

LORETO BENGOCHEA PERE

EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LA INFECCION POR VHB EN
CANTABRIA

TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA II

1994

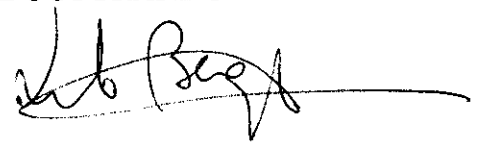
**EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DE LA INFECCION POR VHB EN
CANTABRIA**

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL

EL DIRECTOR

DR CESAR NOMBELA CANO

EL DOCTORANDO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Loreto Bengoechea Pere', with a long horizontal flourish extending to the right.

LORETO BENGOCHEA PERE

DEDICATORIA

A mi marido Ignacio que supo entusiasmarme en la realización de esta tesis, a mis hijos Aitor e Ignacio que vean que con esfuerzo se consiguen ciertas metas, y un grato recuerdo a la memoria de mis padres.

AGRADECIMIENTOS

Muchas son las personas que de una u otra manera han apoyado y ayudado a la realización de este trabajo. En el orden académico agradezco el apoyo, atención y consejos puesto en el desarrollo de mi tesis al director de ella, Doctor Cesar Nombela Cano.

También quiero destacar en primer lugar el enorme interés puesto en el desarrollo de este estudio, tanto al Dr Germán Romero, que con su enorme paciencia me ayudó en el proceso informático de la tesis así como me esclareció interesantes dudas estadísticas, como al Dr José Manuel Echevarría que dada su amplia experiencia en el estudio de la hepatitis B, me ha permitido gracias a sus constantes críticas constructivas a estructurar esta tesis. No quiero olvidar al equipo de Microbiología Diagnóstica de Majadahonda que me han atendido muy bien siempre que me he desplazado a su laboratorio.

Los compañeros de trabajo de la Sección de laboratorio de la Consejería de Sanidad que participaron en la recogida de datos y muestras de sueros entre los años 1984-1990: M^a Teresa González, Guadalupe Vega, Josefina Varés, Ana Marugán, Ana de la Calle, Carmen Gutiérrez y Gema Abad. El Dr. Fernando Alvarez como jefe del laboratorio, me facilitó el material necesario, y la Dra Carmen Perez por su desinteresada ayuda.

La consulta de Maternología con las Dras Mar Sánchez y Concepción Oria así como a la matrona Natalia García, me facilitaron cuantos datos precisé.

La consulta de Enfermedades de Transmisión Sexual a cuyo frente está el Dr. Luis Viloria, me facilitó la clasificación de los pacientes que se mencionan en el

correspondiente apartado.

Fany, responsable de la Biblioteca del C.M.N. Marqués de Valdecilla, me proporcionó gran parte de la bibliografía consultada.

La Dra. Carmen Rodríguez-Avial, puso a mi disposición cuanto precisé de la Biblioteca del departamento de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense.

Al Dr. Julio Alonso por su apoyo incondicional en el desarrollo de esta Tesis.

A todos ellos mi agradecimiento.

INDICE

1. INTRODUCCION	1
1.1 HEPATITIS B	5
1.1.1 VIRUS DE LA HEPATITIS B	5
1.1.1.1. Taxonomia	5
1.1.1.2. Características biológicas del VHB.....	5
Antígeno de superficie del VHB	7
Nucleocápside viral	8
Genoma del VHB	9
Replicación del VHB	12
1.1.2. PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNE	16
1.1.2.1. Infección aguda	17
1.1.2.2. Infección crónica	18
1.1.2.2.1. Inmunotolerancia	19
1.1.2.2.2. Variantes pre-C defectivas....	20
1.1.2.3. Inmunidad a la reinfección.....	22
1.1.2.3.1. Bases de la inmunidad	23
1.1.2.3.2. Escape a respuesta. Variantes "a" defectivas.....	23
1.1.3. EXPRESION CLINICA	24
1.1.3.1. Hepatitis aguda	26
1.1.3.2. Hepatitis crónica	26
1.1.3.3. Cirrosis hepática	27
1.1.3.4. Carcinoma hepatocelular	28
1.1.4. DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR VHB 30	30
1.1.4.1. Diagnóstico serológico.....	30
1.1.4.2. Marcadores de infección en el hígado.	33
1.1.4.3. Epidemiologia	34
1.1.5. TRATAMIENTO.....	39
1.1.5.1. Antivíricos	39
1.1.6. PROFILAXIS.....	43
1.2. HEPATITIS C	51

2. OBJETIVOS	61
3. MATERIAL Y MÉTODOS	63
3.1. Muestras analizadas	64
3.2. Métodos	68
3.2.1. Pruebas de laboratorio	68
3.2.1.1. Test bioquímico	68
3.2.1.2. Estudios serológicos	68
3.2.2. Determinación de marcadores serológicos del VHB mediante ELISA	69
3.2.3. Determinación de marcadores serológicos del VHC mediante ELISA	69
3.2.4. Análisis estadístico	70
4. RESULTADOS	71
5. DISCUSION	99
6. CONCLUSIONES	112
7. BIBLIOGRAFIA	115

ABREVIATURAS

A lo largo del presente trabajo se hallaran las siguientes abreviaturas cuyo significado aclaramos a continuación.

- VHA virus de la hepatitis A.
- VHB virus de la hepatitis B.
- VHNANB virus de la hepatitis no A, no B.
- VIH virus de la inmunodeficiencia adquirida.
- HPT hepatitis postransfusional.
- HBsAg Antígeno de superficie de la hepatitis B.
- AntiHBs Anticuerpo frente al antígeno de superficie de la hepatitis B.
- AntiHBc Anticuerpo frente al antígeno del core de la hepatitis B.
- HBeAg Antígeno e de la hepatitis B.
- AntiHBe Anticuerpo frente al antígeno e de la hepatitis B.
- AntiVHC Anticuerpo frente al virus de la hepatitis C.
- AntiVIH Anticuerpo frente al virus de la inmunodeficiencia adquirida.
- DM Deficientes mentales.
- CI Cociente intelectual.
- I.A Institución abierta.
- I.C Institución cerrada.
- PCR Reacción en cadena de la polimerasa.
- ADN-VHB ADN del virus B.
- ELISA Enzimoimmunoensayo
- GOT Transaminasa glutámico oxalacética.
- GPT Transaminasa glutámico pirúvica.
- GGT Gamma glutamil transpectidasa.
- HBxAg Antígeno X del virus B.
- Ig Inmunoglobulina.
- RN Recién nacido.
- Bi Bilirrubina

Abreviaturas

- FA Fosfatasa alcalina
- IC Intervalo de confianza
- HBIG Inmunoglobulina específica contra el VHB

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La infección de la hepatitis B en los seres humanos constituye un importante y creciente problema para la salud a nivel mundial (1). El agente causante, el virus de la hepatitis B (VHB), reside fundamentalmente en un reservorio de portadores crónicos que sobrepasan los 280 millones de personas a nivel mundial (1). Estos individuos son potencialmente susceptibles en cuanto a las consecuencias fatales o debilitantes de la enfermedad crónica del hígado, cirrosis hepática, o carcinoma hepatocelular primario, a causa del VHB. Los significativos índices globales de mortalidad y morbilidad ocasionados por la hepatitis B inciden de forma importante en los costes de la salud pública.

Los virus normalmente poseen una especificidad que les dirige primariamente a un órgano, tejido ó célula específica. Este fenómeno está mediado por receptores, específicos para el virus o la clase de virus al que pertenece, que tiene un equivalente específico en la célula. El virus de la hepatitis B (VHB) ejerce su efecto primariamente sobre el hígado, aunque puede ser identificado sobre otras células o tejidos tales como los linfocitos, los testículos, vasos sanguíneos medianos y pequeños y posiblemente en otros lugares.

Hay otros cuatro virus conocidos actualmente que producen una compleja sintomatología similar a algunas de las manifestaciones clínicas del virus de la hepatitis B, aunque son diferentes a él y diferentes entre sí. Los virus de la Hepatitis A y de la Hepatitis E pueden causar hepatitis aguda, mientras que los virus de la Hepatitis B, de la Hepatitis C y de la Hepatitis Delta se encuentran asociadas a enfermedad crónica, aunque también pueden causar hepatitis aguda.

Actualmente disponemos de una vacuna eficaz únicamente para la Hepatitis A y B, también disponemos de gammaglobulinas que ofrecen una protección temporal frente a la Hepatitis A y B. La identificación de estos virus fue una consecuencia de la investigación molecular, clínica y epidemiológica conjunta en regiones en las que

los virus eran más prevalentes, es decir, en Asia, Africa y en la región del Pacífico.

La infección en los adultos da lugar a un cuadro de hepatitis aguda que se prolonga durante algunas semanas y que, en el 90-95% de los casos, evoluciona favorablemente hacia la recuperación y cura, quedando inmunizado el sujeto frente a nuevos contactos con el virus. A pesar de ello, el 5-10% de estos pacientes son incapaces de eliminar el virus, y quedan como portadores crónicos, siendo frecuente el desarrollo de la hepatitis crónica y de cirrosis hepática. Más aún los portadores crónicos se convierten en reservorio de la infección, facilitando su difusión. La infección en el recién nacido es diferente, generalmente asintomática pero, en más del 95% de los casos evoluciona hacia la cronicidad. Este es el mecanismo habitual de contagio de las áreas endémicas, en las cuales la prevalencia de infección entre la población es superior al 10%.

El descubrimiento del antígeno Australia por el investigador Blumberg y cols en 1965 (2), supuso el inicio de la moderna investigación sobre el virus de la hepatitis B. Se comenzó a trabajar en la elaboración de una vacuna antihepatitis B específica pero la imposibilidad de cultivar el virus cerró las posibilidades de seguir con la estrategia habitual para la obtención de la vacuna. Actualmente se conocen las características morfológicas de dicho virus y se han identificado varios sistemas antígeno-anticuerpo relacionados con el mismo. Figura 1.

En la década de los sesenta, Krugman observó que la administración de suero de portadores crónicos, previamente calentado, podría prevenir la infección en los receptores. En 1977, un grupo del Instituto Pasteur elaboró la primera vacuna específica, obteniendo plasma de portadores crónicos de HBsAg y extrayendo las partículas esféricas del antígeno, que no contenían ADN vírico; este grupo comprobó, así, que su administración es inmunogénica y no infecciosa, propiciando en el receptor la síntesis de anticuerpos específicos (antiHBs) neutralizadores, que protegen de la infección.

En el año 1982 aparecieron las primeras vacunas obtenidas por ingeniería genética. Los resultados obtenidos con la aplicación de estas vacunas son excelentes, están exentas de efectos adversos y son efectivas en más del 95% de los sujetos vacunados.

Durante los últimos 10 años se han vacunado de manera más o menos sistemática, en los países occidentales, el personal sanitario, los politransfundidos, los homosexuales masculinos, los hemodializados, y los recién nacidos de madres portadoras del virus. Las estadísticas de organizaciones sanitarias como la OMS, demuestran que no ha disminuido en el mundo el número de casos de hepatitis B ni de portadores crónicos. Este hecho no es extraño ya que muchos estudios epidemiológicos demuestran, también en nuestro medio que más de la mitad de los casos de hepatitis B se producen en personas que no pertenecen a los grupos de riesgo antes mencionados y por tanto , no se puede prevenir. La alternativa a esta política sectorial es la vacunación universal. Por todos estos motivos el Ministerio de Sanidad está implantando dentro del territorio nacional, a través de las Comunidades Autónomas la vacunación antihepatitis B. Las Comunidades Autónomas que actualmente tienen en su calendario vacunal la vacuna antihepatitis B son: Cataluña, Castilla-León, Extremadura, Valencia, Navarra, Baleares, La Rioja y Galicia.

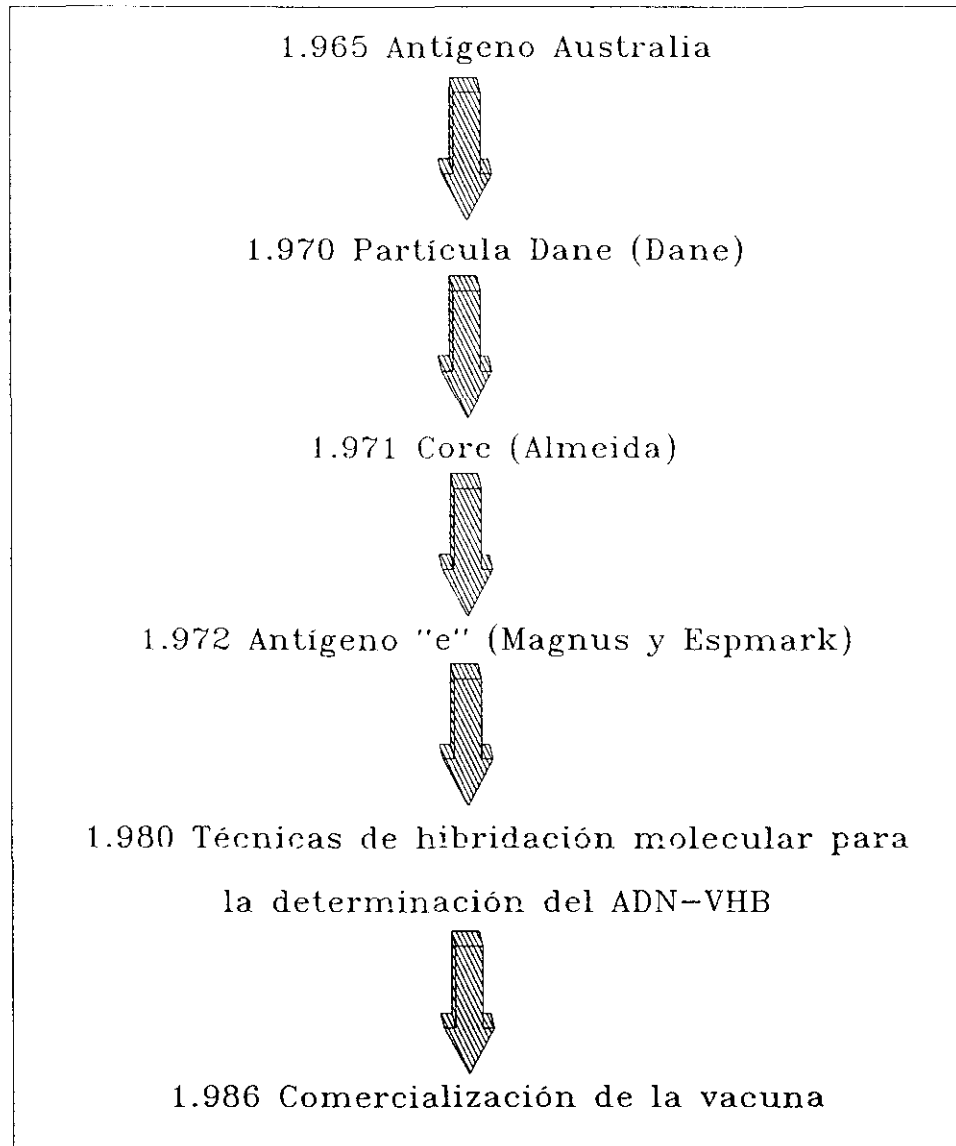


Figura 1. Descubrimiento de los principales componentes del virus B.

1.1 HEPATITIS B

1.1.1. VIRUS DE LA HEPATITIS B

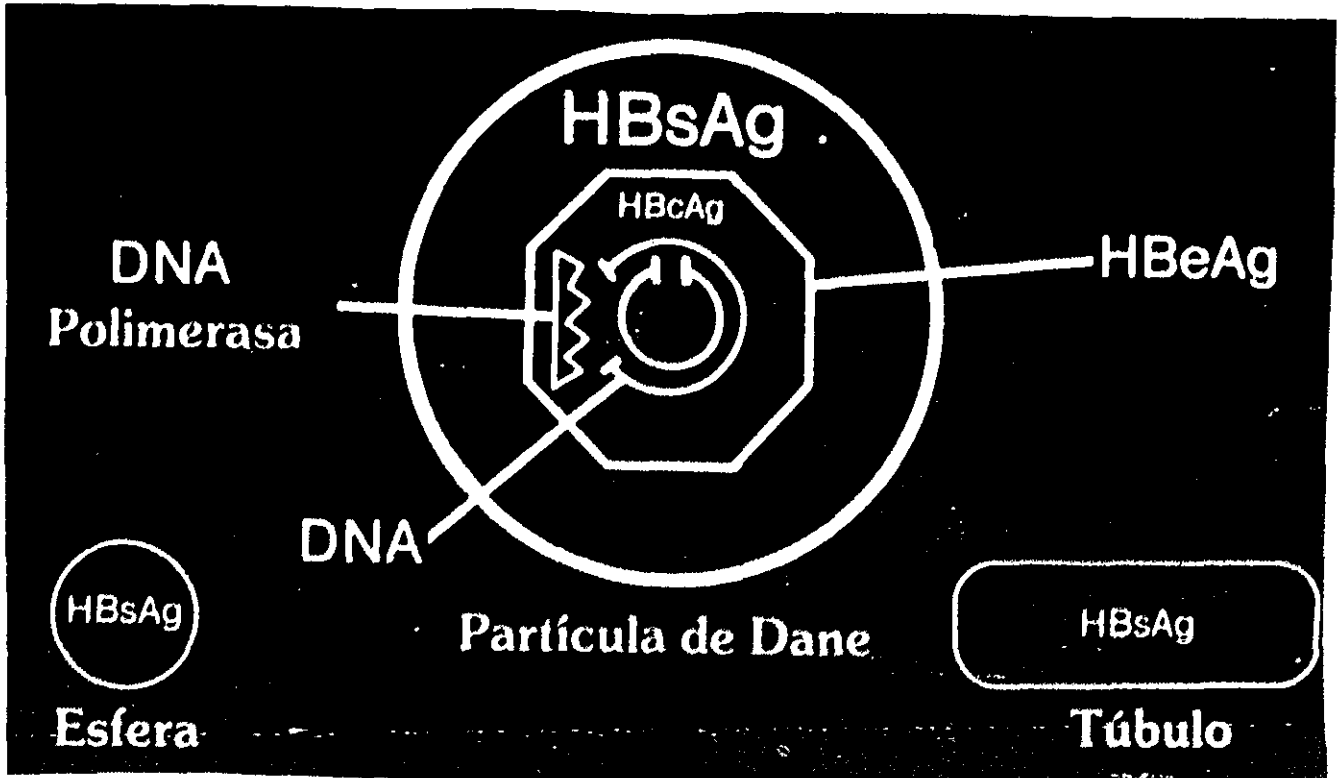
1.1.1.1. TAXONOMIA

El virus de la hepatitis B pertenece a la familia de los hepadnavirus (virus ADN hepatotrópicos) junto con los denominados virus B-like como el virus de la hepatitis de los hargados (65HV), el virus de la hepatitis del pato de Pekin (DHBV) y probablemente, los virus no-A, no-B de la hepatitis humana (3-6). Estos virus son muy similares en cuanto a su morfología, tamaño y organización del genoma viral, lo que ha permitido la utilización de virus animales como modelo para el estudio de la biología del VHB. Todos ellos pueden persistir indefinidamente en sus huéspedes sin consecuencias patológicas o causando un gran número de enfermedades hepáticas, desde una hepatitis inaparente a una cirrosis. Actualmente está demostrado que el WHV y el VHB pueden jugar un papel importante en la génesis del carcinoma hepatocelular. (7,8).

1.1.1.2. CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DEL VHB

El virus B ó partícula Dane está compuesto por una cápsula externa de naturaleza lipoproteica, rodeando una cápsula interna o nucleocápside que contiene una doble cadena circular de ADN, una ADN polimerasa y una proteinkinasa (9,10).
Figura 2.

El antígeno Australia o antígeno de superficie (HBsAg) corresponde a la envoltura lipoproteica de la partícula Dane, y también al exceso de lipoproteínas sintetizadas en el hepatocito, que se manifiestan morfológicamente como partículas esféricas de 20 nm y formas tubulares visibles mediante microscopio electrónico en el suero de los sujetos infectados por el VHB (11).



Virus B

Figura 2. Representación esquemática de la estructura de las partículas Dane.

El análisis bioquímico del HBsAg ha permitido identificar dos polipéptidos, el PI de & 23.000 daltons y el PII de & 27.000 daltons, que están presentes en el suero en idéntica proporción, diferenciándose solamente porque el HBsAg PII está glicosilado (12,13).

En el suero de los pacientes infectados por el VHB, existen, además del virus completo (partícula Dane), unas partículas esféricas de 20 mm. y otras tubulares del mismo diámetro y diferente longitud, constituidas por el mismo material que la cubierta del virus, que ha sido fabricado en exceso por los hepatocitos infectados y liberados al plasma. Estas partículas poseen un determinante antigénico común al de la cubierta vírica denominado antígeno de superficie del VHB (HBsAg). El core posee una estructura antigénica distinta (AgHBc). En caso de infección por el virus B, el core se replica en los hepatocitos, y el material que constituye la cubierta del virus se sintetiza en el citoplasma. Las partículas de core formadas, atraviesan la membrana nuclear y se rodean de AgHBs en el citoplasma, pasando a la circulación el virus completo al destruirse las células hepáticas.

ANTIGENO DE SUPERFICIE DEL VHB

El antígeno de superficie de la hepatitis B, es de naturaleza lipoproteica. En su estudio se han identificado diferentes subtipos antigénicos del HBsAg, existe un determinado grupo específico denominado "a", subdividido a su vez en a1, a2, a3, y otros dos subtipos mutuamente exclusivos llamados d/y y w/r. Basados en esta clasificación podemos encontrar cuatro subtipos principales del HBsAg, el adw, ayw, adr y ayr, cuyo interés se limita a los estudios epidemiológicos, dado que no guardan ninguna relación con el cuadro clínico ni con factores pronósticos de las hepatopatías producidas por el VHB (14-17).

La distribución geográfica de los distintos subtipos antigénicos es desigual. Los subtipos adw y ayw predominan en América del Norte, Europa y África. El

subtipo adr, prevalece en algunas zonas del sudeste asiático y lejano Oriente, y el subtipo ayr se ha identificado en algunas poblaciones aisladas de Oceanía. Esta distribución probablemente refleje el lugar de origen de cada subtipo, así como las migraciones de las poblaciones infectadas (18,19).

NUCLEOCAPSIDE VIRAL

Frente al HBsAg se desarrolla el antiHBs, este anticuerpo generalmente alcanza sus mayores niveles en la fase de convalecencia tras la infección aguda por el virus B cuando el HBsAg ha desaparecido del suero, luego permanece a títulos bajos durante mucho tiempo confiriendo inmunidad al individuo, de tal forma que la presencia conjunta de anticuerpos frente al antígeno del core (antiHBc) y anticuerpos antiHBs se considera como indicativa de antigua infección curada con eliminación del VHB (20).

La existencia de un segundo sistema antígeno-anticuerpo se demostró al realizar el análisis antigénico de la partícula Dane. Al eliminar la cápsula externa se pudo observar que el núcleo central o core era antigénicamente distinto del HBsAg (11). Este nuevo sistema antigénico se denominó HBcAg/antiHBc. El antígeno core circula en la sangre formando complejos antígeno-anticuerpo con el antiHBc, siendo preciso romper estos complejos para determinar dicho marcador (21-24). Mediante técnicas de inmunofluorescencia e inmunoperoxidasa indirecta, el HBcAg también puede ser detectado en el núcleo y citoplasma de los hepatocitos infectados por el VHB (25-33). Su anticuerpo (antiHBc) aparece en el suero aproximadamente a los dos meses de la infección por el VHB, coincidiendo con el mayor título de HBsAg y en el momento en que la hepatitis aguda se encuentra en la fase más florida, persistiendo a títulos bajos durante muchos años. Durante la hepatitis aguda, los niveles de antiHBc de tipo IgM son muy altos mientras que los títulos de antiHBc de tipo IgG son bajos. Cuando la hepatitis evoluciona hacia formas crónicas los anticuerpos antiHBc de tipo IgM desaparecen, generalmente, pudiéndose solo detectar los de tipo IgG (34-

37). La utilización de técnicas sensibles para la determinación del antiHBc de tipo IgM ha permitido detectar dicho marcador a títulos bajos en algunas hepatopatías crónicas HBsAg positivo (38-41). Así, el hallazgo de unos niveles bajos antiHBc IgM en las hepatopatías crónicas HBsAg positivas suele ser indicativo de la presencia de una replicación activa del VHB.

El tercer sistema antigénico asociado al VHB es el HBeAg, que fue inicialmente descrito por Magnius en 1972 (42). El HBeAg es sintetizado en exceso para requerimientos de formación de las partículas Dane. El HBeAg y los virus B son expulsados al mismo tiempo de los hepatocitos, por lo que su presencia en el suero fue considerada como indicativo de la existencia de replicación viral activa (43,44). La seroconversión a antiHBe generalmente se precede de una exacerbación de la actividad inflamatoria hepática que corresponde a la necrosis de los hepatocitos infectados por el VHB, y generalmente se sigue de la normalización histológica y bioquímica de la hepatopatía (45,46).

Otro antígeno ligado al virus B, es el antígeno e (AgHBe). Es un péptido producto de la hidrólisis del AgHBc combinado con varias cadenas de IgG. Su presencia en el suero está íntimamente relacionada con la actividad de la DNA-polimerasa y con la concentración de partículas Dane en el suero. Es por lo tanto un indicador de la replicación vírica activa y de la infecciosidad de la sangre que contiene AgHBs.

GENOMA DEL VHB

El genoma del VHB consiste en una molécula circular de ADN formada por dos cadenas, una larga o negativa de 3182 a 3221 pares de bases de longitud y otra corta o positiva de longitud variable, que oscila entre el 15-60% de la longitud de la cadena larga (47-51). Esta cadena larga porta cuatro regiones bien delimitadas que representan los nucleótidos que codifican la síntesis de las principales proteínas del

VHB. Así, el gen S codifica la síntesis del HBsAg, el gen C la síntesis del HBcAg y probablemente del HBeAg, el gen P se piensa que es el encargado de la síntesis de la ADN polimerasa y por último el gen X codifica una proteína (HBxAg) que está presente en el core y que funciona como transactivador de transcripción (52-55). Figura 3.

El mecanismo utilizado por el VHB para unirse a la membrana del hepatocito y penetrar en el interior de la célula no es bien conocido. Sin embargo, es posible que el VHB, al igual que otros virus, emplee receptores específicos para unirse a la membrana celular, seguido por la penetración en el citoplasma por endocitosis o fusión de membranas. Se ha observado que en el HBsAg existen receptores para la albúmina polimerizada humana (pHSA), que se encuentra en dos polipéptidos, el GP33 y GP36. Estos receptores están en la superficie de las partículas Dane y de las partículas de 22 nm esféricas y tubulares. La síntesis de estas proteínas está codificada por la región Pre S que forma parte del gen S (56-59). El hallazgo de estos receptores para la albúmina polimerizada humana en la membrana del VHB, unido a la existencias de zonas de unión para la polialbúmina en la membrana de los hepatocitos, ha conducido a la hipótesis de que el virus B utiliza la albúmina polimerizada humana para unirse a la membrana de los hepatocitos. El desarrollo de anticuerpos frente a los receptores de la albúmina polimerizada humana (pHSA) impide la unión del VHB a los hepatocitos, jugando un papel importante en el control de la infección por el virus B (60-63).

