Suppl. A): 14-20.
248. JUST M, BERGER R, JUST V. Reactogenicity and immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine compared with a plasma-derived vaccine in young adults. Postg Med J 1987; 63(Suppl. 2): 121-123.
249. VILASECA M, FARRUS M, POU MR, GRAU A, BOFILL A. La vacunación contra la hepatitis B. Medicina Integral 1987; 9: 226-230.
250. LAI CL, YEOH EK, CHANG WK, LO VWL, MG LNK. Use of the hepatitis B recombinant DNA yeast vaccine (4-B-VAX II) in children: two doses vs. three doses of 5 ug regime; an interim report. J Infect 1986; 13(Suppl A): 19-25.
251. ZAJAC BA, WEST DK, McALEER WJ, SCOLNICK EM. Overview of clinical studies with hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. J Infect 1986; 13(Suppl A): 39-45.
252. CHEN DS, HSU NH, SUNG JL et al. Programa de vacunación en masa frente a la infección por virus de la hepatitis B efectuado en Taiwan, en lactantes nacidos de madres portadoras del antígeno de superficie de la hepatitis B. JAMA 1987; 257: 2597-2603.

Bibliografía

253. WIEDERMANN W. Reactogenicity and immunogenicity of a different lots of yeas-derived hepatitis B vaccine. Postg Med J 1987; 63(Suppl. 2): 109-112.
254. WHO. Indications for the use of hepatitis B vaccine. WHO Press Release 1983; 11: 1-5.
255. STEVENS CE, TAYLOR PE. Hepatitis B vaccine: issues, recommendations, and new developments. Semin Liver Dis 1986; 137: 79-95.
256. CADRANEL S, ZEGHLACHES, FERNANDEZ S, SAFARY A, ANDRE F. Vaccination of newborns of HBs Ag-positive carrier mothers with a recombinant DNA hepatitis B vaccine. Postg Med J 1987, 63(Suppl. 2): 159-160.
257. WATERS JA, PIGNATELLI M, BROWN D et al. The immune response to hepatitis B virus. Postg Med J 1987; 63(Suppl. 2): 51-56.
258. YEOH EK, CHANG WK, CHAN KH, CHAN E, FUNG C. Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBs Ag-positive mothers. J Infect 1986; 13(Suppl A): 15-18.
259. ESTEBAN R. Proteína Pre-S: Importancia de su presencia en las vacunas antihepatitis B. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 21-23.
260. COURSAGET P, YVONNET B, ANTHONIOZ P et al. Immunogénicité d'un vaccin contre l'hépatite B obtenu par recombinaison génétique et contenant les produits des gènes S et Prés2. La Presse Médicale 1988; 17: 1150-1151.
261. PICAZO JJ. Importancia de la presencia de proteínas Pre-S en la preparación de vacunas anti-hepatitis B. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 24-29.
262. HELLSTRÖM UB, SYLVAN SPE. The immune response against preS2 encoded peptides and human serum



#### Bibliografía

- albumin during hepatitis B virus infection. *Postg Med J* 1987; 63(Suppl. 2): 165-168.
263. HADZYANNIS S, LIEBERMAN HM, KARVOUNTZIS GG et al. Analysis of liver disease, nuclear HBe Ag viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBe Ag vs anti HBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3: 656-662.
264. VICENTE P, LOZANO J, BARBA JL, GARCIA T. Resultados de un programa de vacunación de hepatitis B iniciado precozmente. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 197-198.
265. VAQUERO JL, DE LA LAMA JJ, CORTEJOSO B. Respuesta inmunológica a medio plazo de la vacuna antihepatitis B aplicada por inyección intraglútea al personal hospitalario. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública. Zaragoza 1987. Libro de Comunicaciones: 199-200.
266. VILADOMIU J. Capacidad inmunógena de la vacuna antihepatitis B recombinante en recién nacidos de madre HBs Ag positivo. *Gastroenterol y Hepatol* 1988; 11(5): 239-240.
267. VILADOMIU J, ESTEBAN JI, GENESCA J et al. Vacunación antihepatitis B en recién nacidos de madre portadora. Inmunoprotección a los tres años. *Gastroenterol y Hepatol* 1988; 11(5): 218-219.
268. JILG W, SCHMIDT M, DEINHARDT F. Persistencia de anticuerpos específicos tras la vacunación contra la hepatitis B. *J Hepatol* 1988; 6(2): 201-207.
269. LEE KS, LEE H, MOON SJ et al. Hepatitis B vaccination of newborn infants: clinical of new vaccine formulation and dose regime. *Hepatology* 1987; 7: 941-945.
270. JILG W, DEINHARDT F. Results of immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine. *J Infect* 1986; 13(Suppl A): 47-51.