Después de la penetración del virus B en el hepatocito, el ADN-VHB llega al núcleo donde se transforma en una doble cadena completa, a partir de la cadena larga y mediante una RNA polimerasa se transcriben múltiples copias de RNA que se denominan pregenoma. Este es encapsulado con la DNA polimerasa, y la cadena larga de ADN es sintetizada mediante la transcripción inversa del pregenoma, que simultáneamente es degradado por una RNAasa. La cadena corta se sintetiza mediante la ADN polimerasa utilizando la cadena larga como copia.

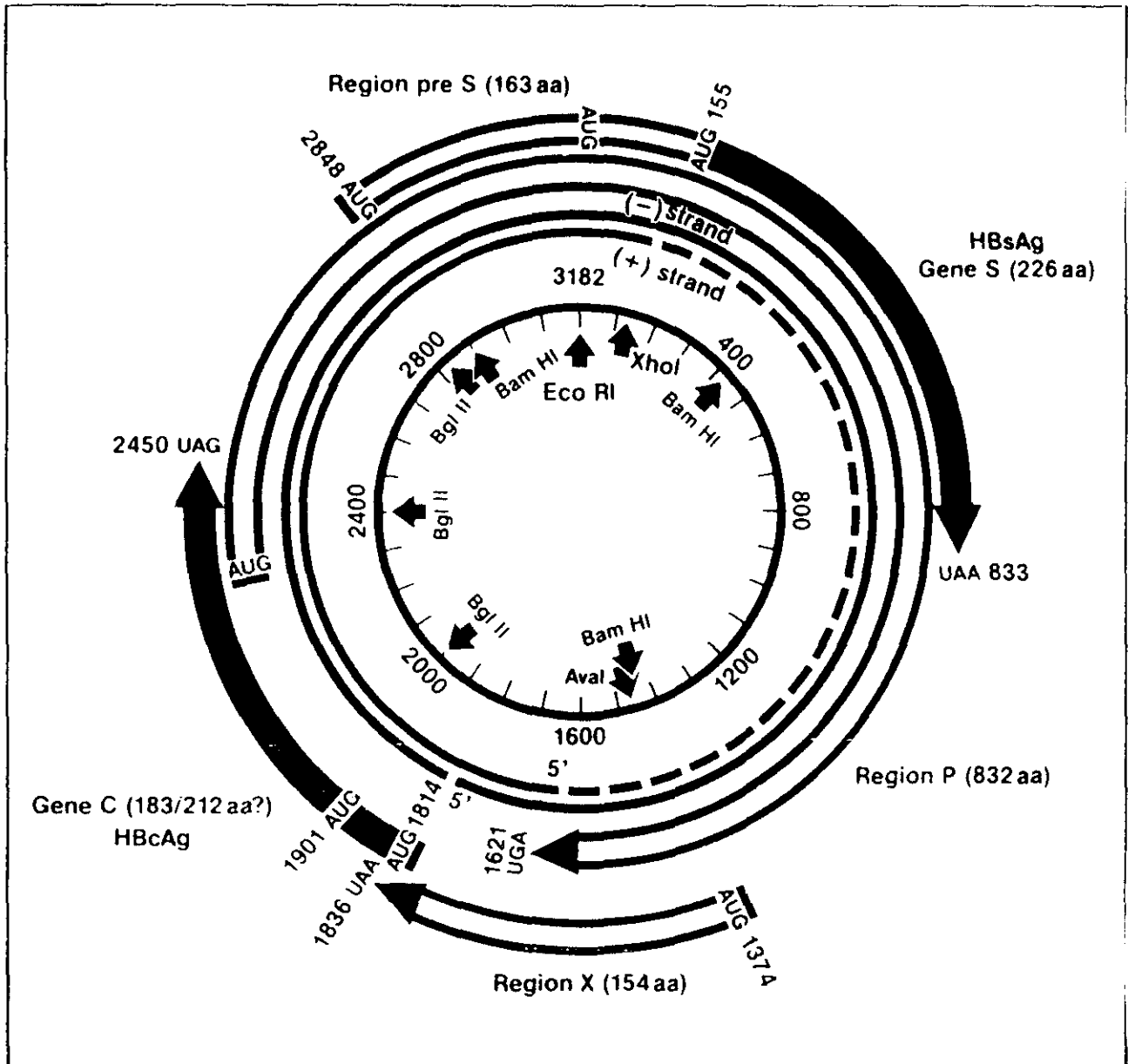


Figura 3. Estructura del ADN del VHB.

Posteriormente el core se rodea de HBsAg y es secretado fuera de la célula (64,65). No se conocen aún con exactitud que fases de la replicación ocurren en el núcleo y cuales en el citoplasma, pero estudios recientes sugieren que la replicación viral ocurre predominantemente en el citoplasma de los hepatocitos (66,67). Figura 4.

REPLICACION DEL VHB

La determinación de ADN-VHB sérico ha permitido conocer con más exactitud el ciclo biológico del VHB. Actualmente se piensa que la infección por el virus B evoluciona en dos fases, una inicial replicativa y otra posterior no replicativa (28,68). Figura 5 y 6.

Durante la infección aguda y el período inicial de la infección crónica, el VHB está presente en forma libre y se replica en los hepatocitos, produciendo una transcripción completa de todos sus genes, con formación de partículas Dane, ADN polimerasa, HBsAg, HBcAg y HBeAg.

Esta fase se caracteriza por una gran infectividad y por la existencia de necrosis hepatocelular. Dependiendo de determinados factores, especialmente de la respuesta inmune del enfermo, la fase replicativa pasa a no replicativa, en la que desaparece el ADN-VHB libre. Si el período de replicación del virus B es corto todos los antígenos del VHB desaparecen del suero, seroconvirtiéndose a sus correspondientes anticuerpos. Cuando la fase replicativa es larga el ADN-VHB puede permanecer integrado en el núcleo de los hepatocitos. El ADN-VHB integrado es defectivo, pudiéndose solo transcribir el gen S que produce la síntesis del HBsAg, existiendo una pequeña o nula formación de HBcAg, HBeAg, ADN polimerasa y partículas virales (69). Esta fase se asocia a la existencia de antiHBe y un descenso de la actividad inflamatoria hepática. El paso de una fase a otra no es brusco, y durante el período de conversión puede observarse una discrepancia entre el HBeAg y el ADN-VHB, causada por la más larga vida media del HBeAg con respecto al

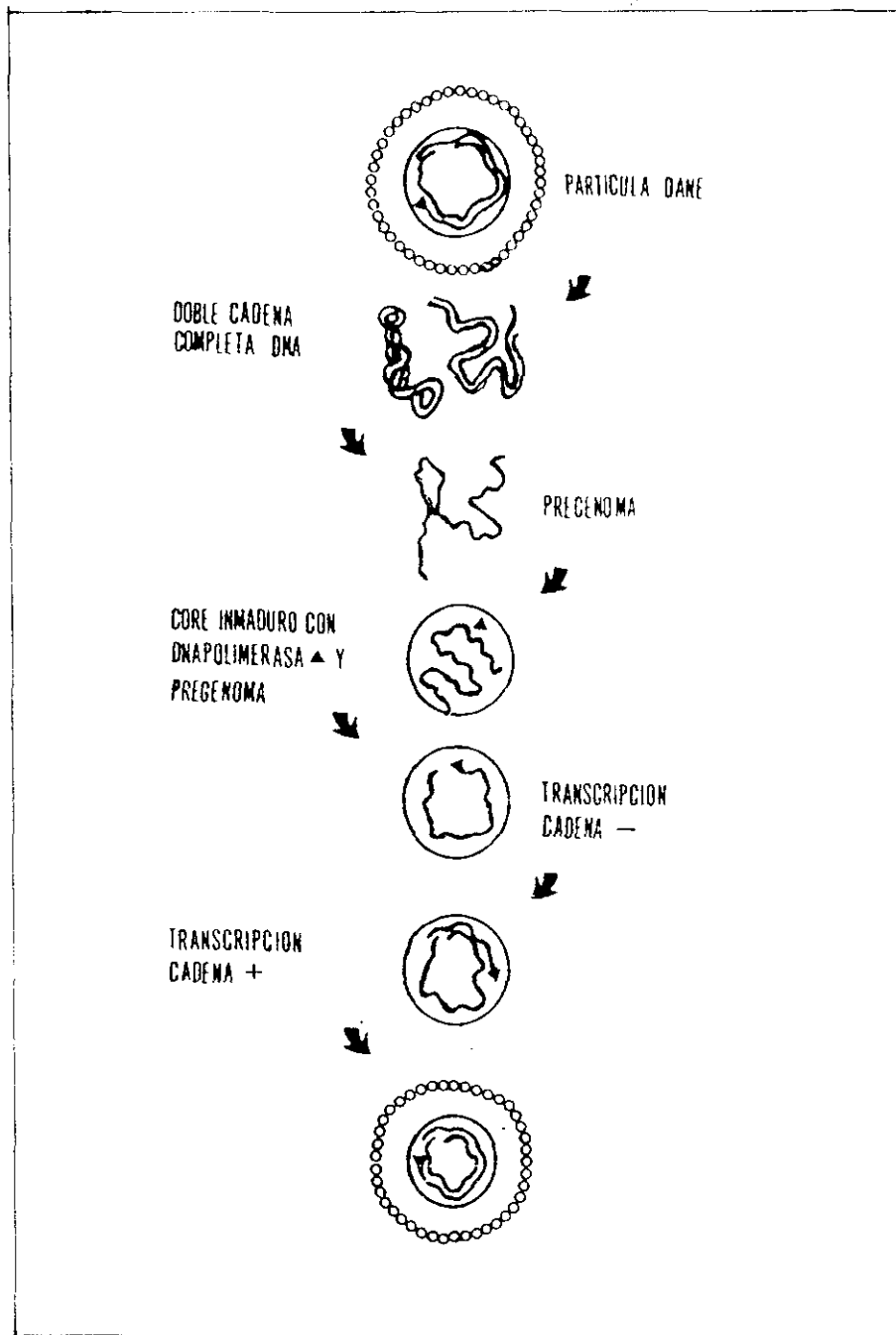


Figura 4. Esquema del mecanismo utilizado por el VHB para replicarse en el interior de los hepatocitos.

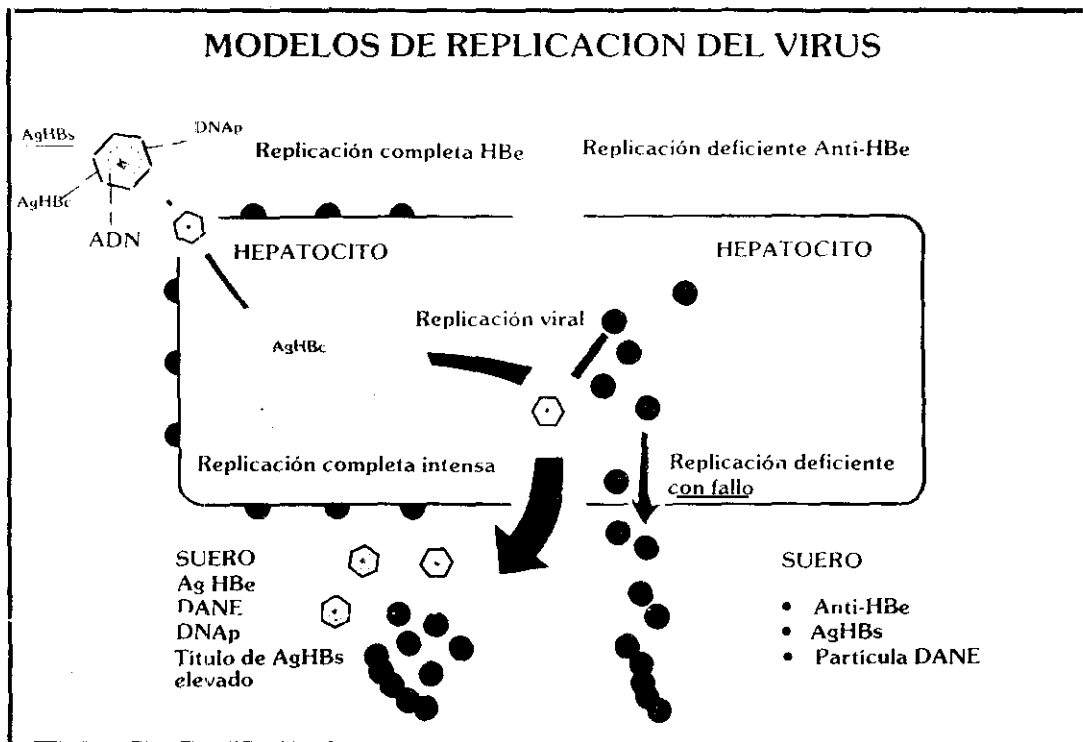


Figura 5. Modelos de replicación del virus B.

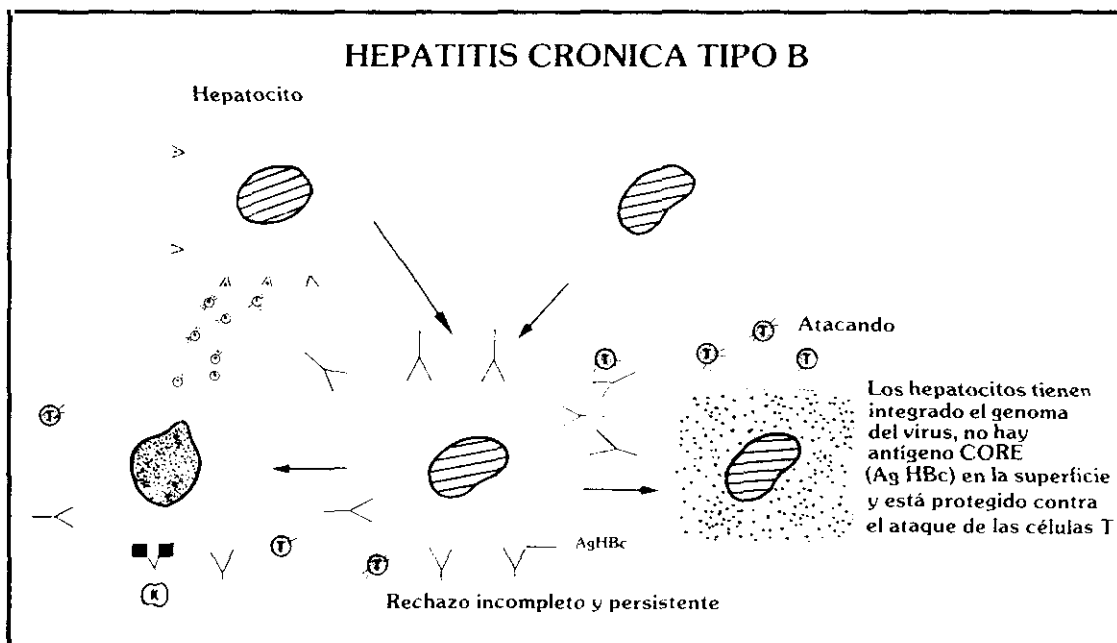
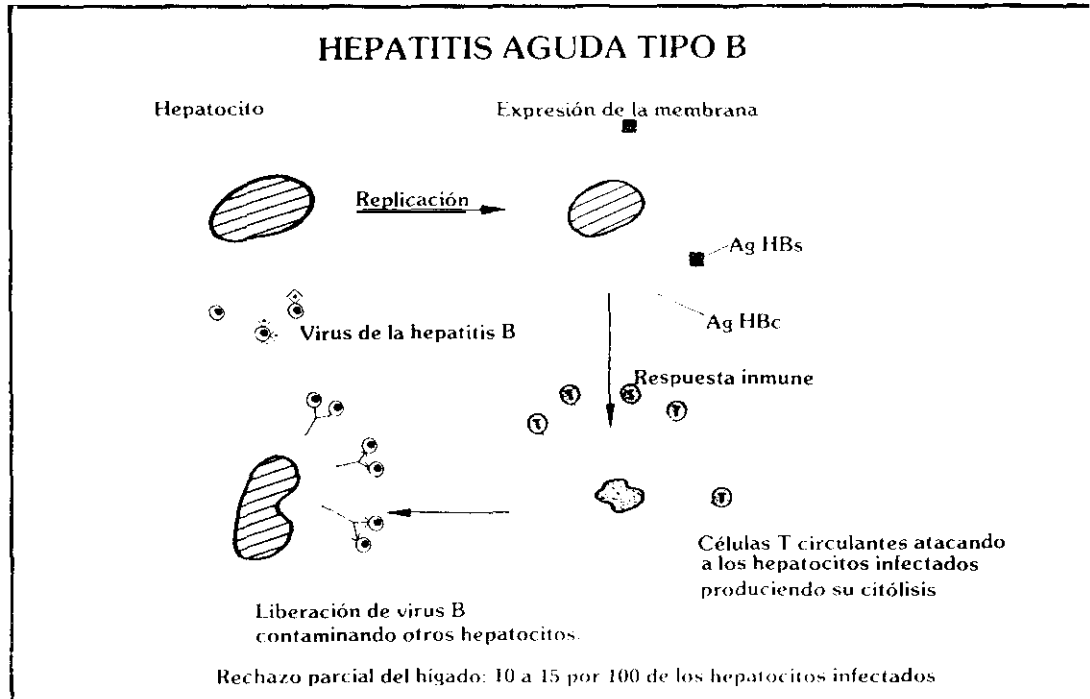


Figura 6. Replicación del VHB en una Hepatitis aguda tipo B y en una hepatitis crónica tipo B.

ADN-VHB (43,44,70,71).

1.1.2. PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNE

El virus de la hepatitis B, no es directamente citopático. La entrada del virus al organismo se verifica por vía percutánea, siendo los mecanismos de transmisión más comunes el parenteral, sexual y perinatal (72).

Estudios epidemiológicos han demostrado que en los países de elevada endenmicidad, la transmisión perinatal es la forma más frecuente de adquisición de la infección mientras que, en los países de baja endenmicidad la transmisión tiene lugar por contacto sexual o por la vía percutánea.

El mecanismo de infección no es totalmente conocido. Recientemente se ha señalado que el virus B se encuentra en los linfocitos de los sujetos infectados, sugiriendo que la replicación del virus en estas células puede preceder a la invasión del hígado.

Uno de los rasgos más característicos del virus de la hepatitis B es su capacidad para ocasionar una variada gama de enfermedades hepáticas agudas y crónicas. El virus al no ser directamente citopático, se ha considerado que el factor determinante de tipo clínico de la infección es la respuesta inmune del sujeto infectado contra las proteínas virales expresadas en la membrana del hepatocito (73-75).

La existencia de portadores de HBsAg con una histología hepática normal ha sugerido que el mecanismo diferente a la lisis celular, está involucrado en el desarrollo de las lesiones hepáticas. En los últimos años, la respuesta inmune del huésped a la infección por el VHB ha sido el objeto de diversos estudios encaminados a resolver la patogénesis de la enfermedad. Parece ser, que las consecuencias de la interacción entre la respuesta inmune del huésped y el virus o los hepatocitos

infectados son los responsables de la lesión hepatocelular que ocurre en la infección por el VHB. Se ha considerado que, tanto la lesión hepática aguda como la resolución de la enfermedad, son el reflejo de la respuesta apropiada. Por el contrario, la persistencia del virus o una infección sin alteraciones aparentes sugieren el fallo del huésped para montar una respuesta adecuada capaz de suprimir la replicación viral y erradicar los hepatocitos infectados (76-79).

Se pueden diferenciar dos patrones generales de respuesta clínica y serológica a la infección:

- Infección aguda.
- Infección crónica.

En más de la mitad de los casos, la infección transcurre de un modo inaparente y se resuelve sin ocasionar manifestaciones clínicas. En aproximadamente la mitad de los pacientes, la infección por el VHB ocasiona una hepatitis aguda, cuya gravedad y duración son sumamente variables. La hepatitis aguda B casi siempre se resuelve favorablemente y solo en un porcentaje muy reducido de casos, aproximadamente un 1%, ocasiona una hepatitis fulminante. Finalmente, entre un 5-10% de los pacientes, no elimina el HBsAg del suero y se convierten en portadores crónicos del virus con o sin hepatitis crónica.

1.1.2.1. INFECCION AGUDA

La elevada proporción de portadores de marcadores serológicos del VHB sin una historia previa de hepatitis aguda, sugiere que la infección subclínica y asintomática constituye la respuesta más frecuente a la exposición del VHB. Estos pacientes presentan HBsAg en el suero durante un breve período de tiempo y rápidamente desarrollan anticuerpos antiHBc y antiHBs.

Los individuos que han tenido una infección de este tipo se identifican por la presencia en su sangre de antiHBs y/o antiHBc y, más raramente antiHBe (80,81).

Durante la fase aguda de la enfermedad circulan en la sangre viriones completos, partículas defectivas de HBsAg y HBeAg mientras las funciones hepáticas permanecen normales.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas constituyen la expresión de la respuesta inmune desarrollada para eliminar el virus del organismo. Se cree que uno de los puntos clave es la destrucción de los hepatocitos en cuyo interior se está replicando el virus por mecanismos inmunológicos.

La infección es generalmente benigna y raramente causa una hepatitis severa o fulminante. De producirse esta última puede ser debido a una respuesta inmune exagerada (82).

La recuperación de la enfermedad va acompañada de la desaparición de HBeAg y la producción de antiHBe. Sin embargo la eliminación completa de la infección por VHB, se asocia a la aparición de antiHBs y especialmente de los anticuerpos dirigidos contra los epitopos codificados por la región pre-S que inhiben la asociación del virus a los receptores del hepatocito (83,84). En un porcentaje pequeño de casos el antiHBs no se desarrolla.

1.1.2.2. INFECCION CRONICA

En la mayoría de los pacientes la infección crónica por el VHB, transcurre en dos períodos claramente definidos por el diferente patrón de replicación viral: la fase replicativa y la no replicativa (85-88).

Durante el primer período la existencia de una intensa multiplicación vírica se traduce por la presencia en el suero de HBeAg ADN polimerasa y ADN viral. En esta fase las transaminasas están elevadas prácticamente en todos los casos expresando la existencia de necrosis celular. La duración de esta fase depende de los individuos, y va seguida en muchos casos de una segunda etapa caracterizada por la ausencia de replicación vírica en la que desaparece el HBeAg y el ADN viral, permaneciendo el HBsAg y apareciendo el antiHBe (89-91).

1.1.2.2.1. Inmunotolerancia

El virus de la hepatitis B basa su estrategia de persistencia en la inducción de un mayor o menor grado de tolerancia inmunológica a la infección en el individuo infectado (ver nº de cita 92 para revisión). Dado que el virus B no es directamente citopático para los hepatocitos, la hepatitis crónica revela el fracaso parcial de la estrategia, así como el fracaso de la respuesta inmune en la eliminación de la infección. Dentro de este esquema, parece que la salida de grandes cantidades de HBsAg y HBeAg al exterior de la célula infectada juega un papel importante en la inducción de esta inmunotolerancia (93).

La infección intra-útero proporciona ejemplos de inmunotolerancia extrema a la infección y constituye un mecanismo muy importante para la persistencia del virus en poblaciones en las que esta infección es endémica. Así, se han descrito casos de niños nacidos de madres crónicamente infectadas que replican grandes cantidades de virus en sus hepatocitos (presencia de altas concentraciones de HBsAg, HBeAg y ADN viral en suero), no responden con anticuerpos frente a ninguno de los antígenos virales (ausencia de antiHBc) y no presentan signos ni síntomas de citolisis hepatocitaria a lo largo de varios años de seguimiento (94).

En otro eslabón se situarían aquellos portadores crónicos que, tras una infección adquirida por vía vertical u horizontal, responden parcialmente con

anticuerpos frente al virus (antiHBe) y continúan con altos niveles de replicación viral (HBeAg y ADN viral en suero), presentando, en ocasiones, casos de hepatitis crónica que pueden controlarse en muchos casos con interferón, gracias al efecto modulador que ejerce este sobre la replicación del virus. En este esquema, la respuesta de anti-HBe marcaría el momento en que la respuesta inmune sería capaz por si misma de suprimir la replicación del virus en los hepatocitos, al facilitar la eliminación de las células infectadas por los mecanismos de citotoxicidad dependientes de anticuerpos. Figura 7.

No obstante lo coherente de este esquema patogénico, es la existencia de portadores crónicos en los que persiste durante años esta última situación, asociada a menudo a una importante necrosis hepática que puede desembocar en cirrosis, introduciendo un elemento no explicado satisfactoriamente por dicho esquema. La caracterización de las cepas pre-C defectivas del VHB y la demostración de que estos mutantes se generan y seleccionan dentro del propio individuo infectado, una vez que la respuesta de antiHBe ha tenido lugar (95), viene a rellenar este hueco y demuestra una vez que la estrategia de inducción de inmunotolerancia ha fracasado, las poblaciones del VHB poseen la suficiente plasticidad como para poner en marcha mecanismos de escape a la respuesta inmune del huésped que van a permitir la persistencia del virus. Así la presión inmune que supone la destrucción de las células que expresan el HBeAg en membrana, a través de su reconocimiento por antiHBe y la actuación de células T citotóxicas dependientes de anticuerpos, actuaría seleccionando aquellas células infectadas por cualquier cepa mutante incapaz de sintetizar el HBeAg, por lo que el hígado infectado se enriquecería progresivamente en células que albergan estos mutantes (96). Aunque los mutantes han de ser viables y se ha demostrado su capacidad de replicar "in vitro" en células de hepatoma (HepG2) (97), la baja concentración de ADN viral presente en el suero de los pacientes sugiere que estas cepas presentan un ritmo de replicación más bajo que las cepas salvajes, sin que se pueda precisar cual es la razón (92).

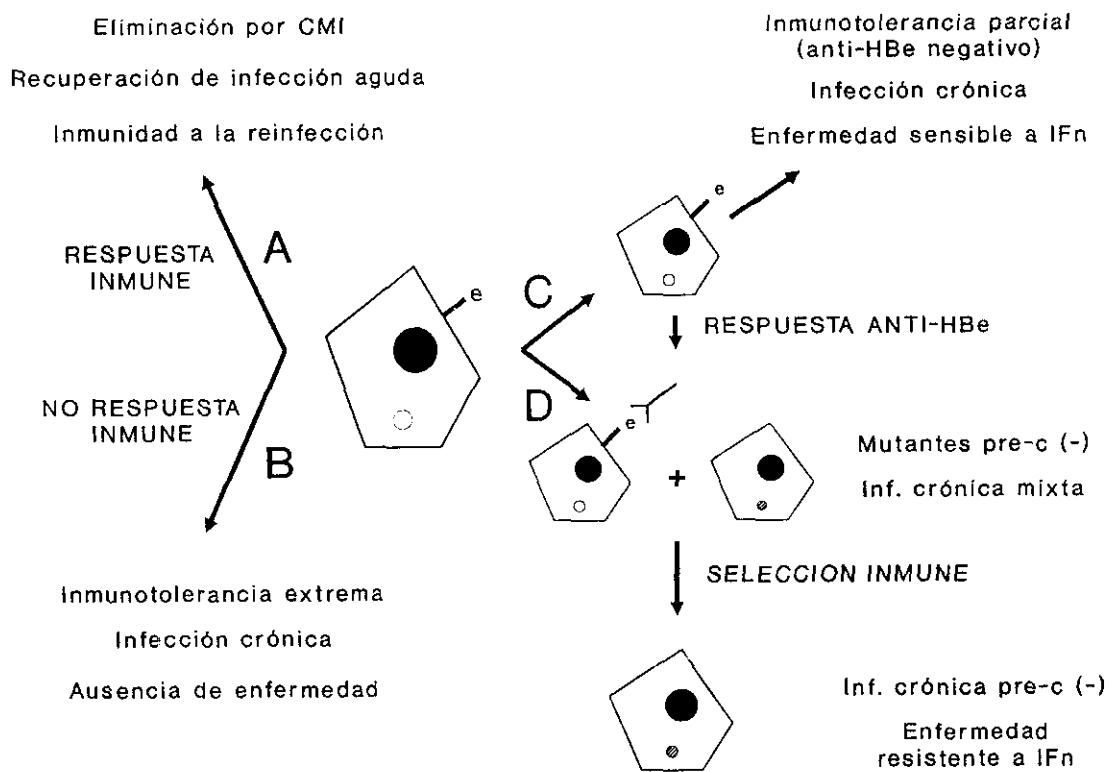


Figura 7. Mecanismos de persistencia del virus B, tomada de: Echevarria y cols 1993. (92)

En sentido estricto, una variante debe representar una línea evolutiva independiente dentro de la población global de un virus para poder ser considerada como tal; es decir, debe ser capaz de transmitirse independientemente en la población de huéspedes susceptibles y de sobrevivir por sí misma. Por el momento, no hay datos que demuestren con claridad que las cepas pre-C defectivas del VHB se comporten así, ya que mayoritariamente se han descrito en pacientes cuya infección aguda se produjo por cepas competentes en la síntesis del HBeAg. Se han descrito algunos casos de aparente infección aguda por cepas pre-C defectivas que, sorprendentemente, desencadenaron sendos episodios de hepatitis fulminante en los pacientes (98,99). Dos casos se asociaron a transfusión sanguínea y uno a transmisión sexual (98), demostrándose en este último la identidad de las cepas aisladas del paciente y de su compañera habitual, que presentaba una hepatitis crónica de tres años de evolución.

1.1.2.3. Inmunidad a la reinfección

La inmunidad duradera frente a la reinfección por VHB se basa en la respuesta de anticuerpos capaces de identificar una porción del HBsAg presente en todas las cepas de VHB conocidas hasta la fecha, que recibe el nombre de determinante antigénico "a". Este determinante consta de varios epítomos, y su antigenicidad depende mucho de su estructura terciaria, habiéndose identificado dos regiones principales situadas entre los aminoácidos 124-137 y 139-147 del HBsAg. Figura 8.

La vacuna frente al VHB utilizada en la actualidad, basa su eficacia en la capacidad de inducir respuesta frente a los epítomos presentes en estas regiones (100). Se ha demostrado que ciertas mutaciones puntuales inducidas en la región que codifica para los aminoácidos 124-147 pueden destruir la antigenicidad del determinante "a" (101).

Hasta la fecha, son pocos los mutantes del VHB detectados en la población

que hayan perdido su capacidad de expresar la antigenicidad "a" y por tanto de ser reconocidos por los anticuerpos inducidos por la vacuna, pero todos comparten la característica de presentar una sustitución de G por A en posición 587 del gen S, que se traduce en un cambio de Gly por Arg en la posición 145 de la proteína. En todos los casos, las cepas se identificaron al estudiar casos de infección aguda por VHB en personas previamente vacunadas con éxito y/o sometidas a inmunoterapia pasiva específica (102-105). Se ha demostrado mediante la construcción de HBsAg recombinante mutado, que esta sustitución es suficiente para destruir los epítomos reconocidos por anticuerpos monoclonales dirigidos contra distintos epítomos del determinante "a" (100), por lo que cabe suponer que introduce cambios importantes en su estructura terciaria que destruyen o modifican su antigenicidad.

El hecho de que algunos pacientes estuvieran sometidos a terapia combinada de vacuna y gamma-globulina específica (103,104,106), o a inmunoterapia con anticuerpos monoclonales (105), no permiten asegurar que la inmunidad inducida por la vacuna haya sido siempre el factor ambiental de selección de los mutantes. Por otro lado, no hay aún evidencia de transmisión horizontal de estos mutantes entre la población. Por lo que es difícil evaluar hasta que punto estas cepas defectivas en la expresión del determinante "a" pueden interferir o hacer fracasar la estrategia de vacunación actual. Es de interés conocer que el HBsAg recombinante mutado en el residuo 145 induce respuesta de anticuerpos al ser utilizado como vacuna, y que dichos anticuerpos son capaces de reconocer el recombinante y, con menor eficacia, el HBsAg nativo no mutado en 145 en la formulación de la vacuna.

Otra posibilidad es la de que los mutantes "a" defectivos puedan no ser reconocidos por los actuales métodos de detección de HBsAg, dando lugar a errores diagnósticos. Se ha mencionado el hallazgo de un mutante natural en 145 que solo es detectado mediante métodos basados en anticuerpos policlonales, hoy día en franco desuso (107). En el curso de un estudio de distribución de subtipos de HBsAg en España, Echevarría y cols (92), detectaron en el laboratorio de hepatitis del Instituto de Salud Carlos III, casos aislados que parecen no expresar determinantes de subtipo,

aún cuando conservan las secuencias genómicas teóricamente responsables de su expresión. Un análisis de estos HBsAg con distintos anticuerpos monoclonales contra determinante "a" reveló que algunos eran incapaces de reaccionar con uno de ellos (108).

Se dedujo, que existen otros cambios en esta región que, sí afectan a otros determinantes antigénicos más alejados y podrían producir resultados negativos falsos en los métodos monoclonales de detección de HBsAg. Figura 8.

1.1.3. EXPRESION CLINICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

El cuadro clínico de la infección de hepatitis B es extremadamente variable, abarcando desde una infección asintomática sin ictericia hasta una enfermedad fulminante que puede provocar la muerte. Paradójicamente, un curso grave de la hepatitis B aguda puede estar relacionado con una respuesta inmune acrecentada (109), mientras que el desarrollo del estado de portador y la enfermedad hepática crónica parecen ser el resultado de un sistema inmune defectuoso o inmaduro. La causa de que aparezcan los síntomas clínicos asociados con la hepatitis B (110), radica en el intento del sistema inmune comprometido, tales como pacientes con leucemia y sometidos a hemodiálisis, aquellas personas sometidas al trasplante de un órgano o aquellos que reciben una terapia inmunosupresiva, persiste una replicación viral de la hepatitis, que conduce con frecuencia a un estado de portador crónico. De forma similar, el sistema inmune inmaduro del recién nacido es incapaz de establecer una respuesta energética frente al virus, influyendo profundamente sobre las consecuencias a largo plazo de la enfermedad.

Mientras que, un 10% de adultos normales que han contraído hepatitis B se convierten en portadores crónicos, cerca de un 95% de los lactantes contagiados pueden convertirse en portadores de HBsAg, con riesgo de desarrollar hepatitis B crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario a lo largo de su vida (111).

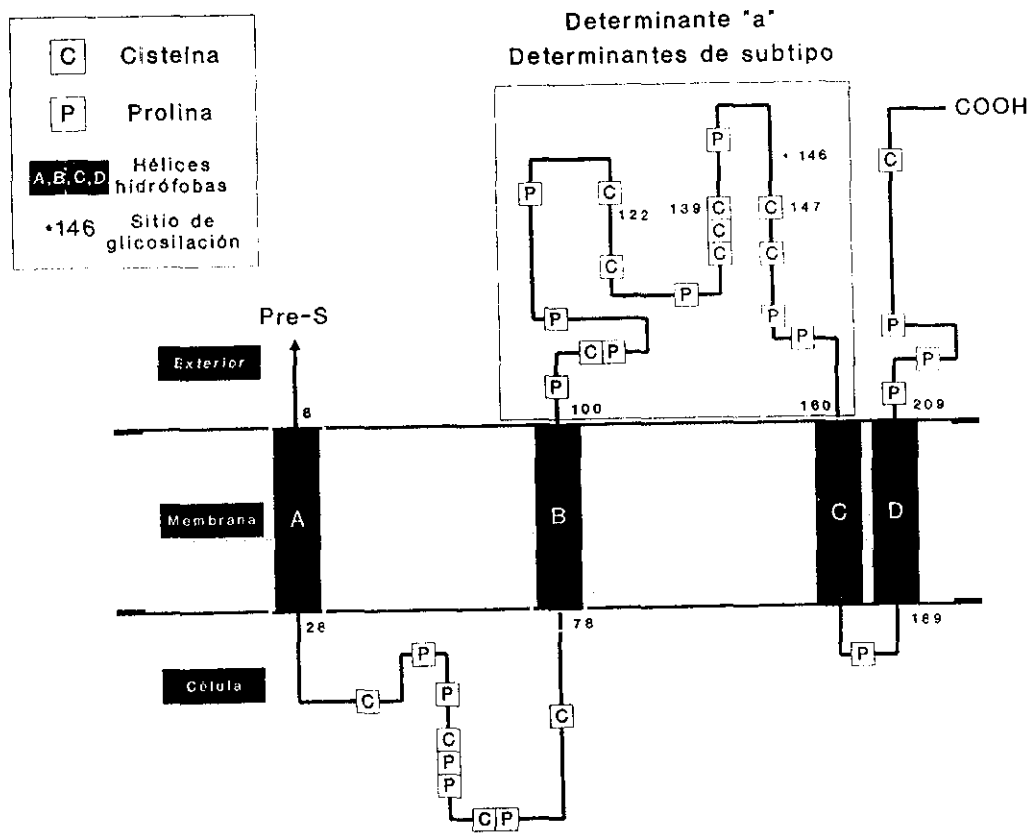


Figura 8. Tipología del HBsAg y modelo de su inserción en la membrana, tomada de: Echevarria y cols 1993. (92)

1.1.3.1. HEPATITIS AGUDA

La hepatitis viral aguda es una enfermedad infecciosa y sistémica que afecta fundamentalmente al hígado y se caracteriza por necrosis celular hepática e inflamación. Tras un período de incubación que tiene una duración entre 40 y 180 días, el cuadro clínico habitual consiste en un período prodromal sin ictericia, seguido por la aparición de ictericia y recuperación final. Algunos pacientes presentan graves o fatales complicaciones, entre las que se incluyen la hepatitis activa o crónica persistente, necrosis hepática derivada de cirrosis o insuficiencia hepática fulminante (112).

Durante el período prodromal, que dura entre 3 y 7 días, el paciente desarrolla de forma repentina síntomas de fatiga, anorexia, náusea, vómitos y diarrea, y asimismo alteraciones en relación con el olfato y el gusto. Por otra parte, un síndrome semejante a la enfermedad sérica puede ocasionar fiebre, rash y artralgias. Estos síntomas han sido atribuidos a la formación y precipitación de complejos inmune de HBsAg-antiHBs (113).

Con la aparición de la fase de ictericia, descienden los síntomas prodromales. La ictericia alcanza, normalmente, su valor máximo entre la primera y la segunda semana y desciende después de forma regular. Se presentan con frecuencia manifestaciones extrahepáticas, tales como linfadenopatía regional y esplenomegalia. La recuperación clínica total puede tardar entre los tres y seis meses, con recidivas que tienen lugar, en ocasiones durante el período de convalecencia.

1.1.3.2. HEPATITIS CRONICA

La mayoría de los pacientes con infección crónica no poseen una historia previa de hepatitis aguda sintomática tipo B. Puesto que la respuesta inmune de tales personas es inadecuada, las partículas virales infecciosas persisten y ocasionan un

daño hepatocelular continuo.

Las personas que manifiestan hepatitis crónica pueden subdividirse en dos grupos: aquellos con hepatitis persistente crónica, una forma benigna, y aquellos que padecen hepatitis activa crónica, una enfermedad hepática progresiva y destructiva.

La mayoría de los pacientes con hepatitis persistente crónica dejarán de padecerla en un período de 1 a 2 años. Este tipo de pacientes presentan síntomas tales como intolerancia a las grasas y al alcohol, fatiga y dolor abdominal. Pueden tener lugar una o dos exacerbaciones, pero lo normal es una recuperación total (114). Por el contrario, la hepatitis activa crónica es una enfermedad insidiosa y progresiva que lleva con frecuencia a una cirrosis terminal o al desarrollo del CHP. Los intentos insatisfactorios del sistema inmune para eliminar el VHB ocasionan manifestaciones seroinmunológicas extrahepáticas, tales como poliartralgias recurrentes y poliartritis migratoria aguda, lesiones vasculares, urticaria y asimismo varios tipos de alteraciones renales. Durante los primeros años de la enfermedad, el índice de mortalidad es elevado (112).

1.1.3.3. CIRROSIS HEPATICA

Las numerosas investigaciones llevadas a cabo han puesto de manifiesto que existe una asociación entre la hepatitis activa crónica de tipo B y la cirrosis. En un estudio realizado en Bélgica, cerca de 2/3 partes de los pacientes positivos de hepatitis B que padecían hepatitis activa crónica desarrollaron cirrosis entre los 2 y los 5 años posteriores a la aparición de la enfermedad. Los pacientes con hepatitis activa crónica con VHB-negativo desarrollaron cirrosis sólo en 1/3 parte de los casos (115).

1.1.3.4. CARCINOMA HEPATOCELULAR

Los estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la infección por el VHB y el carcinoma hepatocelular (116-118).

Los mecanismos por los que el virus causa la transformación celular son desconocidos. Se ha demostrado la presencia del ADN del VHB de forma integrada y/o episómica en hepatocitos y en líneas celulares derivadas de tumores hepáticos (119-121,91).

En zonas de alta prevalencia de portadores de HBsAg y de carcinoma hepatocelular, por lo menos el 80% de los tumores de pacientes HBsAg positivos, presentan el ADN-VHB integrado (122). En el proceso de transformación y oncogénesis inducido por algunos virus, la integración del ADN viral es un hecho establecido (123).

Estando la infección por el VHB claramente relacionada con el carcinoma hepatocelular, no está claro si el VHB interviene directamente en el desarrollo de la neoplasia y, si esto es así, cual es la base molecular de este fenómeno. El genoma del VHB no tiene ningún oncogén y, por tanto, no puede causar la transformación celular por si mismo.

El análisis de distintos tejidos tumorales que contienen el ADN integrado, ha demostrado en algunos casos su origen monoclonal (121). No hay evidencias de que la integración tenga lugar en una zona única o preferencial del genoma celular. Se ha observado que la integración puede ocurrir en múltiples sitios del genoma celular. Además, el ADN-VHB integrado se ha demostrado en células no tumorales de pacientes con carcinoma hepatocelular y en portadores crónicos del VHB. La presencia de ADN-VHB en tejidos no tumorales ha sugerido que la integración precede al desarrollo de la neoplasia (119,124,125).

El mecanismo de integración no se conoce, recientemente algunos trabajos coinciden en que la integración viral puede tener lugar de forma específica a través de las secuencias DR, a ambos lados de los finales cohesivos. Esto implica que solo se exprese el gen S el cual presenta un promotor activo en estado integrado (126-129).

Se han dado varias hipótesis para explicar este proceso. Una de ellas es que la integración del ADN-VHB puede proveer promotores víricos que pueden activar la expresión de oncogenes celulares. Otra forma de integración del VHB es su asociación con una deleción del ADN celular en el cromosoma 11. También se ha demostrado la integración del ADN-VHB en una región de gran homología con el oncogen v-ERB (130).

Sin embargo en la mayoría de los casos, la integración no se asocia con oncogenes conocidos. Con mucha frecuencia se observan deleciones, duplicaciones invertidas o translocaciones del ADN celular en los sitios de integración en asociación con reordenamientos del VHB. Es probable que estos reordenamientos ocurran después de la integración durante la infección crónica como consecuencia de la continua regeneración celular. Una consecuencia es que estos reordenamientos cuando implican escisiones, transposiciones o translocaciones del ADN, dan lugar a una acumulación gradual de mutaciones en el genoma celular que indudablemente predisponen a la transformación celular (131-133).

Finalmente se ha sugerido que el producto del gen X pueda estar implicado en la transformación celular. La frecuente detección de antiHBx en pacientes con carcinoma celular, ha sugerido que la expresión de este gen podría estar relacionada con la integración del ADN viral en el genoma celular (131,7,134).

La conclusión a la que se ha llegado es que la existencia del ADN viral integrado no demuestra el poder oncógeno del virus. Probablemente la infección y la integración sean los hechos iniciales y, otros factores responsables de la necrosis

hepática y de la regeneración sean los promotores del desarrollo del carcinoma hepatocelular.

1.1.4. DIAGNOSTICO DE LA INFECCION POR VHB

1.1.4.1. DIAGNOSTICO SEROLOGICO

La detección en el suero de los distintos sistemas antígeno-anticuerpo asociados al VHB, ha permitido una aproximación al diagnóstico y pronóstico de la infección aguda y crónica. Figura 9.

La aplicación de técnicas muy sensibles y específicas para la detección de la DNA polimerasa y el DNA del VHB, fieles marcadores de la replicación viral, han sido de gran utilidad para el diagnóstico de pacientes que se apartan de los patrones serológicos normales en función de sus alteraciones patológicas.

Sistema HBsAg-AntiHBs

En los casos típicos frente al HBsAg se desarrolla el antiHBs, este anticuerpo generalmente alcanza sus mayores niveles en la fase de convalecencia tras la infección aguda por el virus B cuando el HBsAg ha desaparecido del suero. Luego permanece a títulos bajos durante mucho tiempo confiriendo inmunidad al individuo, de tal forma que la presencia conjunta de anticuerpos frente al antígeno del core (antiHBc) y anticuerpos antiHBs se considera como indicativa de antigua infección curada con eliminación del VHB.

PERFIL SEROLOGICO DE PORTADORES CRONICOS DE HEPATITIS B

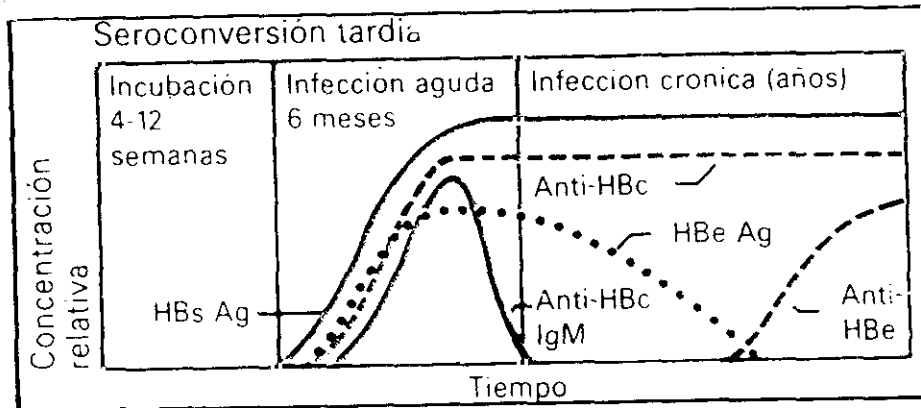
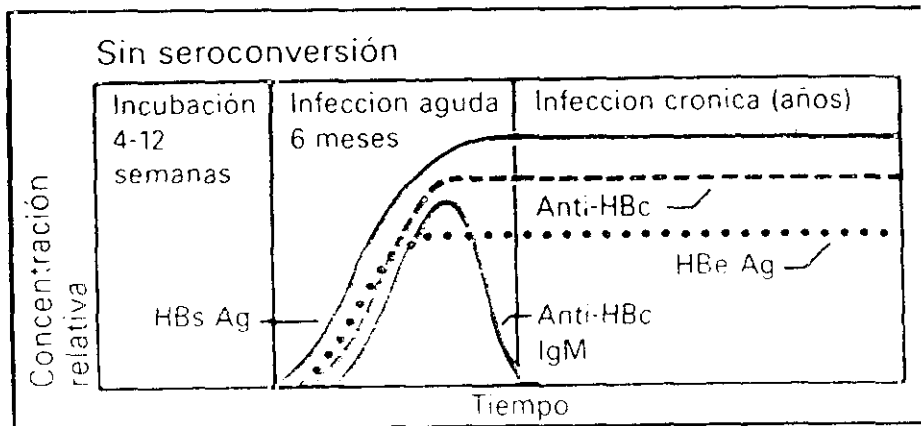
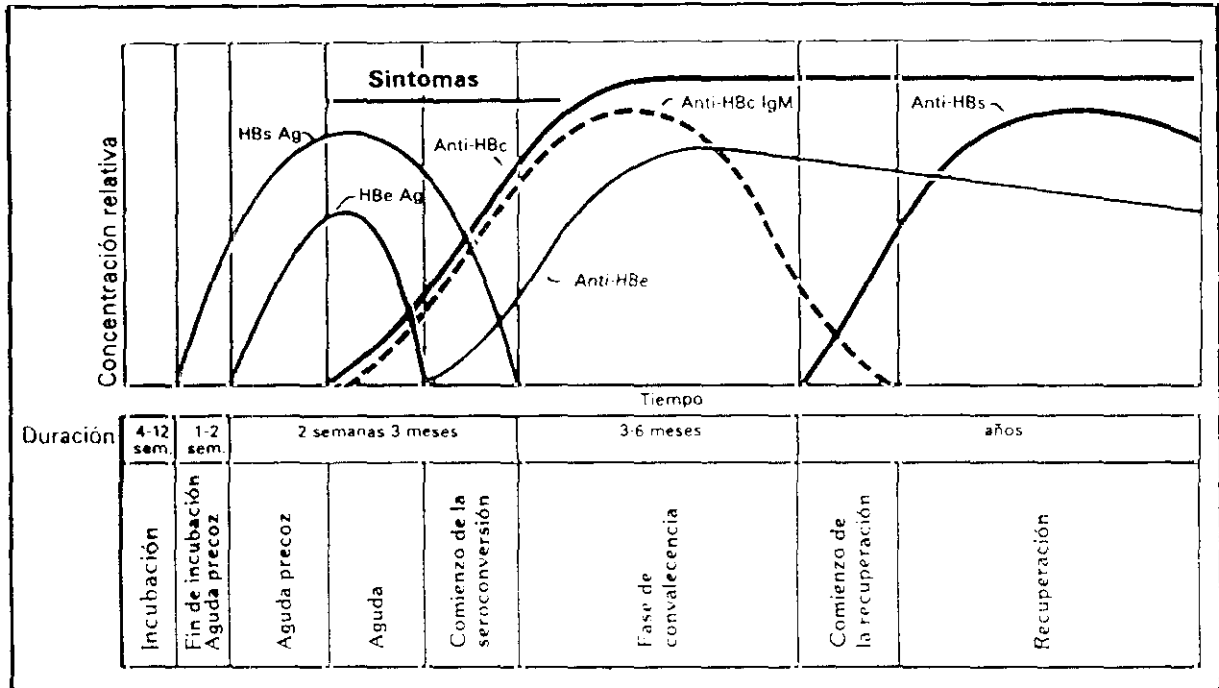


Figura 9. Perfil serológico del virus B.

Sistema HBcAg-AntiHBc

El HBcAg se encuentra en la sangre como un componente interno del virión. Su anticuerpo (antiHBc) aparece en el suero aproximadamente a los dos meses de la infección por el VHB, coincidiendo con el mayor título de HBsAg y en el momento en que la hepatitis aguda se encuentra en la fase más florida, persistiendo a títulos bajos durante muchos años. Durante la hepatitis aguda, los niveles de antiHBc de tipo IgM son muy altos mientras que los títulos de antiHBc de tipo IgG son bajos. Cuando la hepatitis evoluciona hacia formas crónicas los anticuerpos antiHBc de tipo IgM desaparecen, generalmente, pudiéndose solo detectar los de tipo IgG. La utilización de técnicas sensibles para la determinación del antiHBc de tipo IgM ha permitido detectar dicho marcador a títulos bajos en algunas hepatopatías crónicas HBsAg positivas. Así, el hallazgo de unos niveles bajos antiHBc IgM en las hepatopatías crónicas HBsAg positivas suele ser indicativo de la presencia de una replicación activa del VHB.

Sistema HBeAg-AntiHBe

La presencia de HBeAg en el suero fue considerada como indicativo de la existencia de replicación viral activa. La seroconversión a antiHBe generalmente se precede de una exacerbación de la actividad inflamatoria hepática que corresponde a la necrosis de los hepatocitos infectados por el VHB, y generalmente se sigue de la normalización histológica y bioquímica de la hepatopatía.

ADN polimerasa: ADN-p

Durante la hepatitis aguda se detecta en la sangre durante un breve período de tiempo. En pacientes que progresan a la hepatitis crónica este enzima puede reaparecer y persistir durante un largo período de tiempo. Su presencia se ha

correlacionado con la existencia de partículas Dane.

No es utilizado rutinariamente para el diagnóstico, pero al igual que en el caso del HBV-DNA su empleo es útil para evaluar el efecto de los tratamientos con antivirales.

ADN viral libre: HBV-ADN

Está presente en el suero durante la fase de replicación viral, detectándose por microscopía electrónica o técnicas de hibridación molecular. La aplicación de una nueva técnica que amplifica las secuencias de ADN, la PCR (Polymerase Chain Reaction), permite detectar cantidades muy pequeñas del ADN-VHD (135-137).

Su presencia tiene implicaciones clínicas importantes en la hepatitis crónica, normalmente desaparece antes o simultáneamente a la seroconversión a antiHBe. Cuando se detecta en portadores de antiHBe sugiere un pronóstico desfavorable (138-142).

En los últimos años, se ha observado la presencia de ADN-VHB tanto en ausencia de marcadores serológicos como en casos de detectarse HBsAg y/o antiHBs (143-145).

1.1.4.2. MARCADORES DE INFECCION EN EL HIGADO

La aplicación de técnicas inmunohistoquímicas ha permitido la detección de antígenos del VHB (HBsAg y HBcAg) en los hepatocitos infectados. La presencia de estos antígenos así como su distribución en la célula hepática constituyen uno de los marcadores más fiables de replicación viral.

El HBsAg se localiza normalmente en el citoplasma de la célula hepática de forma difusa. Su expresión en la membrana es más frecuente en pacientes HBeAg positivos y se asocia a la presencia de ADN-VHB en suero (146,90,147).

La aparición de HBcAg en los hepatocitos es el mejor marcador de infección producida por VHB. Normalmente se detecta en portadores de HBsAg y HBeAg, aunque también aparece en pacientes HBsAg y antiHBe positivos (148,90). Parece ser que la expresión de este antígeno en la membrana de la célula hepática es necesaria para que ocurra la lesión hepatocelular, puesto que es el antígeno diana de la respuesta inmune del huésped (149).

1.1.4.3. EPIDEMIOLOGIA

Se sabe que en el mundo se producen al año millones de infecciones por el virus de la Hepatitis B, volumen que ya indica la importancia de este virus para el hombre. La mayoría de estos casos (75-90%) serán infecciones subclínicas; el individuo infectado podrá sentirse especialmente cansado, con una sintomatología escasa o prácticamente inexistente. En el curso de una revisión médica rutinaria se encontrará algún marcador positivo del VHB, huella serológica del paso del virus.