Bibliografía

271. ORDEN 7 de Enero de 1988. BOJA número 6 de 26 de Enero de 1988.
272. LATOUR J, ALVAREZ-DARDET C. La medición del nivel socioeconómico. *Med Clin* 1989; 92: 470-474.
273. BLAU P, DUNCAN OD. The American occupational structure. Nueva York: JOHN WILEY and Sons 1967.
274. OFFICE OF POPULATION CENSUSES AND SURVEYS. Registrar's decennial supplement on occupational mortality 1979-83. Londres: HM Stationary Office 1986.
275. PIEDROLA AG, MAROTO MC. El método ELISA: Técnicas y aplicación. *Laboratorio* 1978; 65: 59-76.
276. GARCIA MC. Métodos inmunoenzimáticos con especial referencia al sistema EMIT. *Laboratorio* 1980; 70: 342-344.
277. SEMPERE S. Enzimoimmunoensayo. *Laboratorio* 1984; 78: 415-433.
278. ENGUALL E, PERLMAN P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantitative assay immunoglobuline G. En: PIEDROLA G, MAROTO MC. "El método ELISA: Técnicas y aplicación". *Laboratorio* 1978; 65: 59-75.
279. WEEMEN B, SCHUURS A. Immunoassay using antigen-enzyme conjugate. *FEBS (letters)* 1971; 15: 232-237.
280. REVILLA E, BERNAL MC, LEYVA A, GALAN I, PIEDROLA G, MAROTO MC. Estudio comparativo en suero y papel de filtro impregnado en sangre total en diferentes técnicas inmunoenzimáticas. *Rev Diag Biol* 1989; 38: 39-40.
281. MARTIN ANDRES A, LUNA DEL CASTILLO J DE D. *Biostatística para las Ciencias de la Salud*. Ed. Norma. Madrid 1988.

#### Bibliografía

282. CARRASCO JL. El Método Estadístico en la Investigación Médica. Ed. Ciencia 3 SA. Madrid 1986.
283. BANEGAS JR, GONZALEZ J, MARTIN JM, RODRIGUEZ F, VILLAR F. Introducción a la Epidemiología Moderna. Guía Práctica. Madrid 1987.
284. JENICEK M, CLEROUX R. Normalidad y Diagnóstico individual. Diagnóstico clínico y encuestas de detección. En: JENICEK M, CLEROUX R. Epidemiología. Principios. Técnicas. Aplicaciones. Ed Salvat. Barcelona 1987: 13-32.
285. GHENDON Y. Who programme on control of hepatitis B: possibility of global eradication of new cases of acute and chronic hepatitis B by year 2010. International Conference on Prospects for Eradication of Hepatitis B virus. Geneva, 23-24 February 1989. Libro de Ponencias: 78-80
286. TEJEDOR JC, SAYALERO M, REYES P. Gestantes portadoras crónicas de Ag HBs. Características epidemiológicas. Libro de Comunicaciones. X Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Málaga 1988: 333.
287. CILLA G, PEREZ-TRALLERO E, IDIGORAS P, ZABALZA M, GARCIA M. Bajo riesgo de transmisión vertical del virus de la hepatitis B en guipozcoa. Libro de Comunicaciones. III Congreso SEIMC. Granada 1988. 178.
288. DE JUANES JR, VILLAGRASA JR, DE LA FUENTE P, FUERTES A, PASCUAL I, LAGO E. Marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en población femenina de Madrid. Un riesgo en la transmisión vertical. Rev Esp Microbiol Clín 1989 (Enero): 9-16.
289. SANCHEZ A, LISSEN E, GARCIA F et al. Prevalencia de los marcadores serológicos de los virus A y B de la hepatitis en donantes voluntarios de Sevilla. Gastroenterol y Hepatol 1983; 6: 62-66.