El 10-25% restante padecerá una infección aguda sintomática. No parece un importante porcentaje pero debido al elevado número de infecciones que se producen, el número absoluto de casos resulta muy elevado. La mayoría de estos casos (90%) se resolverán rápidamente y sin consecuencias para el enfermo; se trata de la forma autolimitada, con evolución favorable. Algunos casos evolucionarán de forma fulminante, rápidamente mortal; por mecanismos aún no bien conocidos y en los que posiblemente intervengan reacciones de tipo autoinmune, se produce una evolución con rápido deterioro hepático. El restante 10% de las infecciones agudas (1% del total de las infecciones por VHB) evolucionará de forma crónica que se define como la persistencia del antígeno de superficie (HBsAg) durante más de 6 meses en la

sangre del enfermo. En esta situación de portador, se calcula que hay unos 300 millones de personas en el mundo y aproximadamente medio millón de personas en España.

La evolución posible de estos pacientes crónicos es variable, y va desde la forma crónica con hígado normal, a la forma de hepatitis crónica persistente o a la hepatitis crónica activa que eventualmente pueden evolucionar a la cirrosis, o al hepatocarcinoma celular. Los factores que intervienen en el mantenimiento del virus en la sangre y el establecimiento del estado de portador no están claramente determinados, pero factores genéticos (asociación con ciertos tipos HLA), situación inmune del paciente (más frecuente en inmunodeprimidos) y el inóculo viral (más frecuente en baja dosis viral infectante, posiblemente derivado del escaso poder inmunógeno de esa dosis) parecen estar relacionados con este fenómeno de la persistencia. Sin embargo, el factor que parece estar más claramente relacionado con ella es la edad en la que se produce la primoinfección, y así se ha comprobado que el paso a la cronicidad es muy frecuente tras la hepatitis aguda neonatal.

A pesar de este escaso porcentaje que evolucionará de forma desfavorable, y debido al elevado número de infecciones que se producen en el mundo anualmente, se calcula que el virus de la hepatitis B ocasiona de forma directa o indirecta unos dos millones de muertes al año, cifra escandalosa, cuando sabemos que está causada por un virus frente al que disponemos de una profilaxis segura y eficaz.

Conviene recordar que el único reservorio importante del virus es el hombre. y que las fuentes de transmisión son:

La transmisión por vía parenteral: es sin duda alguna la forma principal de transmisión, dado que este virus presenta prolongada persistencia en la sangre de los enfermos y existe elevado título de partículas víricas infectantes en la sangre de los individuos portadores (en pacientes agudos se calcula de 10^{12} - 10^{13} partículas virales/ml), situación ésta que a diferencia de otras hepatitis víricas encontramos con

alguna frecuencia en las infecciones por VHB; todo ello contribuye a que la sangre sea el producto más infectante, y que la vía parenteral sea la que con mayor frecuencia produce la infección.

La practica habitual entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP), compartir jeringuillas y agujas múltiples veces, introduciendo sangre en ella para comprobar que están dentro del vaso sanguíneo, es el método más eficaz de transmisión. La mezcla de esas sangres provoca la mezcla de diversos virus de la hepatitis B, y en algunos casos del virus Delta (VHD).

El personal sanitario en contacto con la sangre de los enfermos presenta un importante riesgo de infección (personal de quirófanos, cirujanos, dentistas, etc..) que varía entre un 10-19% y especialmente el personal de los laboratorios de Bioquímica Clínica, en los que el número de sueros es mayor, y en los que no existe esa conciencia de producto potencialmente peligroso.

La transmisión vía sexual ha sido claramente demostrada, tanto en lo que se refiere a la transmisión heterosexual (frecuencia de marcadores positivos en prostitutas), como en la homosexual. Es conocida la presencia del virus en el semen, saliva o en secreciones vaginales en concentraciones variables, pero en general inferiores a las existentes en sangre o suero (1000-10000 veces inferiores). En teoría, la vía sexual no debería ser un procedimiento eficaz de producción y parece necesario algún mecanismo complementario como pudiera ser la exposición repetida al virus, e indudablemente la existencia de pequeñas efracciones en la piel o las mucosas que permitan el paso del virus a la sangre, y/o de sangre a estas secreciones. La existencia concomitante de infecciones venéreas con la producción de lesiones en los órganos genitales permitiría por el mismo mecanismo el paso del virus, y ello explica la mayor prevalencia de marcadores positivos en prostitutas y homosexuales.

La prevalencia de la infección en individuos homosexuales ha sido reconocida como muy alta, con porcentajes de hasta el 60% de infección, mientras que en el

caso de heterosexuales estos porcentajes disminuían sensiblemente. Varios autores realizaron en 1986 y 1989 estudios en los que resaltaban la importancia de la transmisión heterosexual de la hepatitis B. Estudiaban enfermos heterosexuales que acudían a una clínica de enfermedades venéreas y encontraron una prevalencia de infección por HBV del 6% en individuos con menos de 5 compañeros sexuales recientes, mientras que en el caso de más de 5 parejas sexuales este porcentaje de infección por virus B es del 21%. Otros estudios realizados por otros autores, establecieron que la prevalencia de infección por HBV en mujeres heterosexuales que acudían a una clínica era solo del 1% en aquellas con menos de 3 parejas sexuales durante los últimos seis meses, comparado con un 18% en los casos de mujeres con más de 3 parejas sexuales en el mismo período de tiempo.

Según los datos aportados por estos estudios, el 14% de las personas con hepatitis B en Estados Unidos pueden haber adquirido la infección como resultado de actividad heterosexual, (el mismo porcentaje que declara uso de drogas por vía parenteral). El Comité Asesor de inmunizaciones del Servicio Público de Salud de Estados Unidos recomienda en estos momentos realizar la vacunación de las personas que acudan a clínicas de ETS y que declaren actividad sexual con varias o múltiples parejas durante los últimos seis meses, al igual que en hombres homosexuales/bisexuales, personas que buscan tratamiento en las citadas clínicas de ETS o prostitutas.

La transmisión vertical: consiste en la infección que la madre produce al feto durante el embarazo, durante el parto, o al recién nacido durante los dos primeros meses posteriores al parto. La transmisión durante el embarazo es más probable durante el tercer trimestre, aunque está bien establecido que el momento crítico de la infección se produce durante el parto, que es el momento en el que existe un mayor contacto de la sangre del feto con la de la madre y viceversa. La transmisión durante el período perinatal está comprobado, y en algunos países puede constituir hasta el 50% de los casos.

La eficacia en la transmisión de la infección al feto depende de varios factores y especialmente de la cantidad de virus que llegue al feto desde la madre, así como de la calidad de esa transmisión; así se comprueba que las madres HBeAg positivas transmiten más frecuentemente la infección al feto (70-90% de los casos) que las que han desarrollado anticuerpos antiHBe (10-20% de los casos).

La transmisión horizontal: Se define como la producción de la enfermedad sin exposición conocida parenteral, sexual o perinatal. No está clara la puerta de entrada en estos casos, pero debe admitirse como un mecanismo posible en las naciones subdesarrolladas, especialmente en edades hasta los 10 años. Es muy posible que la piel o mucosas deterioradas contribuyan a la eficacia de esta vía.

No se han demostrado otras vías de transmisión tales como la transmisión por insectos, el agua o los alimentos y la fecal-oral, lo que ha contribuido a que esta enfermedad no se presente como epidémica.

SITUACION EN ESPAÑA

En estudios realizados en donantes de sangre, gestantes normales y en otras poblaciones se han hallado positivities de HBsAg del 1,3 al 1,7%, por lo que puede calcularse aproximadamente su número en 600.000. Los estudios realizados indican que la drogadicción, seguida del contagio del personal sanitario y del contagio sexual son las vías más frecuentemente implicadas.

Estudiando la prevalencia de marcadores del HBV en gestantes, se han hallado cifras alrededor del 17%. Sin embargo, cuando este estudio se realizó en gestantes portadoras crónicas de HBsAg, se encontró que el 23% de los niños y el 44% de los maridos o compañeros tenían algún marcador positivo.

Otros estudios realizados en toxicómanos han puesto de manifiesto una

prevalencia de la infección por VHB expresada por la positividad de algún marcador al 80%, con positividades de HBsAg superiores al 8%.

Otras poblaciones han demostrado presentar también alto riesgo, y se ha comprobado un porcentaje superior al 75% de reclusos con marcadores positivos para VHB, con un 12% de portadores.

1.1.5. TRATAMIENTO

Se han ensayado un importante número de fármacos en el tratamiento de la hepatitis B crónica, indicando una falta de efectividad que desgraciadamente continua siendo una realidad en gran medida.

1.1.5.1. ANTIVIRICOS

CORTICOIDES

Los corticoides presentan un efecto inmunosupresor, y por lo tanto debieran estar contraindicados en el tratamiento de la hepatitis B, cuyo objetivo es ayudar al sistema inmune y dificultar la replicación viral. Sin embargo está comprobado que un corto tratamiento con estos fármacos produce un efecto rebote en el sistema inmune que permite la eliminación del virus.

El tratamiento debe ser realizado con máxima precaución, y siempre y cuando nos encontremos con un sistema inmunologicamente competente, ya que en caso contrario no haríamos sino agravar una débil respuesta inmune. Por el contrario se ha señalado que una interrupción brusca del tratamiento con prednisona daría lugar a una estimulación muy fuerte del sistema inmune causando necrosis hepatocelular. Una prueba de lo delicado de este tratamiento lo aporta el hecho de que el tratamiento

con prednisona de la hepatitis crónica persistente, en la que la situación inmunológica es diferente a la de la hepatitis crónica activa, no alteró la replicación viral en estos pacientes (150).

Los ensayos más prometedores de esta terapéutica contemplan la utilización de corticoides en cortos períodos de tiempo, seguidos de otra terapéutica más eficaz. Los corticoides permitirían a través de su efecto rebote que el segundo fármaco se encontrara con un sistema inmune más fortalecido y por lo tanto el tratamiento sería más eficaz. Ensayos de este tipo se han realizado con prednisona y vidarabina y con prednisona e interferón entre otros.

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRONICA

- * CORTICOIDES
- * VIDARABINA (Ara-A y Ara-B)
- * ACICLOVIR
- * INTERLEUKINA -2
- * SURAMINA
- * DHPG, FOSCARNET
- * INTERFERONES

Figura 10. Distintos compuestos ensayados en el tratamiento de la hepatitis crónica.

VIDARABINA

Tanto el Arabinósido de Adenina (Ara-A) como el Ara-AMP (soluble en agua y que puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa) se han empleado en el tratamiento de esta infección, aunque en algunos casos con efectos colaterales neurológicos y gastrointestinales especialmente tras tratamientos prolongados que exigen estudios ulteriores.

Se trata de un análogo del desoxiribósido de adenina con amplio espectro frente a virus ADN, inhibiendo la ADN-polimerasa. Los resultados obtenidos no permiten recomendar su uso, y el empleo conjunto de Ara-AMP con prednisona o con interferón que ha dado resultados positivos en algunos estudios, no se ha podido confirmar en otros.

ACICLOVIR

Este fármaco ha presentado una terapéutica importante de las infecciones por virus del herpes simple, por fosforilización de una timidina-kinasa viral. Curiosamente, el virus B de la hepatitis carece de timidina-kinasa, por lo que en pura teoría debiera ser absolutamente ineficaz.

Sin embargo, por mecanismos todavía no bien conocidos, se ha comprobado que en el caso de otros virus que carecen de este enzima, tales como citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, el aciclovir presenta un cierto efecto antivírico, aunque a dosis más elevadas que las empleadas en el caso del herpes. Efectivamente, su empleo aislado no ha dado resultados positivos, pero algunos estudios han comprobado el incremento de la acción antiviral que aciclovir proporciona al interferón en el tratamiento de la hepatitis B crónica, con buena tolerancia y conversión del estado de replicación viral a latencia.

FOSCARNET

Se trata de un fármaco reciente, que al igual que el aciclovir es un inhibidor de la DNA polimerasa viral, y sobre el que todavía no existen datos suficientemente fiables en cuanto a su utilidad en estas infecciones.

LOS INTERFERONES

Se trata de un conjunto de proteínas elaboradas por algunas células del organismo que presentan efecto antiviral. En estos momentos son conocidos tres tipos de interferones:

ACCION DE ALFA-INTERFERON

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">* EFECTO ANTI-VIRAL<ul style="list-style-type: none">-Inhibición de la replicación-Evita la entrada de virus* MODIFICACION DE LA RESPUESTA INMUNE<ul style="list-style-type: none">-Aumento de respuesta a Ag.T dep.-Aumento de la expresión de Ag. HLA clase I. Receptores celulares Fc.-Aumento de citotoxicidad |
|--|

Figura 11. Mecanismos de acción del interferón alfa.

- Interferón alfa, producido por los linfocitos B y los monocitos, del que se conocen hasta 15 proteínas distintas aunque sin diferencias clínicas apreciables. El interferón 2 ha sido el más utilizado en el tratamiento de las hepatitis crónicas.

- Interferon beta, producido por los fibroblastos
- Interferon gamma, producido por linfocitos T.

Este fenómeno fue descubierto por dos investigadores en 1957 al encontrar que la infección por un determinado virus producía un estado especial en las células

que impedía la infección por un segundo virus. Se producía por lo tanto una interferencia en la infección de ambos virus causado por una sustancia elaborada por las células del animal infectado. En la actualidad conocemos que se trata de un conjunto de proteínas reguladoras.

Las conclusiones a las que se han llegado es que el único futuro que tenemos de luchar contra la hepatitis B radica en la vacunación de la población de la forma más extensa posible, evitando de esta manera el buscar alternativas terapéuticas para una enfermedad que no debería contraerse (151).

1.1.6. PROFILAXIS

La vacunación es la medida más eficaz para reducir el impacto de la hepatitis B, evitando de esta manera que aumente el número de portadores crónicos y decesos por año según datos de la OMS (152).

La imposibilidad de conseguir el crecimiento del virus de la hepatitis B en cultivos de tejidos, no ha permitido la preparación de vacunas por medio del sistema convencional, y retrasó la posibilidad de disponer de un método de inmunización activa durante años después de la caracterización del virus.

Los primeros ensayos de prevención fueron debidos a Krugman y Giles en 1970, quienes prepararon una vacuna artesanal, hirviendo durante un minuto suero de pacientes con hepatitis B. Su administración indujo la formación de antiHBs y consiguió la protección de una buena parte de los niños que fueron expuestos posteriormente (153).

Se han desarrollado varios tipos de vacuna antihepatitis B:

1. Primera generación: Vacunas derivadas del plasma

La aparición de una vacuna de la hepatitis B derivada del plasma, llamada Hepatvax, fue el mayor logro en la prevención de la hepatitis B. Se preparaba con el plasma de portadores sanos de HBsAg, y no contenían ningún agente infeccioso conocido, incluyendo el virus de la hepatitis no A no B y el virus del SIDA (VIH).

Después de tres dosis de la vacuna, entre el 85 al 95% o más de los individuos sanos vacunados desarrollaban anticuerpos protectores del tipo antiHBs.

2. Segunda generación: Vacuna recombinante

La utilización de técnicas de ingeniería genética, permitió la producción de una vacuna antihepatitis B mediante la inclusión en levaduras del gen S del VHB que codifica, para la síntesis de HBsAg, por medio de un vector. La secuencia de aminoácidos del ADN del VHB que codifica para el HBsAg, puede ser aislada por endonucleasas en restricción y fusionada con un plásmido. El híbrido resultante, ha sido clonado en cepas de *Saccharomyces Cerevisiae*, las cuales inician la producción de HBsAg, que posee una capacidad inmunogénica similar a la del antígeno aislado del plasma.

Las células de levadura clonada se hacen crecer en tanques especiales, recogidas por centrifugación y lisadas. Las partículas de HBsAg son aisladas del extracto por técnicas de purificación de proteínas, de modo que el producto final está exento de antígeno procedente de las levaduras.

Tercera generación:

Se están desarrollando en la actualidad a título experimental una serie de vacunas que emplean péptidos sintéticos que tratan de simular cortas cadenas de aminoácidos del virus, así como anticuerpos anti-idiotipo que llevan la imagen de determinantes antigénicos del virus. En ambos casos lo que se pretende es en primer lugar identificar en el virus cuáles son los lugares que despiertan una respuesta

inmune más eficaz (tanto de células B como T helper), y a través de sistemas muy desarrollados en la actualidad de biología molecular, fabricar esos determinantes.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION

Las pautas de administración para las vacunas recombinantes son:

1 - Pauta Estándar: se administraran tres dosis de 20 mg., las dos primeras, *dosis separadas por un mes de intervalo y la tercera a los 6 meses de la primera. Con una dosis de recuerdo a los 5 años.* En las personas inmunodeficientes, como son los pacientes en hemodiálisis, se recomienda administrar 40 mg. cada vez, y en los niños, basta la administración de tres dosis de 10 mg. Después de las dos primeras dosis, la mayoría de las personas vacunadas han desarrollado antiHBs. La tercera dosis (booster) consigue la seroconversión en algunas personas que no han respondido después de las dos primeras dosis e induce a un notable incremento de los títulos séricos de antiHBs en aquellos que ya las tenían como respuesta a las dosis iniciales.

2 - Pauta Rápida: se administrarán tres dosis de 20mg., las dos primeras separadas por un mes de intervalo y la tercera a los dos meses de la primera, con una dosis de recuerdo al mes 12.

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular en el deltoides. La inyección en el glúteo induce a una menor respuesta, probablemente debido a que una parte de la vacuna quede retenida en el tejido graso y no ejerce su acción inmunogénica (154).

Dado que la vacuna de la hepatitis B es inactivada, parece que no debería interferir con otras vacunaciones simultáneas y no parece teratógena.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS

El efecto secundario más comúnmente observado en varios ensayos, fue el enrojecimiento en el punto de infección. Solo se han registrado 812 efectos adversos (leves y transitorios) de un total de 17,8 millones de dosis de vacuna distribuida.

INMUNOGENICIDAD

Los ensayos clínicos efectuados con las vacunas recombinantes, han demostrado que tanto con 40 mg. como con 20 mg. se consigue la seroconversión en más del 90% de las personas inmunocompetentes vacunadas. En los niños la respuesta es del 100%, incluyendo los recién nacidos.

La tasa de seroconversión es notablemente menor en las personas con inmunodeficiencia, puesto que solo responden entre el 50 y el 60% de los pacientes hemodializados o trasplantados renales.

En las personas inmunocompetentes, la respuesta está influida por la edad, de modo que existe mayor proporción de no respondedores en las personas de más de 40 años.

La administración de inmunoglobulina antiHBs antes de la vacuna ó simultáneamente con ella, no interfiere la respuesta vacunal, ni tampoco induce a la formación de complejos inmunes con HBsAg contenido en la vacuna. Tampoco interfieren con la inmunogenicidad de la vacuna los anticuerpos transferidos pasivamente de la madre.

La persistencia de protección después de la inmunización activa varía entre 2 y 7 años, en relación con la concentración de anticuerpos alcanzada al final de la vacunación.

La información actual, sugiere la conveniencia de administrar una dosis de recuerdo a los cinco años, aunque otros autores sugieren que una dosis de recuerdo a los 12 meses, produce un nivel de antiHBs cinco veces superior a la vista en el grupo que recibe la dosis de refuerzo a los 6 meses en vez de a los 12 meses.

Consecuentemente, niveles iniciales más altos de antiHBs ofrecen una protección más duradera. Este régimen de vacunación solo se podría utilizar en sujetos con riesgo bajo de contraer la hepatitis B, porque teóricamente la protección sería insuficiente entre la primera y segunda vacunas.

EFICACIA

La eficacia de la vacuna, está en relación con la aparición de anticuerpos, independientemente del subtipo de HBsAg contenido en la vacuna. Es aproximadamente el 98% de los individuos sanos normales, al mes de la última inyección de la serie de tres dosis de vacuna antiHB.

ESTRATEGIA DE VACUNACION

Sin discutir las normativas emanadas de las autoridades sanitarias de cada Comunidad Autónoma, la estrategia de vacunación debería ser:

1. Marcadores prevacunación. No es necesario realizar los marcadores serológicos de forma rutinaria para proceder a la administración de la vacuna. Estos, se podrán realizar en casos de programas en colectivos de endemicidad alta o para estudios epidemiológicos.

2. En caso de elección de un solo marcador se sugiere el antígeno de superficie del virus B (HBsAg), para seguir el estudio y la prevención en el área familiar o de convivencia sexual, en caso de positividad.

3. Si se realizan los tres marcadores clásicos (HBsAg, antiHBS y antiHBc), en el supuesto de aparecer en solitario el "antiHBc" (IgM-), se procederá según la pauta establecida, ya que la vacuna no ejerce ningún efecto desfavorable en los portadores de HBsAg, y en los que ya están inmunizados, induce a una respuesta anamnésica.

El examen postvacunal no está indicado mayoritariamente, pero es aconsejable en personas cuyo manejo subsiguiente depende del conocimiento del estado de su inmunidad ó en personas en que se conoce su respuesta subóptima (155).

PERSPECTIVAS DE FUTURO

La vacunación contra la hepatitis B, no solo reducirá la morbilidad y mortalidad por enfermedades causadas por VHB, sino que además reducirá los costes correspondientes a la asistencia médica de los pacientes y los correspondientes a prestaciones sociales.

La disponibilidad en un futuro de vacunas más económicas y con duración, permitirá ampliar la población que se va a vacunar, lo que permite abrigar la esperanza de erradicar la enfermedad.

El reciente descubrimiento de las proteínas Pre-S1 y Pre-S2 en la superficie del virus de la hepatitis, ha dado lugar a un nuevo enfoque de la enfermedad, y derivado de sus propiedades inmunogénicas, está ocasionando un replanteamiento de la vacunación frente a la hepatitis B (156).

CONTROL DE LA INFECCION POR VHB EN EUROPA

El uso de la vacuna contra la hepatitis B está ahora muy extendido como parte

de la vacunación primaria de los niños en muchas partes del mundo, pero Europa va a la zaga en el control de esta enfermedad.

La estrategia tradicional para el control de la hepatitis B no funciona, ya que afirma que el uso de la vacuna contra la hepatitis B debería estar determinada por la prevalencia de los marcadores de VHB dentro del país. En áreas de endemividad "alta" e "intermedia", la estrategia adecuada para el control de la enfermedad es la vacunación de los niños, mientras que en áreas de endemividad "baja", la estrategia de control sería la inmunización de los grupos de "alto riesgo", la detección entre las mujeres embarazadas de HBsAg y el tratamiento de los recién nacidos de madres portadoras con HBIg y vacuna HB, así como la profilaxis postexposición de los individuos expuestos con HBIg y/o vacuna HB.

La mayor parte de la vacuna HB (hasta un 85% en algunos países) va a parar a los grupos de riesgo. Representando algo menos del 5% los casos notificados entre trabajadores de atención primaria.

Varios de los principales grupos de riesgo son de difícil acceso para la inmunización. Es posible que entre el 30 y 80% de algunos grupos de riesgo, como son los consumidores de drogas por vía IV y los varones homosexuales activos, ya estén infectados cuando lleguen a algún centro de atención sanitaria donde se les pueda ofrecer la vacuna.

La importancia adquirida por el grupo de población heterosexual es grande debido al aumento experimentado, por lo que no se le puede considerar " grupo de alto riesgo".

Los grupos formados por los inmigrantes, refugiados, y otras minorías étnicas, tienen una incidencia y prevalencia de infección por el VHB, mayor que la población general.

La reciente evidencia epidemiológica ha revelado una prevalencia muy superior a la que anteriormente se había apreciado. (5-10% de prevalencia de portadores) en algunas partes del Sur y Este de Europa.

El control a largo plazo solo se conseguirá cuando la población esté inmunizada con la vacuna HB. Existen dos posibles formas de lograrlo:

1). La inmunización de los niños como parte rutinaria del plan de vacunación infantil, por la posibilidad de integrarla en el sistema de prestación de atención primaria ya existente.

2). La vacunación de niños y adolescentes hasta que las cohortes de niños inmunizados lleguen a la edad en que podría interrumpirse o reducir la inmunización de los adolescentes a una sola dosis de refuerzo.

Todos los países europeos deberían considerar seriamente si están consiguiendo controlar la infección por VHB con su actual estrategia de inmunización y realizar estudios epidemiológicos especiales para determinar la incidencia y prevalencia de la infección por VHB, y para determinar la importancia relativa de las diversas modalidades de transmisión.

1.2. VIRUS DE LA HEPATITIS C

La infección de la hepatitis C en los seres humanos constituye un importante problema de Salud Comunitaria. Según la O.M.S., existen en el mundo 100 millones de personas portadoras del virus de la hepatitis C frente a los 280 millones de portadores de la hepatitis B o los 10 millones de portadores del virus de la Inmunodeficiencia humana. En los próximos años la infección por el virus C podría igualar a los afectados por el virus B. El problema se ve agravado por el alto porcentaje de enfermos que evolucionan a la cronicidad y al hepatocarcinoma. Además, no disponemos de métodos fiables de diagnóstico, prevención o tratamiento de esta infección viral (157).

El término hepatitis No-A, No-B (HNANB) fue utilizado por Alter y Tabor (158) en la década de los setenta. Dichos autores observaron en pacientes drogadictos i.v. o hemofílicos, dos o más brotes de hepatitis aguda, separados entre sí por períodos con niveles normales de transaminasas. Estos brotes no se pudieron atribuir a virus A, B, citomegalovirus, virus Epstein-Barr o cualquier virus hepatotropo.

En el momento actual, más del 90% de los casos de hepatitis asociada a transfusiones sanguíneas en todo el mundo se atribuye a hepatitis no A no B (HNANB) (159-164). La HNANB constituye un porcentaje notable de casos de hepatitis registrados entre pacientes con exposición frecuente a la sangre por vía parenteral (hemofílicos, (165), adictos a drogas por vía parenteral, (166), y hemodializados (167) y más del 25% de los casos de hepatitis esporádica sin exposición percutánea aparente (168,169).

En la actualidad a esta hepatitis vírica se la denomina hepatitis C o hepatitis NANB de transmisión parenteral para diferenciarla de la hepatitis NANB de transmisión oral-fecal o hepatitis E.

Investigaciones llevadas a cabo en Chiron Corporation (USA) consiguieron identificar el virus de la hepatitis C, siendo descrito por primera vez en 1989 por Choo y cols (170), y Dienstag y cols (171). Se trata de un virus RNA, de una sola hélice, con un contenido aproximado de 10.000 nucleótidos, que posee una importante homología con los Flavivirus (Fiebre amarilla, dengue, etc).

Comparte con ellos las propiedades de disponer de una membrana de envoltura, ser pequeño (entre 50 a 60 nm), el RNA monocatenario antes mencionado y disponer de una organización genética muy similar. Sin embargo, existen algunas diferencias con este grupo de virus en cuanto a las densidades de ambos virus, su región estructural y otras propiedades que hacen que de momento no pueda situarse definitivamente en esta clasificación. Se han encontrado igualmente algunas similitudes con miembros del grupo de los pestivirus (bastante distantes de los flavivirus), así como con algunos virus de las plantas.

ASPECTOS CLINICOS

Tras un período de incubación variable, de 15 días a medio año (media de 2 meses), aparece una sintomatología muy similar a la producida por los otros virus, en la que cabría subrayar en general una tendencia a dar formas leves, en muchos casos asintomáticas, con niveles de aminotransferasas y bilirrubina inferiores a las ocasionadas por otros virus productores de hepatitis. La aparición de formas fulminantes se considera un raro fenómeno, aunque probablemente convenga en el futuro una mayor investigación en este campo al disponer de marcadores eficaces que puedan distinguir las diferentes hepatitis no A, no B.

Las formas crónicas aparecen en un porcentaje elevado de hepatitis no A, no-B post-transfusional, encontrándose en un estudio realizado en (172) nuestro país, anticuerpos antiHCV en un 85% de las hepatitis crónicas post-transfusional.

El porcentaje de enfermos que evolucionan a la cronicidad es muy variable según el estudio realizado, pero oscila en cifras del 20 al 40% de los casos, que contrasta según los estudios de Dienstang (173) con el escaso 10% de individuos que progresan a la cronicidad en el caso de la hepatitis no A, no B no parenteral.

Hasta un 20% de estos pacientes crónicos evolucionarán a forma de cirrosis. Un factor pronóstico que se ha revelado importante en la posible evolución es la edad, siendo los enfermos de mayor edad los que evolucionan más hacia la cronicidad y formas de cirrosis.

Otros autores (174), han señalado la relación existente entre los anticuerpos antiHCV y el carcinoma hepatocelular. Diversos investigadores (175), encontraron en Africa del Sur anticuerpos en el 29% de 380 carcinomas hepatocelulares estudiados, aunque el porcentaje de individuos con algún marcador positivo frente al virus B de la hepatitis fue del 80,5%. Solamente el 12,4% de los individuos con carcinoma hepatocelular no tenían marcadores frente a HBV y/o HCV.

MARCADORES DE LA HEPATITIS C

La prueba analítica introducida recientemente por Choo y cols. (176), ha permitido la detección de anticuerpos específicos frente a un determinado antígeno viral, constituido por un polipéptido (C100) de 527 aminoácidos codificado parcialmente por los dominios 3 y 4 estructurales del genoma viral, que parece ser un buen marcador de infección crónica y de infectividad.

Desgraciadamente, la aparición de estos anticuerpos está muy retrasada, encontrándose a niveles detectables a las 10 ó 20 semanas de la infección como mínimo, con una media de 22,6 semanas según diversos estudios, siendo en muchos casos superior a los seis meses o hasta un año. Es indudable que durante meses estos individuos son infectantes, aunque el anticuerpo antiHCV sea todavía negativo. Por

otra parte, cabe la posibilidad también de que el virus C no sea el único virus no A, no B transmitido por vía parenteral. Según esto, el encontrarnos con un suero con anticuerpos antiHCV, no indica que el individuo esté padeciendo en estos momentos la enfermedad, ni su estado inmunitario, ni tan siquiera su estado infectivo. Indica que ese individuo ha estado en algún momento, o se encuentra en la actualidad en contacto con el virus. Wejal y cols (177) de Chiron Corporation, con una técnica de detección de secuencias de HCV_RNA en el hígado empleando procedimientos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PRC), indican que los pacientes con hepatitis crónica post-transfusional positivos antiHCV tienen una elevada probabilidad de ser virémicos, aunque indican que la prevalencia de las infecciones por HCV pueden ser subestimadas si se empleara exclusivamente estos anticuerpos como marcador.

Afortunadamente han aparecido nuevos test con antígenos recombinantes (C100 y C33c), no estructurales, así como otros que utilizan C22, proteína estructural del core, con los que es posible detectar más precozmente la seroconversión por el aumento de la sensibilidad y de la especificidad. El test de confirmación RIBA está actualmente siendo modificado introduciendo también estas dos nuevas proteínas, la C33c (no estructural) y la C22 (estructural del core). La aparición en el mercado de test de detección del genoma viral (posiblemente empleando tecnología del PRC), test de detección de antígenos virales, o pruebas para evidenciar anticuerpos tempranos del tipo de IgM, permitirán acortar estos largos períodos de ausencia de marcadores, mejorando más la seguridad de las transfusiones sanguíneas.

EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS

La vía fundamental de transmisión de la hepatitis C es la vía parenteral, especialmente por la transfusión de sangre y sus productos (Factor VIII, Factor IX, plaquetas, inmunoglobulinas, etc.) y por inoculación en adictos a drogas por vía parenteral, en los que se hallan seropositividades en España del 70%.

En España se han realizado diversos estudios cooperativos coordinados por Montero y cols (Hospital 12 de Octubre, Madrid), realizados en donantes de sangre de 34 Centros de Transfusión y Bancos de Sangre hospitalarios, encontrándose un prevalencia de 0,95%. La ordenación por Comunidades Autónomas demostró importantes diferencias con valores extremos de 0,54 para Cantabria y de 1,27 para Baleares. Tabla I.

Prevalencias de Anticuerpos AntiVHC		
Indice bajo (hasta 0,67)	Indice medio (0,68-0,96)	Indice alto (>0,96)
Cantabria	Asturias	Galicia
Castilla-Leon	La Rioja	Valencia
País Vasco	Navarra	Cataluña
Aragón	Andalucia	Castilla-La Mancha
		Madrid
		Baleares

Tabla I. Prevalencias de Anticuerpos AntiHVC.

El problema de la transmisión sexual de la hepatitis C se encuentra actualmente en estudio, puesto que hay datos que reflejan la posibilidad de transmitir la enfermedad en heterosexuales, datos que contrastan con la escasa positividad que se encuentra en los homosexuales.

Otro aspecto de gran interés, es la posibilidad de la transmisión vertical, es decir, de la madre al feto. Hay trabajos recientes que indican que es posible encontrar anticuerpos antiHCV en el recién nacido que provienen de la madre atravesando la

placenta; aproximadamente el 10% de estos niños desarrollarán una enfermedad activa.

HEPATITIS C		
Positividad de Anticuerpos		
GRUPO	TOTAL	% HCV+
Hemofílicos	316	77,2
Transfundidos	213	8,9
Diálisis renal	126	5,5
Homosexuales HIV+	119	15,1
ADVP	12	83,3

Tabla II. Positividad Anticuerpos AntiVHC en grupos de riesgo (150).

En estos momentos se están realizando importantes esfuerzos para desarrollar una vacuna eficaz, que pueda prevenir la enfermedad, sin embargo, y a pesar del enorme avance experimentado en técnicas de biología molecular, parece que la llegada de esa vacuna no se produciría a corto plazo.

TRATAMIENTO

El virus de la hepatitis C es responsable de la mayoría de las hepatitis postransfusionales y casi de la mitad de las hepatitis virales esporádicas. Aproximadamente entre el 50 al 75% de las hepatitis agudas C evolucionan a la cronicidad y persisten con transaminasas elevadas de forma persistente o intermitente y lesiones hepáticas activas (178).

Aunque el curso clínico de la enfermedad es leve y asintomático, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con hepatitis crónica C evolucionan a una cirrosis hepática tras muchos años de enfermedad y una proporción de ellos fallecen de insuficiencia hepática o complicaciones de la hipertensión portal. Además, un porcentaje valorable de pacientes con hepatitis crónica C y cirrosis desarrollan un hepatocarcinoma. Todas estas características de la historia natural de la hepatitis crónica C ponen de manifiesto la necesidad de encontrar una terapia efectiva para esta enfermedad (151).

Los objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica C son similares a los ya expuestos para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Sin embargo, y a diferencia de la hepatitis B, la inexistencia de marcadores virales para definir una respuesta ha hecho que esta solo, se pueda evaluar en base a las determinaciones de transaminasas y biopsias hepáticas repetidas. La monitorización de los niveles de antiVHC no parece tener una utilidad práctica para el seguimiento del tratamiento. Más recientemente, la técnica del PRC para la detección de RNA_VHC ha permitido disponer de un marcador sérico que posibilita la valoración objetiva del efecto del tratamiento sobre la replicación viral.

En los estudios de tratamiento de la hepatitis crónica C se ha establecido unos criterios para determinar la respuesta a la terapia (179). Se define una respuesta completa como la normalización de las transaminasas al final del período de tratamiento. Una respuesta parcial se entiende como un descenso de más del 50% de

los valores de transaminasas pretratamiento sin llegar a la normalidad. Por último, una recurrencia es una elevación de las transaminasas por encima de lo normal después de una respuesta completa al tratamiento.

TRATAMIENTO CON INTERFERON

El interferón alfa fue una de las primeras modalidades terapéuticas ensayadas en la hepatitis crónica C, y hasta la fecha la más estudiada. El primer estudio piloto lo realizó Hoofnagle y cols (180), observando una normalización de las transaminasas en los pacientes que recibieron de 0,5 a 5 MU de interferón alfa durante períodos variables de dos a doce meses.

Otros estudios posteriores han confirmado que de forma global el índice de respuesta de las hepatitis crónicas C al interferón es del 50%, con un porcentaje de recidivas de alrededor del 50%, lo que indica que solo el 25% de los pacientes se pueden beneficiar a largo plazo del interferón (181-184).

OTROS TRATAMIENTOS

Estudios realizados antes de disponer de marcadores serológicos para el VHC no demostraron ningún efecto terapéutico de los corticoides tanto a corto como largo plazo, sugiriendo según Trepo y cols. (183) una posible acción perjudicial en el curso de la enfermedad.

Otros fármacos antivíricos han sido ensayados en la hepatitis C. El aciclovir, no se ha mostrado eficaz en disminuir los niveles de transaminasas, hecho por otro lado previsible si consideramos que el virus de la hepatitis C es un virus RNA y el aciclovir es un inhibidor de la DNA polimerasa (183).

La ribavirina es un nucleótido sintético con actividad contra virus RNA incluidos los flavivirus, se ha mostrado eficaz en estudios iniciales objetivándose un descenso significativo del nivel de transaminasas en los pacientes durante el tratamiento con una recidiva posterior al finalizar el mismo (185).

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

La naturaleza de este trabajo se basa en un estudio epidemiológico, descriptivo y cronológicamente retrospectivo de la infección por el virus de la hepatitis B en Cantabria, con lo que pretendemos:

1). Analizar la prevalencia de la infección por el VHB en un colectivo de escolares internos en residencias de la Comunidad Autónoma y estudiar la tasa de seroconversión.

2). Estudiar en un grupo de embarazadas sanas, la prevalencia de portadoras del VHB, la transmisión vertical y la posible difusión intrafamiliar.

3). Analizar la prevalencia de la infección por el VHB en un colectivo de personal sanitario, y estudiar la tasa de seroconversión.

4). Analizar la prevalencia de la infección por el VHB en un colectivo de subnormales, residentes en instituciones abierta y cerrada, y estudiar la tasa de seroconversión.

5). Analizar la prevalencia de la infección por el VHB en un grupo de individuos que acuden a un Centro de Enfermedades de Transmisión Sexual y evaluar la vía sexual como forma de transmisión.

6). Analizar la prevalencia de la infección por el VHB en un grupo de individuos de alto riesgo en los que la infección se transmite por vía parenteral (ADVP).

7). Estudiar en los grupos anteriormente mencionados los marcadores serológicos relacionados con el VHC, comparando la prevalencia con la del VHB y otros factores del comportamiento epidemiológico de ambos virus.

8). Confirmar la conveniencia de incluir la vacunación antiHB en el calendario vacunal de nuestra Comunidad.

3. MATERIAL Y METODOS

3. MATERIAL Y METODOS

3.1.MUESTRAS ANALIZADAS

1. ESCOLARES

Se han estudiado 247 escolares (niños y adolescentes) pertenecientes a 5 Residencias dependientes de la Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Los niños y adolescentes estudiados se hallaban distribuidos de la siguiente manera: " Residencia Capitán Palacios", 27 niños, "Residencia Sotileza", 29 niños (mixto), "Residencia Virgen de Fátima", 94 alumnos (niñas), "Residencia Santa Teresa", 65 alumnos (niñas), "Residencia Santa Teresa (guardería)", 31 niños (mixto).

De ellos, 112 eran niños en edades comprendidas entre los 5 y los 10 años, (66 niñas y 46 niños). Los 135 restantes, eran adolescentes cuyas edades oscilaban entre los 11 y los 14 años, (105 niñas y 30 niños).

2. MUJERES EMBARAZADAS

En este grupo se estudiaron 1508 mujeres gestantes de toda la región que acudieron voluntariamente para revisión prenatal a la consulta de Maternología dependiente de la Consejería de Sanidad Consumo y Bienestar Social. De ellas, 155 gestantes tenían una edad igual o inferior a los 20 años, 1241 gestantes se encontraban entre los 21 y 35 años y las 112 restantes, tenían una edad superior a los 35 años.

1131 de las gestantes estudiadas eran primigestas, mientras que 377 eran multigestas.

Difusión intrafamiliar

Se ha estudiado la difusión del VHB entre las familias de las 16 pacientes portadoras del virus B. Se han examinado un total de 72 familiares distribuidos: cónyuges y/o parejas sexuales 14 pacientes, hijos 7 pacientes, madres 15 pacientes, padres 7 pacientes y hermanos de la gestante 29 pacientes. La edad de los familiares oscilaba entre los 2 años y los 67 años, siendo 39 varones y 33 mujeres.

3. PERSONAL SANITARIO

Se han estudiado 157 individuos de la Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. De ellos, 86 eran trabajadores del Hospital "Santa Cruz de Liencres" (21 varones y 65 mujeres) y 71 eran trabajadores de las Consultas Externas y Laboratorio.

De los 157 individuos estudiados, 47 eran hombres y 110 eran mujeres. De ellos, 29 eran Médicos; 67 eran ATS; 46 Auxiliares y los 15 restantes eran personal dedicada a otras tareas. La edad media del colectivo era de 34 años. A cada uno de los individuos estudiados se les recogió la edad y el sexo, la profesión.

4. DEFICIENTES MENTALES

Se han incluido muestras de 557 individuos relacionados con 3 Centros Especiales dentro de la Comunidad Autónoma de Cantabria, de los cuales 426 eran deficientes mentales y 131 eran educadores de los citados Centros. Los individuos estudiados se hallaban distribuidos de la siguiente manera: "Cadmesa" 133 pacientes, de los cuales 83 individuos eran deficientes mentales y 50 eran educadores. "Ampros" 284 pacientes, de los cuales 228 eran deficientes mentales y 56 eran educadores. Y "Obra San Martín" 140 pacientes, de los que 115 eran deficientes mentales y 25 eran

educadores.

Dentro del grupo de los deficientes mentales, 293 eran varones y 133 eran mujeres, con unas edades comprendidas entre 7 y 58 años, siendo la edad media de 32,5 años. 83 pacientes se encontraban en régimen de internado, mientras que 343 se encontraban en régimen abierto, conviviendo con sus familiares y acudiendo diariamente al Centro correspondiente. En ambos grupos, se analizó el tiempo de permanencia en los citados Centros, el cual osciló entre los 4 y 21 años con una asistencia media de 7 años, los cuales distribuimos en tres grupos. Los que habían permanecido < de 5 años, entre 6-15 años y los que llevaban más de 15 años. El grupo más numeroso fue el de 6-15 años de estancia, seguido del de > 15 años, representando un predominio de DM con edades superiores a los 22 años.

Se registraron las diferentes causas que produjeron la deficiencia mental. El origen congénito era la causa de la deficiencia de 230 individuos de los cuales 154 eran varones y 76 mujeres, siendo la edad media de 32,5 años. La causa traumática quedaba reflejada en 33 individuos, 23 varones y 10 mujeres con unas edades que oscilaban entre los 7 y 58 años. El origen infeccioso fue establecido en 29 deficientes, 20 varones y 9 mujeres con unas edades que oscilaban entre los 7 y 58 años. Por último, en 134 deficientes se desconocía la causa de la enfermedad, de los que 91 eran varones y 43 mujeres, siendo la edad media de 32 años para este último grupo.

Asimismo se cuantificó el cociente intelectual de todos ellos, distribuidos según el grado de deficiencia: media y profunda. En el grado medio se agruparon todos los DM con CI > 40 con un total de 185 casos, y una edad media de 32,5 años. En el grado profundo se agruparon todos los deficientes mentales con CI ≤ 40 con un total de 241 casos y una media de edad de 30 años.

En el grupo de los educadores, 56 eran varones y 75 eran mujeres, con unas edades comprendidas entre 25 y 35 años, siendo la edad media de 30 años.

5. PACIENTES DE CONSULTA DE ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL

En este grupo, se estudiaron 390 individuos que acudieron voluntariamente para revisión médica, a la consulta de Enfermedades de Transmisión Sexual, dependiente de la Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. De los 390 individuos estudiados, 170 eran varones y 140 eran mujeres. La edad oscilaba entre los 17 años y los 58 años, con una edad media de 37,5 años. A cada uno de los individuos estudiados, se les recogió la edad, el sexo, el grupo de riesgo al que pertenecían, si ejercían la prostitución y si eran adictos a drogas por vía parenteral. Los pacientes estudiados se hallaban distribuidos de la siguiente manera: "Varones homosexuales", 170 individuos, de los cuales 7 dijeron ser drogadictos (4,1%) y "Prostitutas", 140 individuos, de las cuales veintinueve (20,6%) eran además adictas a drogas por vía parenteral.

6. DROGADICTOS

En este grupo, se estudiaron 1635 individuos que acudieron voluntariamente para revisión médica tratando de desintoxicarse a través del Plan Regional de Drogas o directamente de consulta externa dependientes ambas de la Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

De ellos, 1232 eran varones y 403 eran mujeres, con unas edades comprendidas entre los 14 y 40 años, siendo la edad media de 26 años. El nivel socio-económico era bajo, la mayoría estaba en el paro y la droga empleada era la heroína. El consumo de drogas variaba entre 0,5 años y 10 años, siendo el tiempo medio de consumo de 5,2 años, y la mayoría reconocían haber compartido agujas.

3.2.METODO

3.2.1. Pruebas de Laboratorio

Las diversas pruebas analíticas de laboratorio utilizadas, fueron realizadas en suero. Se realizaron extracciones de sangre mediante la punción de una vena del brazo, recogiéndola en tubos de vidrio, incubando durante 4 h a 37° C, para conseguir una buena retracción del coágulo. Posteriormente, se procedió a la centrifugación (2.500 r.p.m.) durante 10 minutos, recogiendo el sobrenadante que se guardó a -20° C hasta el momento de su utilización.

3.2.1.1 Test Bioquímicos

A todos los individuos integrantes en este estudio, se les realizó diversas pruebas de función hepática con el fin de averiguar la existencia o no de hepatopatía. Fueron analizados los niveles de aspartato aminotransferasa (GOT/AST), alanino aminotransferasa (GPT/ALT), bilirrubina (Bi), fosfatasa alcalina (FA) y gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), usando reactivos comerciales ABBOTT. Se consideraron valores normales los siguientes: Bi total, 0,1-1,3mg/dl; AST, 8-54 U/l; ALT, 16-40 U/l; FA, 36-92 U/l; GGT, 11-63 U/L.

3.2.1.2 Estudios Serológicos

En todos los casos se analizaron los marcadores serológicos relacionados con el VHB, fueron determinados el HBsAg, antiHBs y antiHBc. Solamente en el grupo de mujeres gestantes se les determinó también el sistema HBeAg/antiHBe, en el caso de que el HBsAg fuera positivo.

Se analizó la presencia de anticuerpos frente al VHC, así como la determinación de anticuerpos frente al VIH, en parte de la población en la que se estudió el VHB.

3.2.2. DETERMINACION DE MARCADORES SEROLOGICOS VIRALES

3.2.2.1. Serología del VHB

Se determinaron los siguientes marcadores serológicos relacionados con el VHB: antígeno de superficie (HBsAg) mediante técnica de enzimoimmunoanálisis (IMx HBsAg-ABBOTT). Anticuerpos frente al antígeno de superficie (antiHBs) y anticuerpos frente al antígeno del core (antiHBc), mediante enzimoimmunoanálisis (IMx AUSAB-ABBOTT e IMx CORE-ABBOTT respectivamente). En aquellas mujeres gestantes que eran positivos para el HBsAg, se investigaron además el antígeno "e" de la hepatitis B (HBeAg) y su anticuerpo (antiHBe) también por enzimoimmunoanálisis (HBeABBOTT).

3.2.2.2. Serología del VHC

Se ha realizado la determinación de anticuerpos frente al VHC a varios grupos de personas pertenecientes a los diferentes grupos estudiados mediante técnica inmunoenzimática de segunda generación (ABBOTT HCV EIA), utilizando esferas de poliestireno recubiertas de antígeno recombinante del VHC. Dicho método es capaz de detectar anticuerpos contra proteínas expresadas por regiones putativas estructurales y no estructurales del genoma del VHC.

3.2.2.3. Serología del VIH

Se ha realizado la determinación de anticuerpos frente al VIH a los individuos integrantes de los colectivos de riesgo formado por los pacientes de enfermedades de transmisión sexual y los drogadictos, mediante inmunoensayo (Abbott). Los resultados positivos para este test, fueron confirmados posteriormente por la técnica de Inmunoblot (Western-Blott) utilizando reactivos comerciales de laboratorio Sorin Biomédica.

3.2.3. Análisis Estadístico

La base de datos fue creada bajo dBase III Plus y analizada mediante los programas estadísticos SIGMA y EpiInfo V. 5.0..

Para describir las variables cualitativas se han realizado distribuciones de frecuencias así como su intervalo de confianza cuando se ha considerado necesario. Mientras no se indique lo contrario, el error α admitido ha sido de un 0.05. Con el fin de comparar proporciones ha sido utilizada la prueba del chi cuadrado, o la prueba exacta de Fisher cuando ha sido preciso.

4. RESULTADOS

RESULTADOS DE LA SEROLOGIA DEL VHB EN NIÑOS ESCOLARES

Se realizó un estudio epidemiológico de la prevalencia del VHB en una población infantil de 247 niños, que viven en régimen de internado en residencias de la Diputación Regional de Cantabria, y que asisten regularmente a sus clases en centros de EGB.

De los 247 niños a los que se les hizo la determinación prevacunal de marcadores, 112 eran niños en edades comprendidas entre 5-10 años de los cuales 66 (60%) eran niñas y 46 (40%) eran niños. Los 134 restantes eran adolescentes en edades comprendidas entre los 11-15 años, de los cuales 105 (77,7%) eran niñas y 30 (22,3%) eran niños.

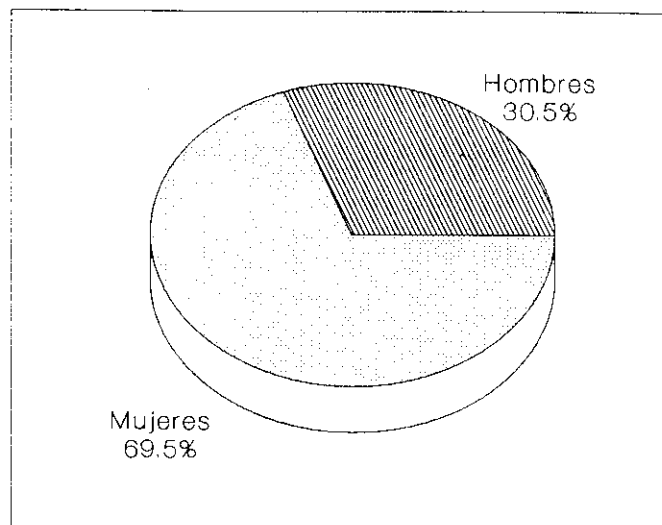
La prevalencia de infección global encontrada en el grupo de escolares fue del 1,2%, correspondiendo ese porcentaje a las niñas. De los 247 niños estudiados, solamente 1 presentó antiHBc aislado y 2 presentaron antiHBc y antiHBs. El resto de la población estudiada 244 niños (98,8%) con un IC del 1%, fueron susceptibles de vacunación contra el virus de la hepatitis B. Tabla III.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	0	0
AntiHBc aislado	1	0,4
Inmunes*	2	0,8
Susceptibles	244	98,8
TOTAL	247	100

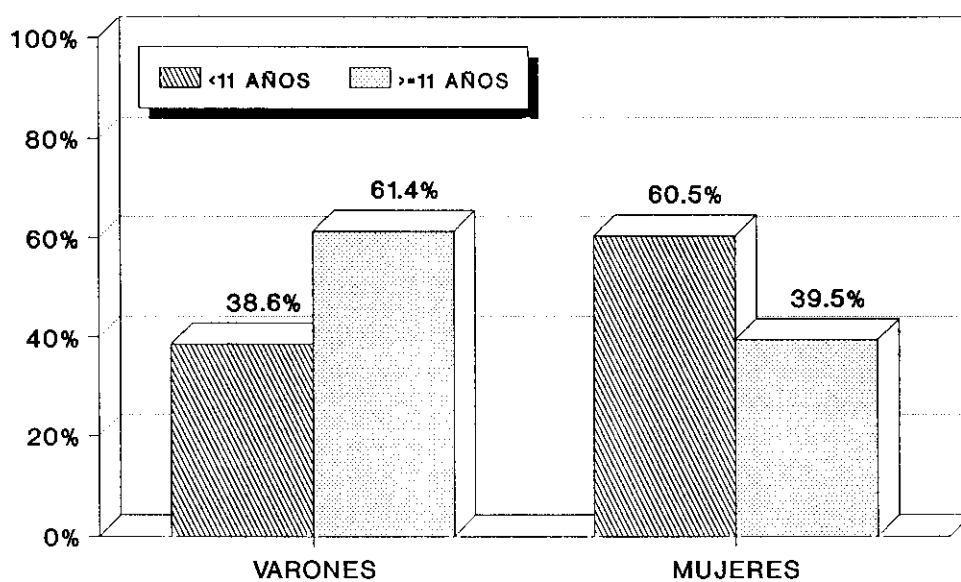
* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla III. Marcadores virales/escolares.

En el estudio de la prevalencia de los marcadores de infección por el virus B, y la inmunogenicidad de la vacuna contra el virus se valoró la edad y el sexo así como fue determinada la tasa de seroconversión (% de pacientes con más de 100 UI/L). Figura 12 y 13.

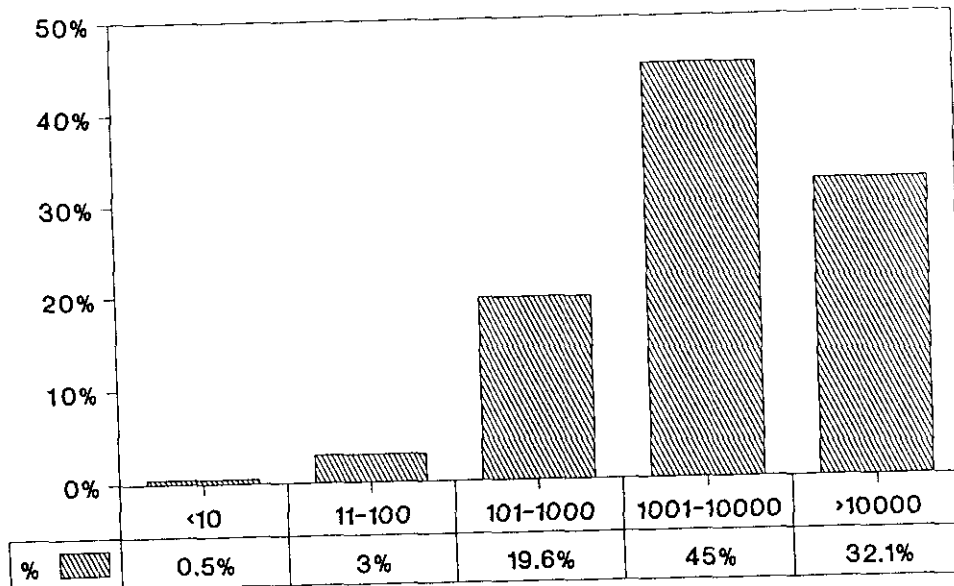


DISTRIBUCION POR SEXO
Fig. 12



DISTRIBUCION POR EDADES Y SEXO
Fig. 13

Se procedió a la vacunación de los 244 niños, estudiándose la tasa de seroconversión solo en 198, ya que en 46 casos no se pudo determinar por faltar al centro escolar, lo que supuso una pérdida del 18,9%. midiendo la respuesta según títulos antiHBs > 10 mUI/ml. Figura 14.