Bibliografía

290. BANCO DE SANGRE. Datos no publicados. Granada 1989.
291. ELORZA MD, SANCHEZ M, GONZALEZ ML et al. Resultados de un programa de inmunoprofilaxis frente al VHB en RN de madres adictas a la heroína. Libro de Comunicaciones, X Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Málaga 1988; 332.
292. DENIS F, MOUNIER M, ALAIN J, BAUDET J, TABASTE JL. Portage de l'antigène HBs chez les femmes enceintes et diffusion du virus dans leur famille. La Presse Medicale 1985; 14: 1564.
293. HADZIYANNIS S, MERIKAS G, PANETSOS S, KOUREPI M. Hepatitis associated antigen carriers among blood donors in Greece. Amer J Dis Child 1972; 123: 381-383.
294. McQUILLAN GM, TOWNSEND TR, FIELDS HA, CARROLL M, LEAHY M, POLK BF. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in the United States. Am J Med 1989; 87(Supl. 3A): 5-10.
295. MOLLICA F, MUSUMECI F, FISCHER A. Neonatal hepatitis in five children of a hepatitis B surface antigen carrier woman. J Pediatr 1977; 90: 949-951.
296. ARISTEGUI J, MARTINEZ A, PEREZ A, RODRIGUEZ A, GONZALEZ A, VELGADO A. Hepatitis B de transmisión vertical. An Esp Pediatr 1989; 30: 3-7.
297. ELLA MG. Inmunopatología. Hepatitis víricas. JANO 1987; 1(8): 671-675.
298. HIEBER JP, DALTON D, SHOREY J, COMBES B. Hepatitis and pregnancy. J Pediatr 1977; 91: 545-549.
299. TORRES JM, FOS E, VILANOVA JM, FORTUNY C, RODRIGUEZ-HIERRO F. Transmisión vertical del VHB: Eficacia de una nueva pauta de inmunoprofilaxis. Libro de Comunicaciones, X Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Málaga 1988; 331.

#### Bibliografía

300. YANAGIDA M, HORIGUCHI S, FUJII T et al. Failure of maternofetal transmission for small as well as large molecular hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1979; 95: 76-77.
301. HEIJINK RA, WEBER YAM, MAZEL JA. Hepatitis B vaccination in newborn babies. *Lancet* 1988, May 28: 1226.
302. DELGADO A, ARISTEGUI J. SIDA en el niño (I). *Medicina Integral* 1989; 14: 359-367.
303. RULL S. Vacuna antihepatitis B: aspectos actuales. *Boletín de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva* 1989; VIII (3): 175-182.
304. ALPER CA, KRUSKALL MS, MARCUS-BAGLEY D et al. Genetic prediction of non response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; 321: 708-712.
305. SERRA MA, MARTI L, RODRIGO JM et al. estudio del grado de aceptación de un programa de vacunación antihepatitis B y factores condicionantes de la respuesta inmunológica en el personal laboral del Hospital Clínico de Valencia. *Gastroenterol y Hepatol* 1987; 10: 157-160.
306. OMEÑACA F. Experiencia en recién nacidos con vacuna DNA-R antihepatitis B (Engerix-B). Libro de Comunicaciones. Congreso de Medicina Preventiva y Salud Pública 1987:42.
307. DAVIDSON M, KRUGMAN S. Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: immunogenicity and effect of a booster dose. *J Infect* 1986; 13(Suppl. A): 31-38.
308. HOLLINGER FB. Factors influencing the immune response to hepatitis B vaccine. Booster dose guidelines and vaccine protocol recommendations. *Am J Med* 1987; 87(Suppl. 3A): 36-41.
309. JILG W, SCHMIDT M, DEINHARDT F. Immune response to late booster doses of hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1985; 17: 249.

Bibliografía

310. FOLLET EAC, SYMINGTON IS, CAMERON MG. Experience with hepatitis B vaccination in nurses in a hospital for the mentally handicapped. Lancet 1987; 2: 728.
311. RIVERA F, DIAZ MA, LISSEN E, GARCIA F, LEAL M, SANCHEZ-QUIJANO. Evaluación de la eficacia esperada de una vacuna comercial (H-B-VAX) durante la ejecución de un programa de vacunación en personal hospitalario. Gastroenterol y Hepatol 1985; 8: 491-494.
312. KANE MA, ALTER MJ, HADLER SC, MARGOLIS HS. Hepatitis B infection in the United States. Am J Med 1989; 87(Suppl. 3A): 11-13.
313. REAL DECRETO 3179/1983 de 23 de Noviembre de 1983.
314. REAL DECRETO 93/89 de 20 de Enero de 1989.