Respuesta significativa 99.5 %

Respuesta vacunal escolares

Fig. 14

El estudio serológico postvacunal realizado en el 7º mes puso de manifiesto una tasa de seroconversión global del 99,5%. Porcentaje que incluso supera las tasas obtenidas en otras poblaciones sanas. Figura 15.

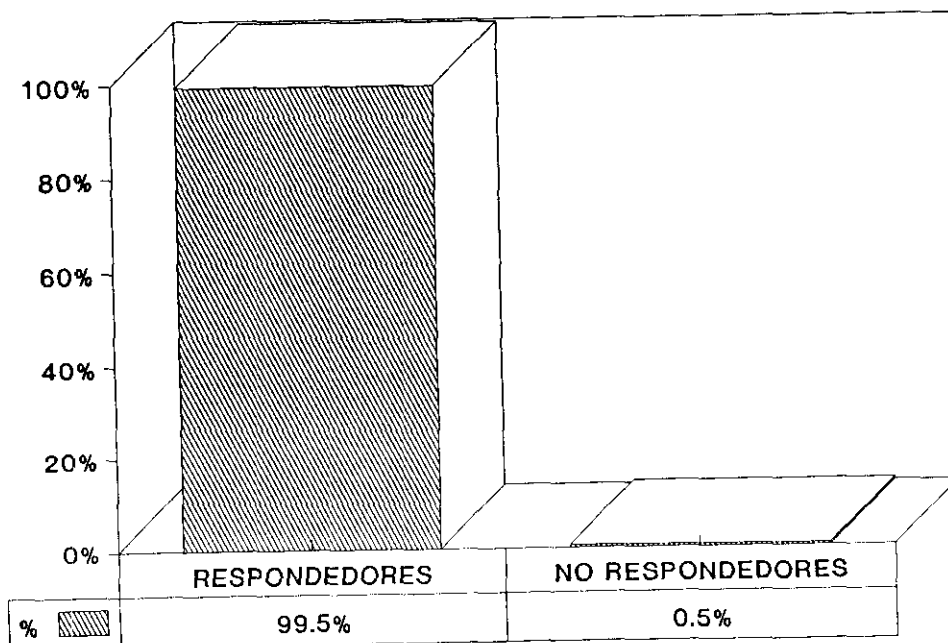


Fig. 15 RESPUESTA POSTVACUNAL ESCOLARES

RESULTADOS DE LA SEROLOGIA DEL VHB EN GESTANTES

Se realizó un estudio de la prevalencia del VHB en una población de 1508 gestantes de toda la región, cuyo embarazo era controlado por el Servicio de Maternología de la Dirección Regional de Sanidad de Cantabria durante el período 1985-1991.

Así mismo se analizó la prevalencia del VHC en 200 gestantes a las cuales se les había realizado la prevalencia del VHB, no obteniéndose ningún resultado positivo en este grupo de mujeres gestantes frente a los anticuerpos antiVHC.

El 10,3% de las gestantes tenían una edad igual o inferior a los 20 años, el 82,3% se encontraban entre los 20-35 años, y la incidencia de gestantes añosas (edad superior a los 35 años) fue del 7,3%.

El 25% de las gestantes eran multigestas, siendo el 75% restante primigestas. La edad media gestacional en la que se detectó por primera vez el HBsAg positivo fue a las 18 semanas de amenorrea.

A todas las mujeres se les realizó como parte integrante de la analítica de rutina en la visita prenatal las determinaciones de HBsAg, HBcAc y HBsAc. A las gestantes HBsAg positivas, se les determinaron además el HBeAg y el antiHBe, y se les efectuaron pruebas de la función hepática. A los hijos nacidos de madres portadoras crónicas de la hepatitis B se les determinaron al nacimiento el HBsAg y las pruebas de función hepática GOT y GPT.

La prevalencia de infección global encontrada en el grupo de gestantes fue del 13,5%. De los 1508 casos estudiados, 204 presentaban antiHBc en suero (13,5%). De ellos, 16 presentaron HBsAg positivo, 84 presentaron antiHBc aislado, y otros 104 presentaron antiHBc y antiHBs.

Una vez determinada la prevalencia del VHB en gestantes se pidió la colaboración de los familiares más directos de las gestantes portadoras de HBsAg: padres, hermanos, maridos y/o compañeros e hijos anteriores para la extracción de una muestra de sangre, estudiándose un total de 72 familiares. La máxima colaboración para este estudio se obtuvo por parte de las madres de las gestantes y de los hijos anteriores, en los que se consiguió estudiar el 93,7% de ellas y el 100% de los hijos. Tabla VI.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	20	27,8
AntiHBc aislado	4	5,6
Inmunes*	19	26,4
Susceptibles	29	40,4
TOTAL	72	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla VI. Marcadores virales/familiares.

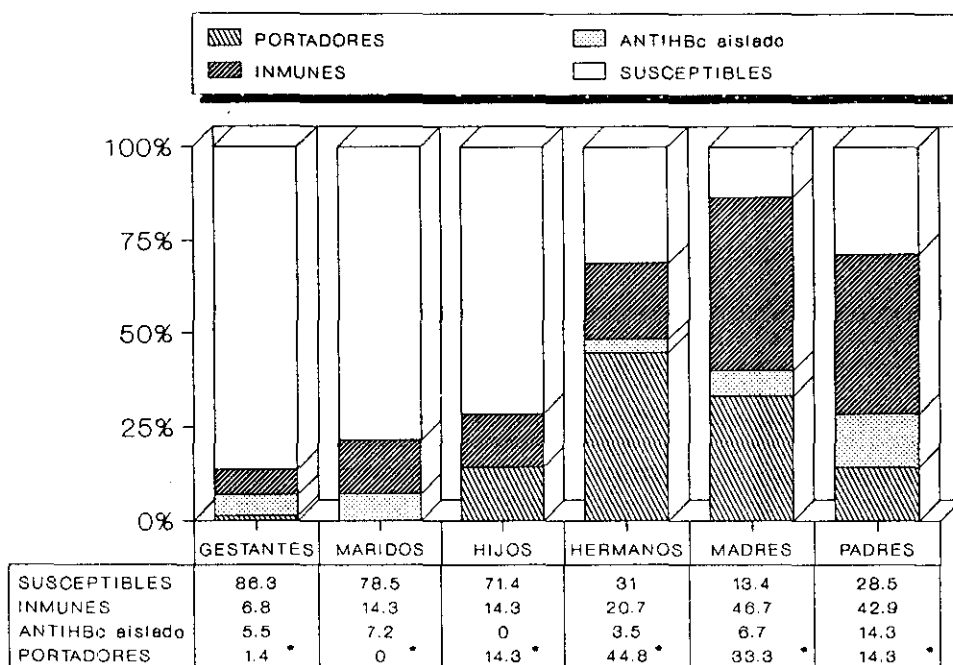
Desglosando estos resultados, nos encontramos que el 33,3% de las madres de las gestantes portadoras eran a su vez portadoras crónicas del virus; siendo la prevalencia global encontrada en este grupo de un 86,7%. En cuanto al estudio de los padres de las gestantes, a pesar de que la muestra fue pequeña debido a su escasa colaboración, el porcentaje de portadores fue del 14,3%; siendo la prevalencia global del 71,5%.

En el estudio de los maridos o compañeros sexuales, llama la atención que no se encontró ningún portador del virus; la prevalencia global fue del 21,5%, y el 78,5% eran susceptibles.

El 44,8% de los hermanos de las gestantes portadoras, eran así mismo portadores del VHB, destacando que uno de estos hermanos portadores era gemelo de una de las gestantes. La prevalencia global fue del 69%, encontrando un 31% de susceptibles.

Con respecto a los hijos anteriores de las gestantes portadoras, el 14,3% eran portadores del VHB, la prevalencia global fue del 28,6%, encontrando un 71,4% de susceptibles. Todos los recién nacidos de las gestantes portadoras del VHB, fueron HBsAg negativo en el momento del parto, pudiendo deberse a que las 16 gestantes portadoras fueron antiHBe positivo, pudiendo reducirse el riesgo de transmisión puede aproximadamente al 12%. Se comparó la incidencia del HBsAg en suero de las gestantes portadoras y sus familiares, encontrando diferencia significativa ($p < 0,05$) entre ellas y el resto de los familiares estudiados. Figura 16.

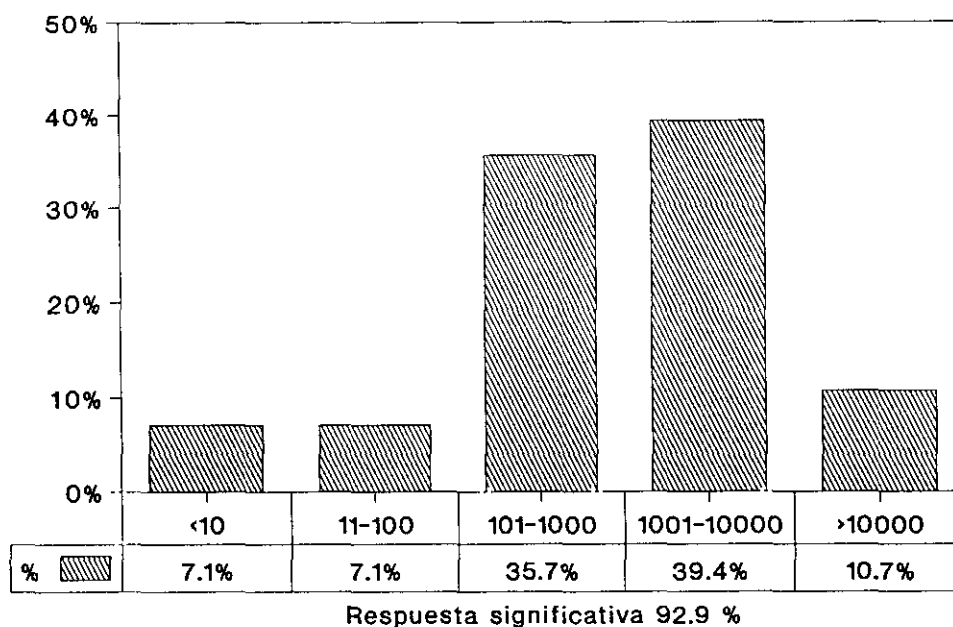
MARCADORES VHB EN GESTANTES/FAMILIARES



* $p < 0.05$

Fig. 16

Se procedió a la vacunación de los 28 familiares del estudio que no habían tenido contacto con el virus así como a todos los recién nacidos, estudiándose la tasa de seroconversión, midiendo la respuesta según títulos antiHBs > 10 UI/L. Figura 17.



RESPUESTA VACUNAL FAMILIARES GESTANTES

Fig. 17

La respuesta postvacunal encontrada en los familiares de las gestantes portadoras, fue del 92,8%, encontrando una tasa de no respondedores del 7,2%.
Tabla VII.

Respuesta postvacunal en familiares de Gestantes Portadoras		
	Nº Casos	%
Respondedores	26	92,8
No respondedores	2	7,2

Tabla VII. Respuesta postvacunal/familiares g. portadoras.

Del total de las 16 familias estudiadas, todas ellas presentaban algún marcador serológico en relación con la hepatitis B, alcanzando la infección una elevada penetrancia en algunas familias, como aparece en la figura 14.

No se detectaron anticuerpos antiVHC en ninguna de las 200 mujeres gestantes a las que se les realizó la prueba, este dato puede deberse al hecho del escaso número de casos estudiados así como a la vía de infección del virus C.

RESULTADOS DE LA SEROLOGIA DE VHB EN EL PERSONAL SANITARIO.

La prevalencia de infección global encontrada en el grupo hospitalario fue del 8,2%. De los 86 casos estudiados, 7 presentaban antiHBc en suero (8,2%). De ellos, ninguno era portador del virus VHB, uno presentó antiHBc aislado, y otros 6 presentaron antiHBc y antiHBs.

En los 79 casos restantes (91,8%) no se detectaron marcadores de infección por el VHB. Tabla VIII.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	0	0
AntiHBc aislado	1	1,2
Inmunes*	6	7
Susceptibles	79	91,8
TOTAL	86	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla VIII. Marcadores virales/personal sanitario hospitalario.

La prevalencia de infección global encontrada en el grupo de los sanitarios extrahospitalarios, fue del 15,5%. De los 71 casos estudiados, 11 presentaban antiHBc en suero (15,5%). De ellos, 1 presentó HBsAg positivo, 4 presentaron antiHBc aislado, y otros 6 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 60 casos restantes (84,5%) no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla IX.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	1	1,4
AntiHBc aislado	4	5,6
Inmunes*	6	8,4
Susceptibles	60	84,5
TOTAL	71	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla IX. Marcadores virales/personal sanitario extrahospitalario.

Comparando ambos resultados, vemos que la prevalencia de infección (VHB) previa es poco más del 10% lo cual supone un porcentaje inferior al publicado en otras zonas del país y Europa. Figura 18.

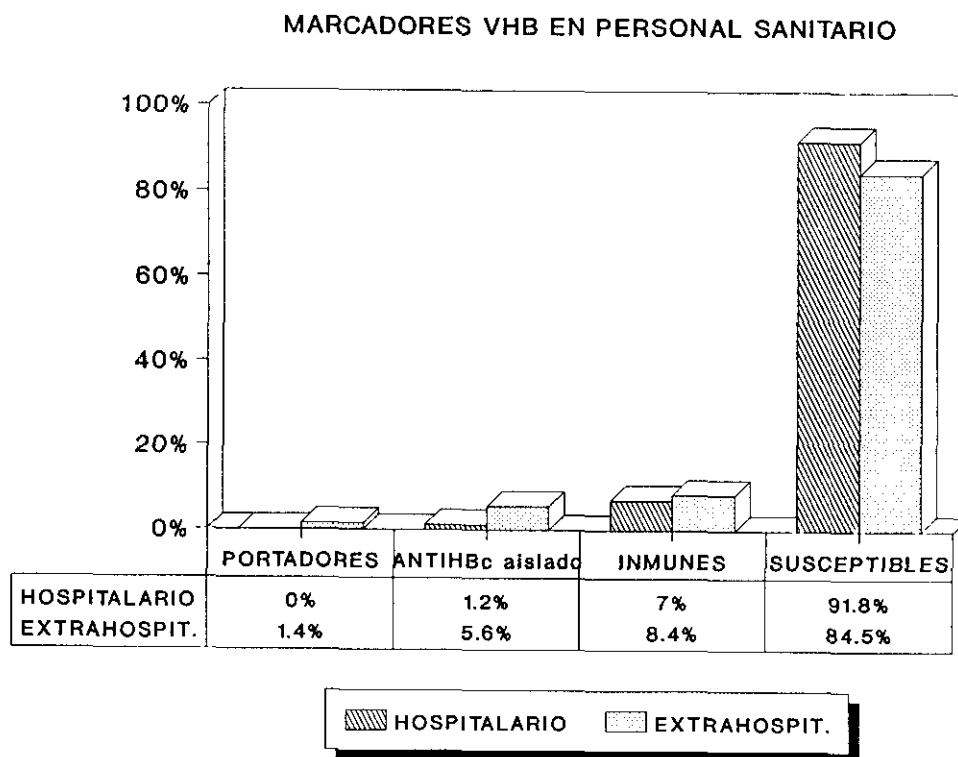


Fig. 18

Se procedió a la vacunación de los 139 sanitarios con marcadores negativos, estudiándose la seroconversión, midiendo la respuesta según títulos antiHBs superiores a 10 UI/L. Figura 19.

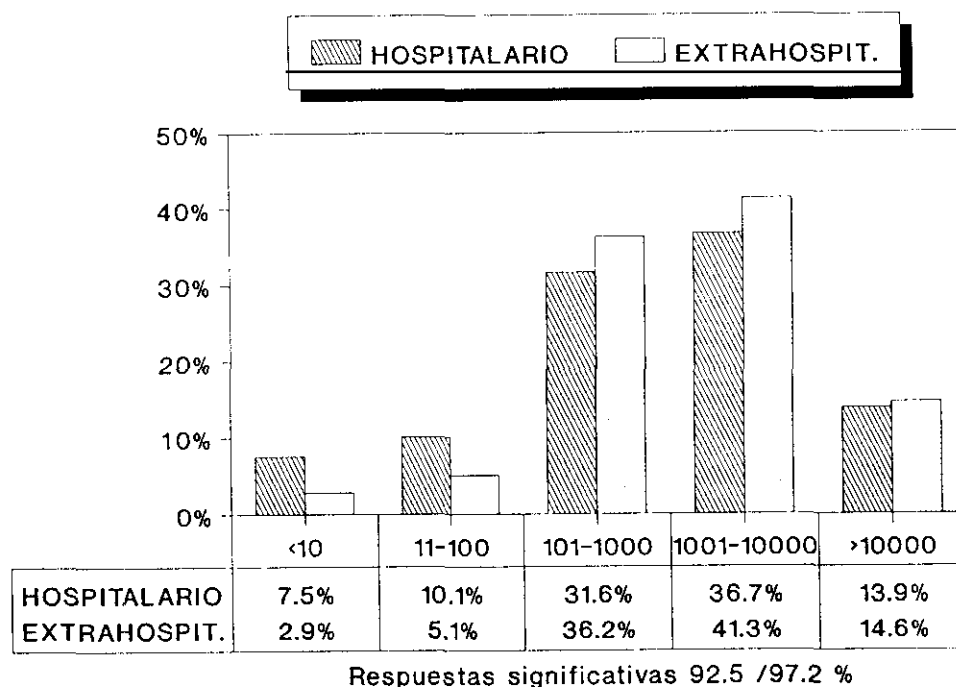


Fig. 19 RESPUESTA VACUNAL PER. SANITARIO

Se obtuvo una respuesta postvacunal alta, tanto en el grupo hospitalario como en el extrahospitalario, observándose un 92,5% y un 97,2% de respondedores de la vacuna respectivamente, no encontrándose diferencias significativas. TablaX.

PERSONAL SANITARIO		Nº Casos	%
Personal Hospitalario	Respondedores	73	92,5
	NoRespondedores	6	7,5
Personal Extrahospitalario	Respondedores	58	97,2
	NoRespondedores	2	2,8

Tabla X. Respuesta vacunal/personal sanitario.

RESULTADOS DE LA SEROLOGIA DEL VHB EN SUBNORMALES:

El estudio serológico de la infección por VHB, se ha realizado sobre un total de 557 personas, de ellas 133 pertenecían a una institución cerrada, y 424 pertenecían a una institución abierta.

La prevalencia de infección global encontrada en el grupo de los D.M. fue del 43,4%. De los 83 casos estudiados, 36 presentaban antiHBc en suero (43.4%). De ellos, 7 presentaron HBsAg positivo, 10 presentaron antiHBc aislado, y otros 19 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 47 casos restantes (56.6%) no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla XI.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	7	8,4
AntiHBc aislado	10	12
Inmunes*	19	23
Susceptibles	47	56,6
TOTAL	83	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XI. Marcadores virales/DM I.cerrada.

La prevalencia de infección global encontrada en el grupo de los D.M. en Institución abierta, fue del 32,3%. De los 342 casos estudiados, 111 presentaban antiHBc en suero (32,3%). De ellos, 19 presentaron HBsAg positivo, 13 presentaron antiHBc aislado, y otros 79 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 231 casos

restantes (67,7%) no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla XII.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	19	5,5
AntiHBc aislado	13	3,8
Inmunes*	79	23
Susceptibles	231	67,7
TOTAL	342	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XII. Marcadores virales/DM. Labierta.

Se realizó la determinación de HBsAg, antiHBs y antiHBc en suero de los 131 educadores de los dos Centros. No se observó ningún HBsAg positivo, 10 presentaron antiHBs y antiHBc, y otros 3 mostraron antiHBc aislado. La prevalencia de infección por el VHB en este grupo fue del 10%. El 90% no había tenido contacto previo con el virus. Tabla XIII.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	0	0
AntiHBc aislado	3	2,3
Inmunes*	10	7,7
Susceptibles	118	90
TOTAL	131	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XIII. Marcadores virales/educadores.

En las figuras 20, 21 y tabla XIV., se analizan las diferentes prevalencias encontradas entre los deficientes mentales de institución cerrada, abierta y educadores.

MARCADORES VHB EN DEFICIENTES MENTALES

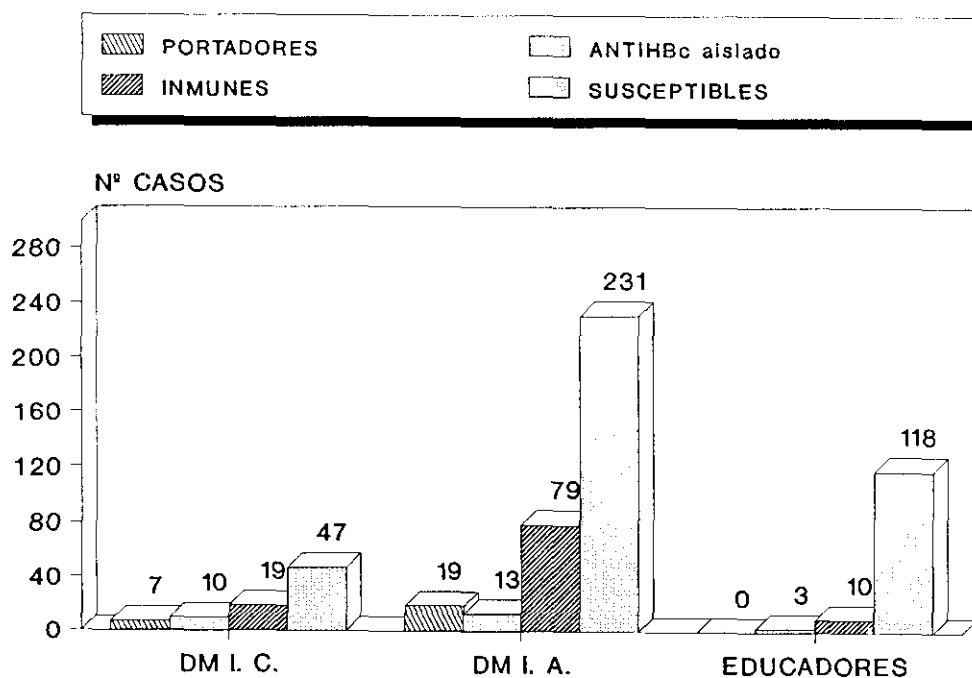
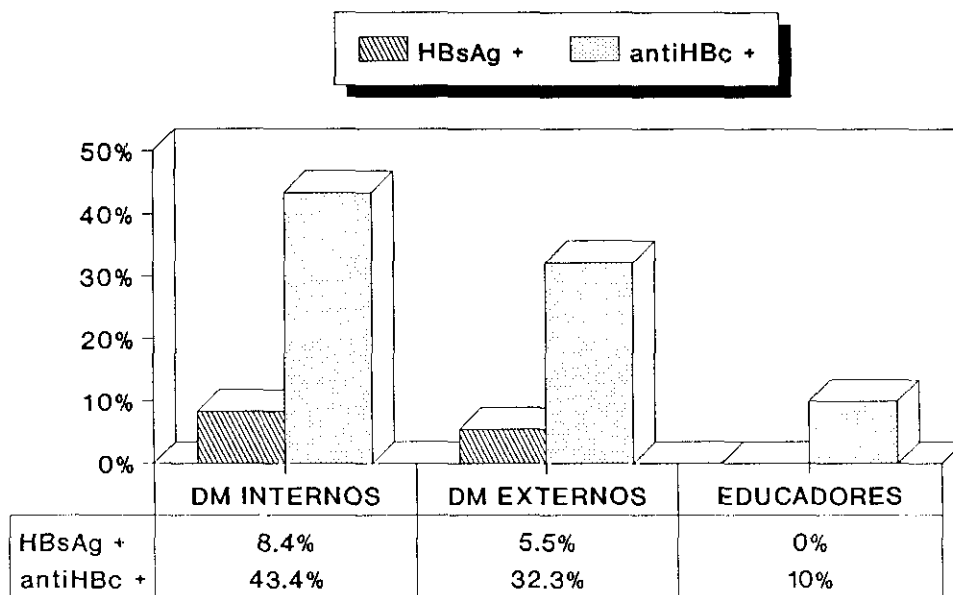


Fig. 20

Por último, las diferencias encontradas entre los porcentajes de respuesta en Institución cerrada y abierta, no son sin embargo estadísticamente significativas.



PORCENTAJE DE MARCADORES VIRALES +

Fig. 21

Se comparó la prevalencia del VHB en suero de los D.M y educadores, hallándose un porcentaje muy superior en D.M de I. cerrada 35,2% que en los educadores 10%, siendo considerados estos últimos como población normal haciendo referencia a la prevalencia de infección por VHB en esta Comunidad. Tabla XIV.

AntiHBc Positivo		
	Nº Casos	%
DM I. cerrada	29	35,2
DM I. abierta	92	26,4
Educadores	13	10

Tabla XIV. Prevalencia VHB/DM. y educadores.

Realizado un contraste de proporciones entre la prevalencia del VHB entre Institución cerrada y abierta, obtenemos un valor $z = 1,44 < 1,96$ por lo que no encontramos diferencias significativas, no pudiendo afirmar que la prevalencia sea diferente entre ambos grupos.

Si comparamos la prevalencia entre subnormales de ambas instituciones con los educadores de ambos Centros, obtenemos un valor $z = 4,375 > 1,96$, por lo que sí podemos afirmar que estas prevalencias son diferentes.

Se comparó la incidencia del HBsAg en suero de los DM y educadores, hallándose un porcentaje del 8,2 % en los DM frente a un 0 % en los educadores, encontrando diferencia significativa $p < 0,01$ entre el grupo de educadores y los DM. Tabla XV.

HBsAg Positivo		
	Nº Casos	%
DM I. cerrada	7	8,2
DM I. abierta	19	5,5
Educadores	0	0

Tabla XV. Incidencia VHB/DM. y educadores.

Se procedió a la vacunación de los 246 DM con marcadores negativos, de los cuales 47 pertenecían a Institución cerrada y 199 a Institución abierta. Igualmente se procedió a la vacunación de los 101 de los 118 de los educadores ya que 17 de ellos desestimaron la vacunación. Figura 22.

RESPUESTA VACUNAL DM/EDUCADORES

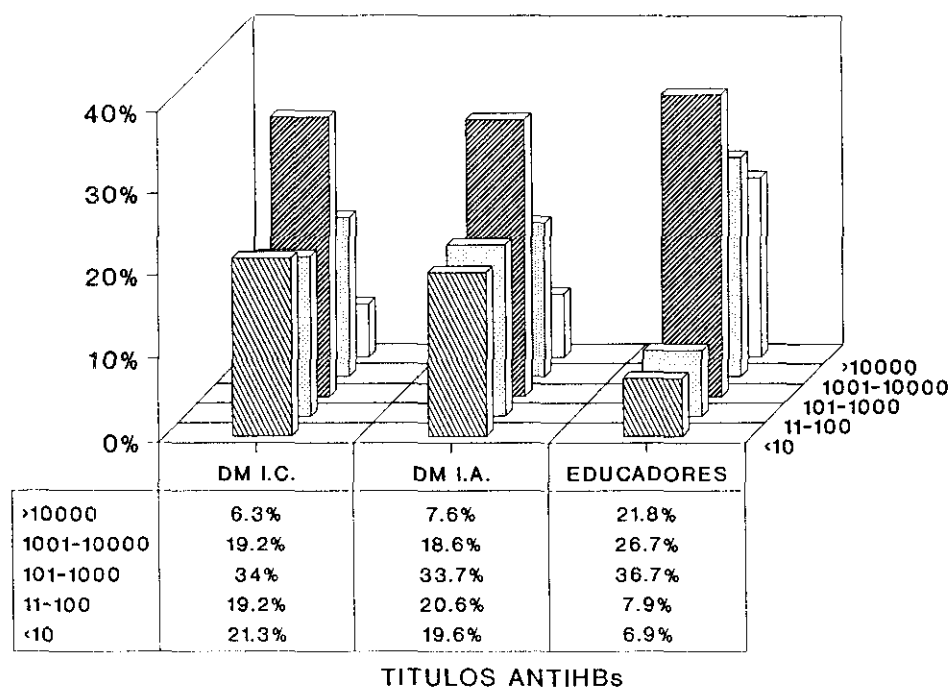
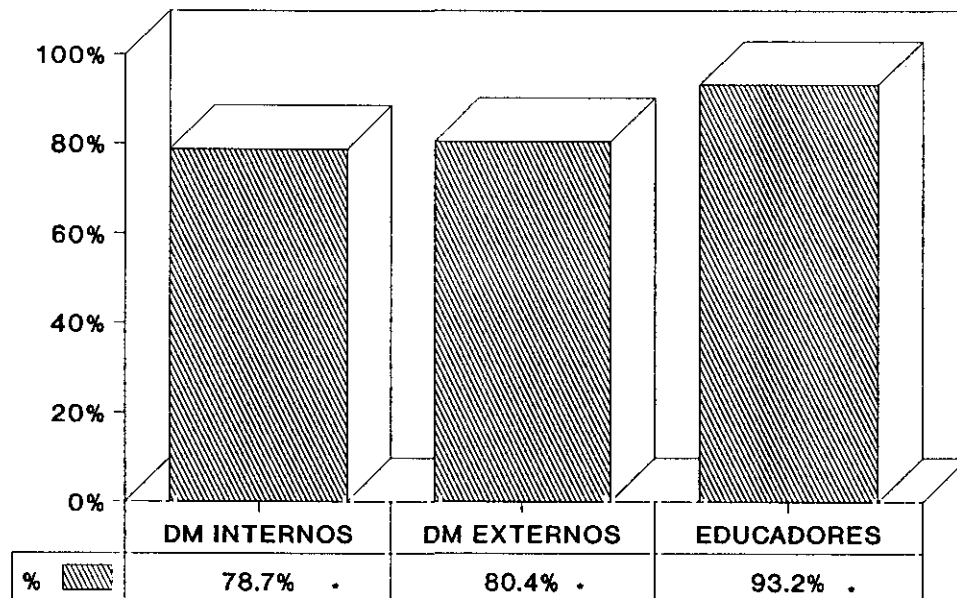


Fig. 22

Se estudió la seroconversión, midiendo la respuesta según títulos antiHBs > 10 UI/L., obteniéndose respuesta en el 78,7% de los casos vacunados en Institución cerrada, un 80,4% en Institución abierta, y un 93,2% en educadores, no llegándose a la cifra de 10 UI/L en el 21,3% de los casos en I. cerrada, un 19,6% en I. abierta y un 6,8% en educadores. Figura 23.



• $p < 0.05$

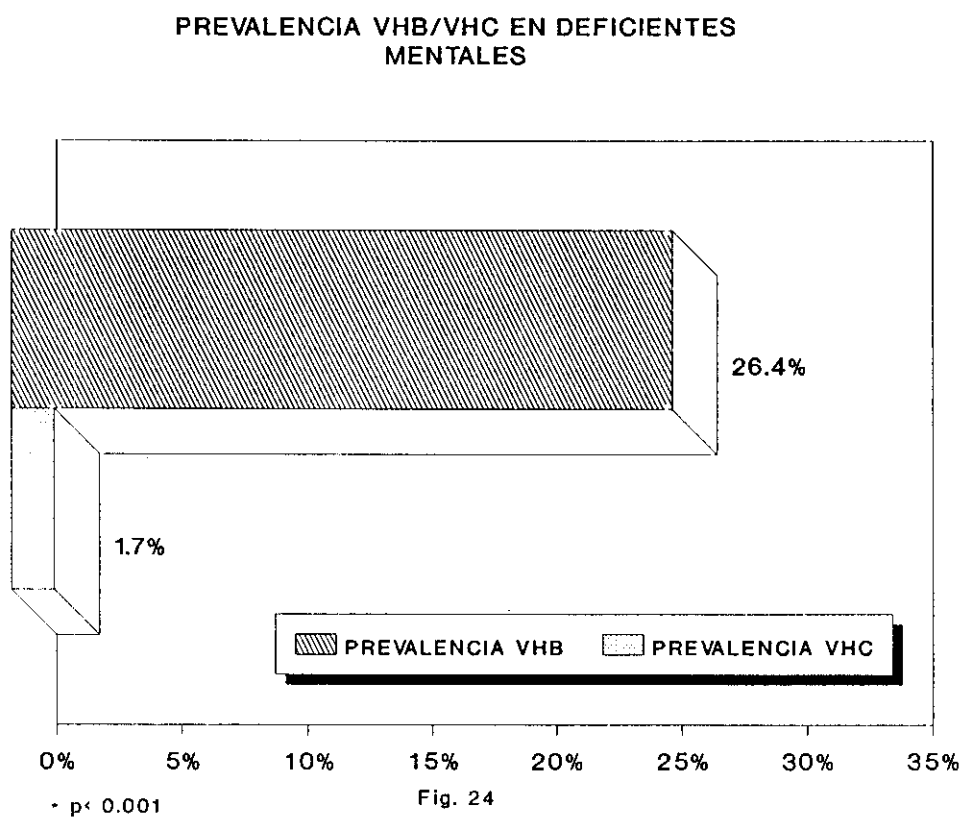
PORCENTAJE DE RESPUESTA POSTVACUNAL +

Fig. 23

Realizado un contraste de proporciones entre la respuesta vacunal positiva de los deficientes mentales y educadores, no se ha encontrado diferencias significativas entre ellos, pero si entre estos y sus educadores ($p < 0.05$).

El estudio serológico de la infección por VHC, se ha realizado sobre un total de 121 deficientes mentales pertenecientes a la Institución abierta " Ampros". La prevalencia de infección encontrada en este grupo de deficientes mentales fue de 1,7%, de los cuales ninguno de ellos presentaba marcador positivo para el VHB.

Se comparó la prevalencia del VHB con la del VHC en este grupo de subnormales, hallándose un porcentaje del 26,4% en la VHB con respecto al 1,7% encontrado para la VHC, encontrando diferencia significativa ($p < 0,001$) entre ambos virus estudiados. Figura 24.



Se comparó la relación existente entre los niveles séricos de ALT con el porcentaje de portadores de VHB y VHC. Tabla XVI.

Deficientes Mentales						
	AntiVC	%	HBsAg	%	AntiHBc	%
ALT alterada N=30	2	6,7	14	46,7	20	20
ALT normal N=398	0	0	5	1,2	72	18
TOTAL N=428	2	0,5	19	4,4	92	21,5

Tabla XVI. Transaminasas/deficientes mentales.

RESULTADOS DE LA SEROLOGIA DEL VHB EN PACIENTES DE CONSULTA DE ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL.

El estudio serológico de la infección, se ha realizado sobre un total de 390 personas, de ellos 170 eran varones homosexuales, y 140 eran mujeres prostitutas

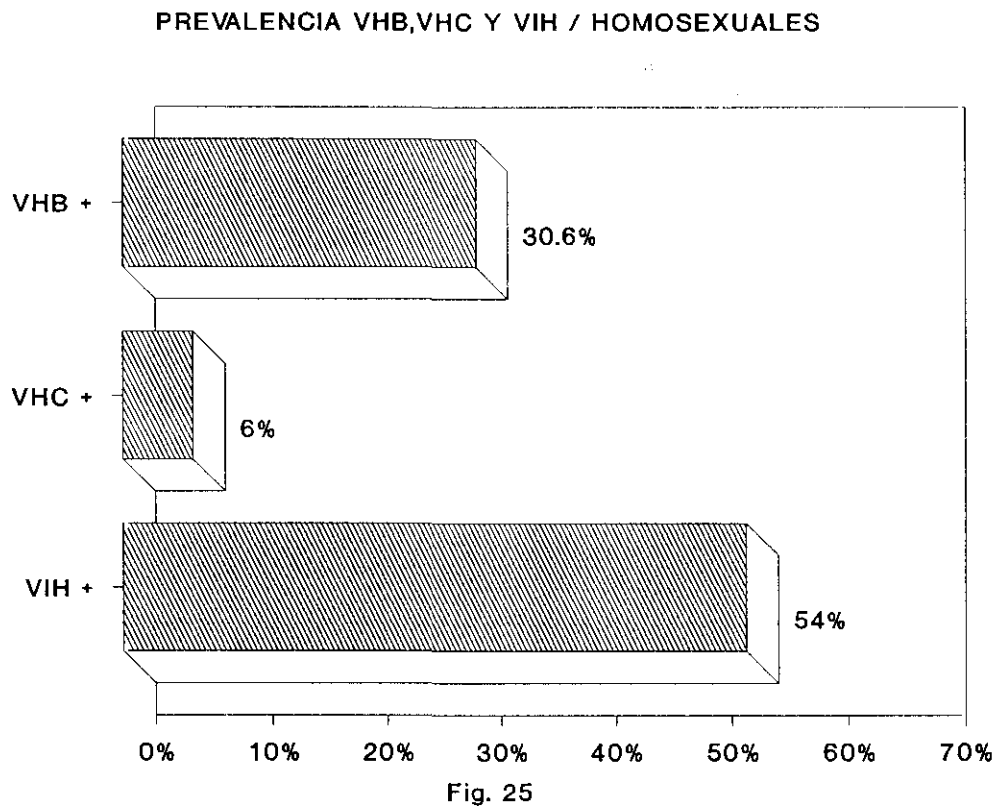
La prevalencia de infección encontrada en el colectivo de homosexuales fue el 30,6%. De los 170 casos estudiados, 52 presentaron antiHBc en suero (30,6%). De ellos, 10 presentaron el HBsAg positivo, 11 presentaron antiHBc aislado, y otros 31 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 118 casos restantes (69,4%) no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla XVII.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	10	5,9
AntiHBc aislado	11	6,5
Inmunes*	31	18,2
Susceptibles	118	69,4
TOTAL	170	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XVII. Marcadores virales/varones homosexuales.

El estudio serológico de la infección por VHC y VIH, se ha realizado sobre un total de 170 varones homosexuales. La prevalencia de infección encontrada fue de un 6% para el VHC y de un 54% para el VIH. Figura 25.



De los 170 varones homosexuales, 7 eran adictos a drogas, y de ellos ninguno fue VHC positivo, 5 fueron positivos para VIH lo que representa un 71,4%. Realizado un contraste de proporciones entre la prevalencia del VHC entre varones homosexuales ADVP o no ADVP, no encontramos diferencias significativas. Tabla XVIII.

Varones Homosexuales			
	ADVP	NO ADVP	TOTAL
	N= 7	N= 163	N= 170
AntiVHC +	0	10 (6%)	10 (5,9%)
AntiVIH +	5 (71,4%)	87 (53,4%)	92 (54%)

Tabla XVIII. Marcadores virales VHC,VIH/varones homosexuales.

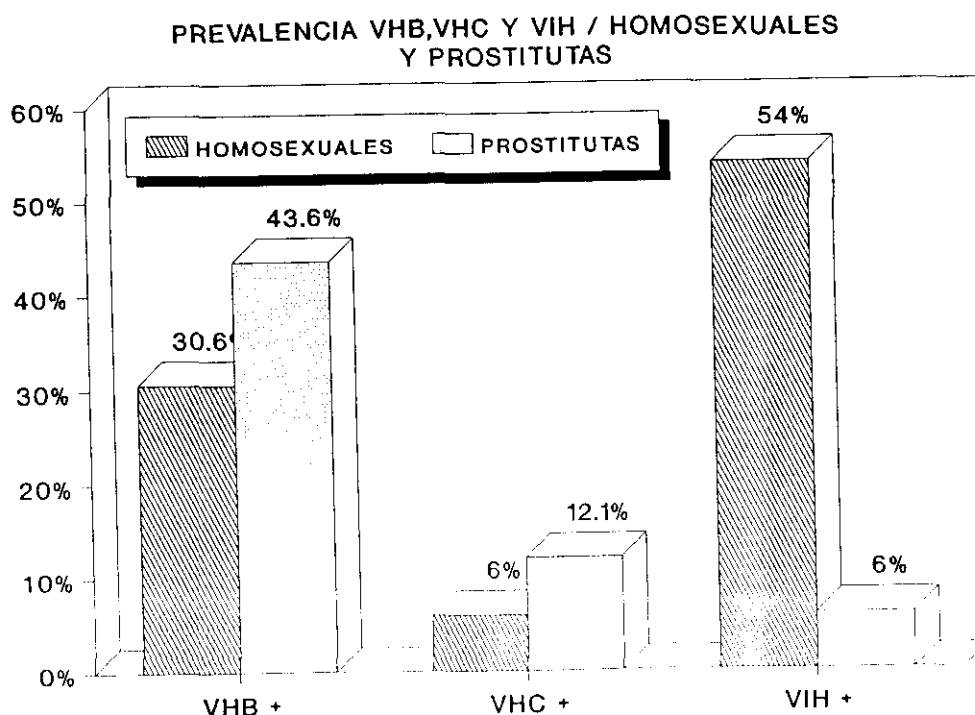
La prevalencia de infección encontrada en el colectivo de prostitutas fue del 43,6%. De los 140 casos estudiados, 61 presentaron antiHBc en suero (43,6%). De ellos 10 presentaron el HBsAg positivo, 26 presentaron antiHBc aislado, y otros 35 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 69 casos restantes (49,4%), no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla XIX.

	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	10	7
AntiHBc aislado	26	18,6
Inmunes *	35	25
Susceptibles	69	49,4
TOTAL	140	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XIX. Marcadores virales / Prostitutas.

El estudio serológico de la infección por VHC y VIH, se ha realizado sobre un total de 140 prostitutas. La prevalencia de infección por VHC y VIH en este colectivo ha sido de un 12,1% para el VHC y un 6% para el VIH. Figura 26.



De las 140 prostitutas, 29 eran adictas a drogas, y de ellas 17 eran antiVHC positivas, no existiendo ningún caso de antiVHC positivo entre las prostitutas no adictas. Realizado un contraste de proporciones entre la prevalencia del VHC y del VIH entre prostitutas ADVP y no ADVP, si se han encontrado en ambos casos diferencias significativas. Tabla XX.

Prostitutas			
	ADVP	NO ADVP	TOTAL
	N= 29	N= 111	N= 140
AntiVHC +	17(58,6%)	0	17(12,1%)
AntiVIH +	7(24,1%)	1(1%)	8(6%)

Tabla XX. Marcadores virales VHC y VIH / Prostitutas.

En la figura 27, quedan reflejados los porcentajes de prevalencia de los distintos agentes en el colectivo de prostitutas.

MARCADORES VIRALES EN PROSTITUTAS

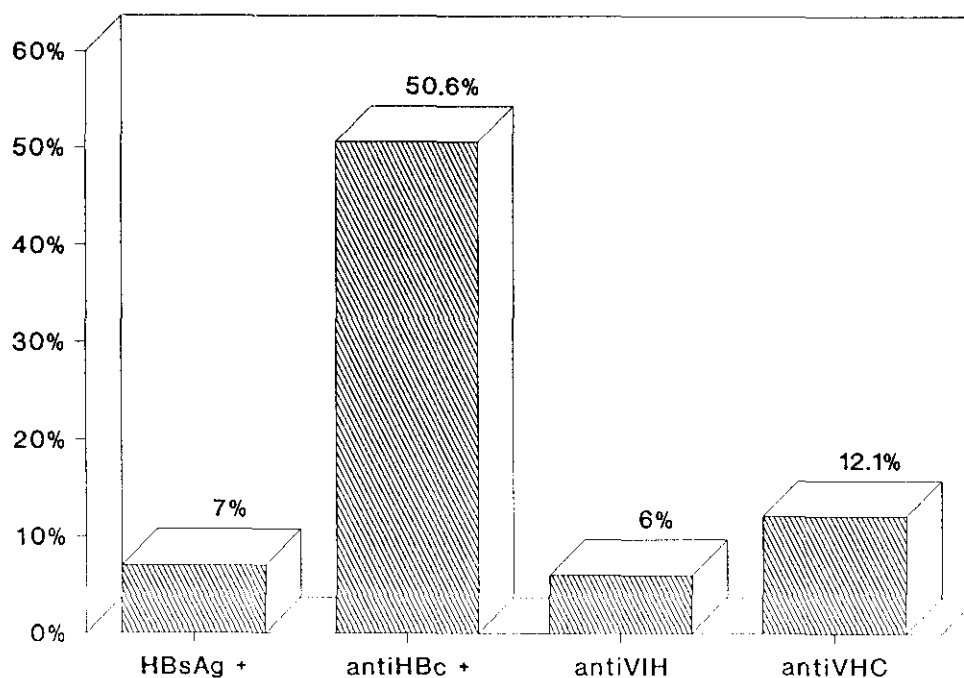


Fig. 27

RESULTADOS SEROLOGICOS DEL VHB EN DROGADICTOS.

El estudio serológico de la infección por VHB, se ha realizado sobre un total de 1635 personas. De ellos, 403 eran mujeres, y 1232 hombres. La prevalencia de infección global encontrada fue del 80,5%. De los 1635 casos estudiados, 1257 presentaban antiHBc en suero (80,5%). De ellos 100 presentaron el HBsAg positivo, 471 presentaron el antiHBc aislado, y otros 741 presentaron antiHBc y antiHBs. En los 318 casos restantes (19,5%) no se detectaron marcadores de infección por VHB. Tabla XXI.

Individuos	Nº Casos	%
Portadores HBsAg	100	6,4
AntiHBc aislado	471	28,8
Inmunes*	741	45,3
Susceptibles	318	19,5
TOTAL	1635	100

* AntiHBc y AntiHBs.

Tabla XXI. Marcadores virales/drogadictos.

El estudio serológico de la infección por VHC y VIH, se ha realizado sobre un total de 156 individuos, 110 eran varones y 46 mujeres. La prevalencia de infección encontrada en este grupo de drogadictos fue de un 73,7% de prevalencia para el VHC y de un 33,3% para el VIH. Figura 28.

SEROLOGIA VHB, VHC Y VIH EN DROGADICTOS

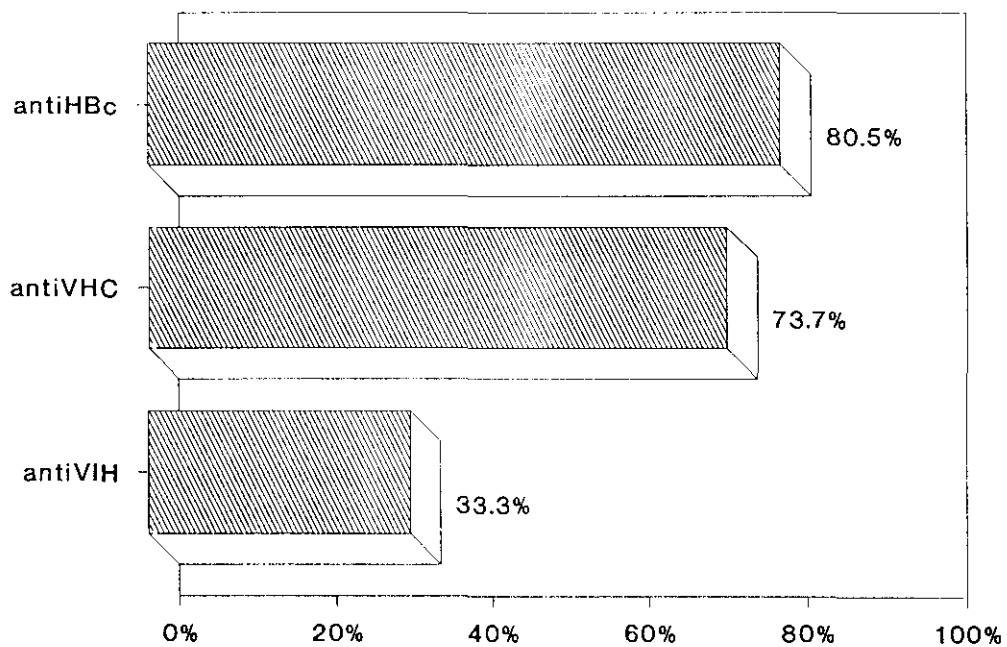


Fig. 28

5. DISCUSION

5. DISCUSION

La hepatitis B es una infección de distribución universal con notables diferencias geográficas en su incidencia y diferencias en los mecanismos preferentes de transmisión en cada una de estas áreas (186). El virus de la hepatitis B está presente en la sangre, fluidos sexuales, saliva y lágrimas de las personas con infección aguda y crónica, que representan el reservorio de la infección (187). La transmisión se produce por contacto sexual, tanto homo como heterosexual o por inoculación parenteral de sangre contaminada, principalmente por transfusiones o por medio de jeringuillas y agujas contaminadas, aunque también por instrumental médico, odontológico o de acupuntura, y por medio de útiles de aseo. La mayoría de los recién nacidos de mujeres con infección activa por VHB se infectan durante el nacimiento por contacto de la sangre materna con las mucosas; la infección intrauterina es muy infrecuente (5% de los casos) (188). El contacto físico próximo entre niños puede ser una forma de transmisión especialmente cuando hay lesiones cutáneas exudativas que constituyen tanto una puerta de salida como de entrada (189)

La infección por VHB induce una hepatitis aguda icterica en uno de cada cinco casos, y evoluciona a la cronicidad en aproximadamente el 5% de los casos cuando se adquiere en la adolescencia o la edad adulta, en cerca del 90% de los casos de infección neonatal y entre el 20 y el 30% de los niños menores de 5 años (190,191).

El examen de los marcadores serológicos de infección actual (HBsAg) o pasada (antiHBs) en pacientes o en población asintomática permite efectuar estudios sobre la frecuencia de la infección y caracterizar la epidemiología de la infección en cada área geográfica. Su conocimiento es indispensable para diseñar una política sanitaria de prevención basada en el control de los factores de riesgo y en la inmunización.

La hepatitis C al igual que la hepatitis B es una infección de distribución universal. Desde que en 1975 fue reconocida la existencia de un agente capaz de

producir hepatitis postransfusional no relacionada con el VHA ni con el VHB (158), han sido muchos los esfuerzos realizados con el fin de aislar dicho agente. En los años sucesivos, a través de múltiples experimentos, se tuvo la certeza de que el agente era de naturaleza viral (157) siendo denominado " virus NANB ", pero los intentos de encontrar algún marcador serológico de infección por este virus no tuvieron el éxito esperado.

En 1989 CHOO y cols (176) aislaron el antígeno viral C100-3 asociado a la infección por el virus NANB, lo cual permitió desarrollar un método inmunoenzimático para la detección de anticuerpos dirigidos contra este antígeno. El virus causante de esta infección fue denominado virus de la hepatitis C (VHC) (176).

Hasta el descubrimiento del VHC, se pensaba que las formas de transmisión eran idénticas a las del VHB y por lo tanto, los grupos de riesgo serían los mismos. Sin embargo, se ha comprobado que si bien ambos virus comparten mecanismos de transmisión, la importancia de esta, es distinta.

En este trabajo se describe la epidemiología de la hepatitis B en Cantabria, en base a los datos obtenidos a través de las fichas epidemiológicas de los pacientes y del estudio de los correspondientes marcadores serológicos efectuados en el laboratorio de la Consejería de Sanidad de Santander, con el fin de conocer la prevalencia del VHB en nuestro medio, que permita diseñar las adecuadas estrategias de prevención en esta Comunidad Autónoma.

1 - Población Infantil.

En este grupo de población compuesta por niños y adolescentes, hemos pretendido conocer la prevalencia de sujetos portadores o inmunes de infección por el virus de la hepatitis B, así como su respuesta a la vacunación. A pesar de que no se dispone de datos que reflejen fielmente la prevalencia de infección en nuestro país por este virus, algunos estudios (150,192-196), sugieren que del 1 al 2% de la

población general son portadores crónicos de HBsAg y aproximadamente el 18% han pasado la infección.

Como era de esperar, los resultados obtenidos en nuestra población infantil muestran prevalencias cuyos valores están muy por debajo de las descritas en población general. Aunque la infección en la infancia puede adquirirse a cualquier edad, parece que en lo que se refiere a la transmisión horizontal, la mayor incidencia se registra en edades comprendidas desde la adolescencia a los primeros años de la edad adulta (197,150,198, 199,196,200). Esto explica nuestros resultados, ya que la edad del grupo de población mayoritariamente estudiada está comprendida entre los 5 y los 14 años., siendo el riesgo en estas edades muy similar y es justo a partir de ellas cuando puede aumentar considerablemente.

El estudio serológico postvacunal puso de manifiesto una tasa de respuesta significativa del 99,5 %, porcentaje que incluso supera las tasas obtenidas en otras poblaciones sanas. Por otra parte los niveles de antiHBs son altos, mostrando el 96,7 % valores mayores a 100 UI/L. Comparando estos resultados con los obtenidos por otros autores (201,202,194), consideramos que la respuesta a la vacunación ha sido muy buena tanto en lo que se refiere a la tasa de seroconversión como a los niveles de anticuerpos alcanzados.

Es interesante señalar que se desconoce con exactitud la duración de la protección que otorgan estos niveles de anticuerpos. Se acepta que cuanto mayores son los niveles alcanzados, más tiempo dura la protección. Algunos autores afirman que la protección persiste después de que los niveles de anticuerpos descienden por debajo de 10 UI/L. e incluso después de que se hacen indetectables, mientras que otros recomiendan una dosis de recuerdo cuando los niveles descienden por debajo de 10 UI/L. (197,203,204). En cualquier caso y mientras la situación no se clarifique la dosis de recuerdo es recomendada entre 5 y 7 años después de la vacunación primaria (150,205,204,206). Nosotros, valorando los altos niveles de anticuerpos obtenidos en este grupo de niños, nos atrevemos a recomendar la vacunación

universal al final de la infancia o comienzo de la adolescencia, lo que protegerá a los sujetos cuando alcancen la edad de mayor riesgo para adquirir la infección.

Por último, una razón más para introducir la vacunación en estas edades, es la integración en los centros de enseñanza general básica de una población de alto riesgo, como son los deficientes mentales, cuya prevalencia de portadores es muy superior a la de la población normal de su misma edad (entre 5,8% y el 23%) (207,208). La transmisión del virus desde estos sujetos a sus compañeros de escuela está favorecida por la alta frecuencia de portadores, por una fase de replicación (HBeAg +) más prolongada (202,207), y por las peculiares características de relación con sus compañeros, habiéndose demostrado en nuestro país que el VHB establece ciclos independientes de infección en las Instituciones cerradas que atienden a estos pacientes (J. E. Echevarria, comunicación personal).

2 - Mujeres Gestantes.

En este grupo de población compuesta por mujeres gestantes y por los familiares de las gestantes portadoras, hemos pretendido conocer la prevalencia de mujeres gestantes portadoras o inmunes a la infección por el VHB, así como la difusión intrafamiliar y la respuesta de estos familiares a la vacunación.

La reducción de la incidencia de portadores crónicos del VHB puede realizarse impidiendo la transmisión vertical (209). En nuestro trabajo, el 1,4% de la población de gestantes estudiada era portadora crónica de VHB. Estas mujeres transmitirán el virus a sus hijos fundamentalmente durante el parto (210), en una proporción que se estima en un 80% (211), aunque este porcentaje dependerá de la existencia o no de HBeAg (212,213). Las 16 gestantes portadoras detectadas en nuestro trabajo, presentaban el HBeAg-, por lo que la posibilidad de transmitir el virus al recién nacido se reduciría al 12%. El 13,5% de las gestantes estudiadas, presentaban criterios para considerarlas población de riesgo, pero ninguna de las 16 presentaba en su historia clínica ningún factor que las relacionara a priori con el VHB.

Si estimamos que la prevalencia de HBsAg en las gestantes españolas es entorno al 1% y el número de nacimientos anual del orden de 400.000, el número total de recién nacidos infectados será cerca de 1000 cada año. La proporción de mujeres HBsAg positivo que presentan positividad para el HBeAg fue del 6% en un estudio efectuado en Barcelona (214), por lo que el resto será antiHBe positivo. El riesgo de transmisión vertical es menor en los hijos de mujeres antiHBe+, algunos de los cuales presentan una hepatitis aguda, eventualmente fulminante, con resolución de los casos no mortales (215,216). De los niños recién nacidos infectados de madres HBeAg+ se calcula que la infección y evolución a la cronicidad es del orden del 90%. De acuerdo con estas premisas se ha calculado que el número de niños con infección neonatal por el VHB sería cada año de 720 si no adoptara ninguna medida de prevención, lo cual representa casi el 0,2% de todos los nacimientos Tabla XXII, (217). El cálculo expuesto da una estimación de la importancia del problema, y permite sugerir que la infección crónica del VHB adquirida por transmisión vertical (0,2%) contribuye solo en una quinta parte del total de portadores crónicos de VHB en España (1%).

Nacimientos por año		Prevalencia de HBsAg en gestantes
400.000		1 %
Número de gestantes HBsAg +		
4.000		
Gestantes HBeAg + (6 %)		Gestantes anti HBe + (94 %)
No = 240		No = 3.760
90 %	Riesgo de infección neonatal	20 %
216	Recién nacidos infectados	752
90 %	Riesgo de evolución a la cronicidad	70 %
194	Portadores crónicos del VHB	526
Total de portadores crónicos 720 = 0,18 % de nacimientos		

El estudio realizado en el ámbito familiar de las gestantes portadoras que no presentaban a priori factores de riesgo, reveló una alta prevalencia de la infección por VHB en estas familias. De las 72 familias estudiadas, un 27,8% eran portadoras crónicas y el 59,8% presentaban marcadores serológicos indicativos de contacto previo con el virus.

En la difusión intrafamiliar del virus se reconocen varios mecanismos de transmisión. Uno de ellos lo constituye la vía sexual, que en nuestro estudio no se reveló como de gran importancia, dada la baja prevalencia encontrada (21,5%) entre los maridos o compañeros sexuales de las gestantes. Estos resultados son inferiores a los que otros autores dan para parejas sexuales de mujeres portadoras 33 % (218), 45,3 % (219), 43,8 % (220). Esto puede explicarse al existir un incremento en la prevalencia de la infección dependiendo del tiempo transcurrido de convivencia de los familiares con el portador (218), y dado que el 92,6 % de las gestantes son jóvenes (edad inferior a 35 años), y que el 75 % de ellas eran primigestas, cabe suponer un escaso tiempo de vida conyugal, lo que explicaría este bajo porcentaje de maridos o compañeros sexuales infectados. Por otro lado, con este resultado descartamos que haya sido la pareja sexual la vía de infección de las gestantes portadoras de nuestro trabajo.

Dentro de la diseminación intrafamiliar de la infección destaca la vía de transmisión vertical, entendiendo como tal la que tiene lugar de la madre al feto o al neonato, ya sea a través de la placenta (contaminación prenatal), ya sea por ingestión o paso de sangre a través de escoriaciones en la piel o membranas mucosas durante el paso del recién nacido a través del canal del parto (contaminación natal) o bien por ingestión de secreciones maternas (saliva, leche) o por contacto íntimo entre la madre y el niño durante el período postnatal (contaminación postnatal) (221).

Creemos que en nuestro trabajo esta ha podido ser una de las vías de infección más importante para las gestantes, destacando en primer lugar que el 33,3% de las madres de las gestantes portadoras eran a su vez portadoras crónicas del VHB, con

una prevalencia de infección global del 87,6% (222). También es significativo que el 44,8% de los hermanos de las gestantes portadoras, eran a su vez portadores crónicos, lo que parece indicar una misma fuente de infección común muy probablemente la madre infectada. Por otro lado, la alta prevalencia de marcadores de infección por VHB en dichos hermanos hace suponer que el contagio de este agente fue muy precoz, ya que es conocido que cuanto más temprana es la edad en que ocurre la infección, mayor es el riesgo de permanecer como portador crónico (223). Por último poner de manifiesto que el 14 %, de los hijos nacidos anteriormente de las madres portadoras eran portadores del VHB, con una prevalencia global de infección del 28,6%, y que los hijos nacidos después de haberles detectado a las gestantes que eran portadoras del VHB, fueron HBsAg negativos, pudiendo deberse al hecho de haberse negativizado el HBeAg, reduciendo así el riesgo de transmisión. (221).

En el estudio serológico postvacunal que se realizó sobre los familiares susceptibles, encontramos una respuesta significativa en el 92,9%, cifra totalmente compartida por otros autores en población normal.

En nuestro trabajo, hemos estudiado la prevalencia de antiVHC en 200 gestantes, no obteniendo ningún resultado positivo en este grupo. Este resultado puede ser debido a que el grupo estudiado es muy reducido, quedando abierto dicho campo para estudios posteriores, en los que se pueda determinar si hay o no transmisión vertical e intrafamiliar del virus de la hepatitis C (224,225). En cualquier caso los resultados parecen indicar que la prevalencia de antiVHC en la población de mujeres gestantes de Cantabria no debe ser en ningún caso superior al 1%.

3 - Personal Sanitario.

En este grupo de población compuesto por personal sanitario hospitalario y extrahospitalario hemos pretendido conocer la prevalencia de infección del VHB, ya que la posibilidad de contagio laboral por este virus, preocupa desde hace

años a numerosos epidemiólogos y clínicos de todo el mundo.

La prevalencia global encontrada en el grupo de personal hospitalario fue del 8,2 %, y la del personal extrahospitalario fue del 15,4 %, cifras que coinciden con la de otros autores (226), que dan una prevalencia entre un 10 y un 19 %. Llama la atención en nuestro estudio que entre el personal extrahospitalario, la prevalencia del VHB es mayor que en el personal hospitalario, lo que puede ser debido a que en este grupo está incluido todo el personal que trabaja en la sección de laboratorio, que maneja un elevado número de sueros de pacientes, algunos de ellos contaminados mientras que el personal hospitalario esta dedicado principalmente al cuidado de pacientes geriátricos. También la incidencia de portadores del VHB es mayor en el grupo extrahospitalario que en el personal hospitalario.

Ninguno de los 157 individuos estudiados estaban vacunados contra la hepatitis B. En el grupo de personal hospitalario, el 91,6% participó en la campaña de vacunación encontrándose una respuesta significativa en el 92,5%. En el grupo de personal extrahospitalario, la participación fue del 84,5% encontrándose una respuesta significativa en el 97,2%. Estos porcentajes coinciden con los publicados por otros autores (227-231), y son superiores a los comunicados por el GEEHV, (232), y otros (233,234). Las diferencias observadas pueden estar relacionadas con la vía de administración de la vacuna, ya que la inoculación intraglutea indica una tasa de seroconversión menor que la inoculación intradeltoidea utilizada por nosotros (235).

La potencia inmunogénica de la vacuna se revela por la intensidad de la respuesta de anticuerpos que genera en los receptores, reflejada en concentración o titulación del anticuerpo antiHBs en el suero de los vacunados. En nuestra experiencia el 82,2% y el 92,1% respectivamente de los receptores controlados respondieron con títulos superiores a 100 UI/l. Un tanto por ciento tan elevado de respuestas con títulos altos favorece una amplia y duradera cobertura de la acción protectora de la vacuna.

La aplicación de una cuarta dosis a 3 de los 8 vacunados no respondedores

o con respuesta débil obtuvo los siguientes resultados: en 2 se detectó seroconversión, con titulación débil (10 UI/l), en otro la respuesta siguió siendo negativa. La disparidad de comportamiento inmunológico ha sido contrastada por diversos autores (240,234) y pudiera tener relación con factores genéticos (237).

4 - Deficientes Mentales.

En este grupo de población compuesto por deficientes mentales, tanto de Institución cerrada como abierta, así como de los educadores de ambos tipos de centros, hemos pretendido conocer tanto la incidencia como la prevalencia del VHB, así como la respuesta a la vacuna en este grupo de pacientes.

Numerosos estudios epidemiológicos efectuados en distintas partes del mundo han demostrado una elevada prevalencia de marcadores serológicos de infección actual y pasada por el virus de la hepatitis B en los pacientes atendidos en instituciones cerradas y abiertas para deficientes mentales (238-241). La infección se extiende entre los residentes susceptibles fundamentalmente por transmisión horizontal, en razón a la elevada tasa de portadores de HBsAg y de HBeAg.

En nuestro país, la prevalencia de infección referida por diversos autores es cercana al 60% en las instituciones cerradas, y del 25-30% en las abiertas, aunque estas cifras aumentan o disminuyen dependiendo de las características de las mismas. Tabla XXIII,(242-247).

Resultados de diferentes estudios de prevalencia realizados en España en instituciones para deficientes mentales					
Lugar-Autor	Nº SD/ODM	Razón Inmunes	% Portadores	% Institución	Tipo
Mataró-O.García 1986	118	1/4	19.4	5,1	Abierta
Guipuzcoa-G.Bengoechea 1986-87	629 ^a	2/5	28.7	5,8	Abierta
Vizcaya-Arístegui 1988	198	1/20	46.9	10,6	Cerrada
St.Boi de Llobregat-Butí 1986	102	—	68.0	9,8	Cerrada
Tarragona-Jové 1984	171	1/57	58.4	23,9	Cerrada
Madrid Jover 1987	252	2/7	35.0	10,0	—
Murcia-BEM 1988	142	5/6	34.5	12,7	Cerrada-Abierta

En nuestro estudio, la prevalencia global encontrada ha sido de un 43,4% en I. Cerrada, y de un 32,3% en I. Abierta. La prevalencia de portadores del HBsAg fue del 8,4% y 5,5% respectivamente, siendo considerablemente alta si se compara con la población general y más concretamente en este caso con el grupo de educadores, en el que encontramos una prevalencia de infección por VHB del 10% y ningún portador de HBsAg.

La vacuna contra el VHB ha de administrarse a los educadores y personal encargado del cuidado de los pacientes (248), siendo también aconsejable a la vista de los resultados la vacunación de los D.M. antes de su incorporación a los centros. (249-251).

Se procedió a la vacunación de 246 D.M de ambas instituciones, y de los educadores de ambos tipos de centros, encontrándose una respuesta significativa en el 78,7% y el 80,4% entre los DM y en el 93,1% entre los educadores. Por otra parte los niveles de antiHBs obtenidos no fueron altos, alcanzándose valores iguales o superiores a 100 UI/L en solo el 59,5% de los DM de I.C. y el 59,9% en los DM de I.A. Por el contrario dichos valores fueron normales en los educadores.

5 - Varones Homosexuales y Prostitutas.

En este grupo de población hemos intentado conocer la prevalencia de la infección por VHB en un grupo de riesgo constituido por varones homosexuales y prostitutas. Szumunes y cols (252), en uno de sus trabajos demostró que los pacientes afectos de enfermedades de transmisión sexual tenían prevalencias de infección por VHB mucho más elevadas que los donantes de sangre e incluso que las esposas de pacientes con hepatitis crónica.

En nuestro estudio, hemos encontrado una prevalencia global del 30,6% entre los varones homosexuales, inferior al 52,5% obtenido por Domínguez y Capdevila (253), o al 67% de Bassa y cols (254) o al 87% de Requena y cols (255), y también

a la que obtienen Hofman y cols (256) en Dinamarca, Gilson y cols (257) en Reino Unido y Melé y cols (258) en Italia. Posibles explicaciones a este fenómeno serían el nivel de endemicidad relativamente bajo que aún se observa en nuestra Comunidad Autónoma y las particulares relaciones entre los colectivos gay, ya que probablemente la infección entre homosexuales se extienda según los círculos que frecuentan. En este mismo sentido serían necesarios estudios específicos para investigarlo (259).

Aunque los varones homosexuales tienen un elevado riesgo de infección por VHB, la frecuencia de anticuerpos contra el VHC en nuestro estudio ha sido de un 6% (10 varones homosexuales de 170 estudiados) dándose el caso de que ninguno de estos 10 individuos tenía historia de drogadicción por vía intravenosa, lo que parece indicar que no adquirieron la infección por VHC a través de inoculación parenteral y abre la posibilidad de que la infección se produzca por causa de sus prácticas sexuales. No obstante hoy se acepta mayoritariamente que la vía sexual es muy poco eficaz en la transmisión por VHC.

También hemos observado que de los 7 varones homosexuales adictos a drogas, el 71,4% , tenían anticuerpos frente al VIH, frente a los 163 (53,4%) de varones homosexuales que no eran drogadictos por vía parenteral. Estudios realizados en nuestro país, arrojan distintas cifras. En dos trabajos realizados en Barcelona, en 1986 y 1987, se encontraron un 28% (260) y un 26,8% (261), y un estudio realizado en Sevilla un 14% (262). Estas cifras varían mucho si las comparamos con otros lugares de Europa; en Londres, el 21% (263), en Dinamarca el 18% (264), en Francia el 34% (265). En USA, los porcentajes también varían; mientras en Boston se dan cifras del 25,5% (266), en New York son del 36% (267) y en San Francisco del 62% (268). Por lo tanto parece que la prevalencia de infección por VIH en el grupo de los varones homosexuales estudiados es alta aún entre aquellos en los que no se puede encontrar antecedentes de adicción a drogas por vía intravenosa.

La prevalencia de infección global por VHB encontrada en el colectivo de prostitutas fue del 43,6%, situándose en un nivel intermedio respecto a los resultados

de otras investigaciones, Tabla XXIV (253).

Prevalencia de infección por VHB en diversos estudios realizados entre prostitutas no drogadictas

Autor	País	Prevalencia HBSAG	Prevalencia cualquier marcador
Papaevangelou (1974)	Grecia	4,4%	61,1%
Cristopher (1984)	Australia	-	31%
Krogsgaard (1988)	Dinamarca	0	3%
Wooley (1988)	R. Unido	0	-
Mak (1990)	Bélgica	0	19,5%
Hyams (1990)	Perú	1,7%	67%
Leal (1986)	España	-	38%

En este grupo de población los resultados obtenidos por distintos grupos son más difíciles de comparar ya que dependen de que se excluya o no a las mujeres con antecedentes de drogadicción (269-272). En nuestro trabajo hemos podido comprobar que tanto la prevalencia de infección por VHB como la prevalencia de antiVHC son significativamente más bajas cuando solo se consideran las mujeres sin antecedentes de adicción a drogas. De hecho en el grupo de prostitutas no drogadictas no se ha encontrado ninguna seropositiva para antiVHC, lo que confirma la idea de que el contacto sexual no es una vía importante para la transmisión de este virus. Esta misma diferencia se ha observado también en relación al VIH: para una prevalencia global de antiVIH de un 6% la prevalencia entre mujeres con historia de drogadicción fue del 24,1% (7 casos) y solo del 1% (1 caso) entre las que no presentaban historia previa de drogadicción. Por lo tanto, los resultados parecen indicar que la infección por VHC y VIH en el colectivo de prostitutas estudiadas depende fundamentalmente su transmisión parenteral asociada a adicción a drogas y no de transmisión sexual asociada al comportamiento sexual de estas mujeres.

6 - Drogadictos.

En este grupo de población, hemos intentado conocer la prevalencia de infección por el VHB, VHC y VIH. La población estudiada presentaba una edad que va de los 14 a los 40 años. Estudios realizados en nuestro país indican que la edad media de los ADVP está entre los 21 y los 25 años (273,274). La proporción entre hombres y mujeres fue muy desigual: el 75,4% eran hombres. El nivel educativo era muy bajo: solo un 12% habían superado los estudios medios, más del 60% carecían de empleo, y de los restantes, la mayoría realizaban trabajos eventuales, lo que confirma que en el grupo de los ADVP constituye un colectivo sociocultural muy deprimido (273,275).

La mayoría de los adictos estudiados compartían agujas u otro material de inyección. Este hábito no es privativo de nuestro país (273,276,277), sino que está difundido por todo el mundo (278,279), lo que explica el número tan elevado de infecciones que sufre este colectivo (280,276,277) y el que nuestros adictos tengan una seroprevalencia muy alta para marcadores de infección por VIH, VHB y VHC.

La prevalencia global de infección por VHB encontrada fue del 80,5 %, cifra realmente alta, y que se acerca tanto a estudios realizados en nuestro país (276,281,282), como realizados en el extranjero (283), y es muy superior al colectivo más expuesto por su trabajo como es el personal sanitario (284). Esto podría significar que el VHB está distribuido de la misma forma entre los ADVP de todos los países, que sufren las mismas circunstancias socioculturales. Por el contrario la prevalencia de infección por VIH fue solo del 33,3%, cifra que se aleja de las facilitadas por el Ministerio de Sanidad (285), y de las obtenidas por otros autores españoles (286,287). No encontramos ninguna explicación evidente para la baja prevalencia encontrada en nuestra población. Por último la prevalencia de infección por VHC fue del 73,7%, cifra elevada que responde a lo esperado. De igual forma se puede constatar una asociación significativa entre la presencia de antiVHC,

antiVIH y marcadores serológicos de infección por VHB en esta población.

Los ADVP representan un colectivo en el que es difícil incidir desde el punto de vista sanitario. Se podría incidir ofertando sistemas más eficaces para su deshabituación y, si es posible, la recomendación y educación de los ADVP para que no compartan agujas y jeringuillas. Esto se está llevando a cabo en Holanda (288), con buenos resultados y se está evaluando la eficiencia y eficacia de estas medidas. Al mismo tiempo se recomendaría el uso del preservativo y la planificación de la natalidad en mujeres adictas, ya que el riesgo de transmisión vertical de VIH y VHB es alto (289,290).

En resumen: los resultados obtenidos en este estudio parecen indicar que la epidemiología de la infección por VHB en la Comunidad Autónoma de Cantabria es similar a las descritas en otras regiones españolas. Con respecto al VIH, llama la atención la baja prevalencia encontrada en el colectivo de ADVP estudiado y la alta prevalencia encontrada en los varones homosexuales así, después de excluir aquellos que presentaban antecedentes de drogadicción. Por lo que se refiere al VHC, los datos obtenidos en este estudio son también similares a los conocidos en otras Comunidades Autónomas y coinciden con ellos en indicar la importancia de la vía parenteral en la transmisión de este virus. Por último cabe destacar los resultados obtenidos en el colectivo de prostitutas, que ponen de manifiesto la enorme importancia de realizar una distinción clara de dichas mujeres en función de presentar o no antecedentes de drogadicción para el análisis de los resultados. De lo contrario dicho análisis puede conducir a confusiones erróneas en cuanto a la importancia del comportamiento sexual en la transmisión del VHC y VIH.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1). La infección por VHB es muy infrecuente en la población infantil de la Comunidad Autónoma de Cantabria, pero afecta a un porcentaje significativo de la población en la edad adulta. La vacunación frente al VHB de los niños en edad escolar induce tasas muy elevadas de seroconversión y puede constituir un instrumento eficaz para controlar la circulación de este virus en nuestra Comunidad.

2). Algo más del 1% de las gestantes no seleccionadas de Cantabria son portadoras crónicas de HBsAg y son, por tanto, una fuente potencial de infecciones neonatales. El estudio del entorno familiar de dichas mujeres sugiere que la transmisión vertical fue el mecanismo más común de infección en este colectivo. Parece, pues, claro que el cribado de HBsAg en gestante sanas debe continuar realizándose de forma sistemática en tanto no se modifique significativamente las pautas de circulación del virus.

3). El personal sanitario y los DM son grupos de población que sugiere de un especial esfuerzo preventivo en lo que se refiere a la infección por VHB. Por el contrario, la infección por VHC no es más frecuente entre los DM que en la población general, lo que confirma la idea de que el VHB se transmite en estos colectivos a través de vías no compartidas por el VHC.

4). Las relaciones sexuales parecen jugar un papel significativo en la diseminación del VHB y el VIH entre los individuos sexualmente promiscuos, así como en la transmisión del VHC entre los varones homosexuales. Por otra parte la diseminación del VHC y VIH en el grupo de mujeres prostitutas ha ido asociada predominantemente, a la drogadicción parenteral. Esto demuestra la importancia de la vía parenteral sobre la sexual de cara a la adquisición de la infección por VHC y VIH. Cabe resaltar la importancia de obtener datos fiables sobre antecedentes de drogadicción para poder realizar una correcta interpretación de resultados en cualquier estudio epidemiológico que se realice en mujeres prostitutas en relación a estos dos

agentes.

5). La adicción a drogas por vía parenteral constituye la práctica de riesgo más relevante para la adquisición de la infección por VHB, VHC y VIH en Cantabria, siendo muy frecuentes las infecciones crónicas múltiples en este colectivo. Para conseguir un control adecuado de la circulación de estos agentes en nuestra Comunidad, será necesario adoptar entre otras, medidas específicas de prevención en este grupo de población.

6). Por último, y a la vista de los resultados, se recomienda alcanzar la cobertura más amplia posible en nuestra Comunidad Autónoma en lo que se refiere a la vacunación frente al VHB.

7). Como última conclusión y dada la importancia que esta medida tendría para la Salud Pública de nuestra Comunidad, abogamos por la administración reglada, dentro del Calendario Vacunal de la vacuna de la Hepatitis B.

7. BIBLIOGRAFIA

7. BIBLIOGRAFIA

1. SZMUNESS, W., HARLEY, E.J., IKRAN, H., STEVENS,C.E.: 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.
2. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., VISNICH, S.: A new antigen in leukemia sera. *Jama*. 1985. 191: 541-546.
3. SUMMERS, J., SMOLEC, J.M., SNIDER, R.: A virus similar to human hepatitis B virus associated with hepatitis and hepatoma in woodchucks. *Proct. Natl. Acad. Sci. USA*. 1978. 75: 453-457.
4. MARION, P.L., OSHIRO, L., REGNERI, D.C.: A virus in Beechey ground squirrels that is related to hepatitis B virus of man. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980. 77: 2941-2945.
5. MASON, W.S., SEAL, G., SUMMERS, J.: Virus of Pekin ducks with structural and biological relatedness to human hepatitis B virus. *J. Virol*. 1980. 36: 829-836.
6. SUMMERS,J.: Three recently described animal virus models from human hepatitis B virus. *Hepatology*. 1981. 1: 179-183.
7. BRECHOT, C.: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma. *Bull. Inst. Pasteur*. 1987. 85: 125-149.
8. POPPER, H., ROTH, L., PURCELL,R.H.: Hepatocarcinogenicity of the woodchuck hepatitis virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987. 84: 866-870.

9. ROBINSON, W.S., LUTWITCK, L.L.: The virus of hepatitis type B. *N. Eng. J. Med.* 1976. 295: 1168-1175.
10. TIOLLAIS, T., CHARNAY, P., VYAS, N. G.: Biology of hepatitis B virus. *Science.* 1981. 213: 406-411.
11. ALMEIDA, J.D., RUBENSTEIN, D., STOTT, E.J.: New antigen-antibody system in Australia antigen positive hepatitis. *Lancet.* 1972. 2: 1225-1226.
12. VYAS, G.N., COHEN, S.N., SCHMID, R.: Characterization of polypeptides of HBsAg from the proposed "UC vaccine" from hepatitis B. In *Viral Hepatitis*. Ed. Philadelphia Franklin Institute Press. 1978.
13. VYAS, G.N., WILLIAMS, W.E., KLAUS, G.B., BOND, H.E.: Hepatitis associates australia antigens. Protein peptides and amino acid composition of purified with its use in determining sensirivity of the hemagglutination test. *J. Immunol.* 1972. 108: 1114-1118.
14. PONS ROMERO, F., HEATHCOTE, E., SHERLOK, S.: Ad and ay subtypes in hepatitis B antigen positive subsets. *Gut.* 1973. 14: 820-825.
15. COUROUCE-PONTY, A.M., PANCOM, A., SOULIER, J.D.: Distribution of HBsAg subtypes in the word. *Vox Sang.* 1983. 44: 197-211
16. BANCROFT, W.H., MUNDON, F.K., RUSSELL, P.K.: Detection of additional antigenic determinants of the hepatitis B antigen. *J. Immunol.* 1972. 109: 842-848.
17. LE BOUVIER, G.L.: Heterogeneity of australia antigen. *J. Infect. Dis.* 1971. 123: 671-675.

18. MAZZUR, S., BURGENT, S., BLUMBERG, B.S.: Geographical distribution of Australia antigen determinants d,y yw. *Nature*. 1974. 247: 38-40.
19. NISHIOKA, K., LEVIN, A.G., SIMONDS, M.J.: hepatitis B antigen, subtypes and hepatitis B antibody in normal subjects and patients with liver disease. *Bull. WHO*. 1975. 52: 293-300.
20. PONS ROMERO, F.: Valor clínico y epidemiológico de los marcadores del virus de la hepatitis B. *Gastroenterología y Hepatología*. 1980. 3: 147-148.
21. SAGNELLI, E., PEREIRA, C., TRIOLO, G., VERNACE, S., PARONETTO, F.: Radioimmunoassay for hepatitis B core antigen. *Clin. Chem*. 1982. 28: 351-353.
22. BREDEHORST, R., WULFFEN, H., GRANOTO, C.: Quantitation of hepatitis B virus (HBV) core antigen. Comparison with assays of serum HBV-DNA polymerase and HBV e antigen. *J. Clin. Microbiol*. 1985. 21: 593-598.
23. RIZZETTO, M., SHIH, J.W.K., VERME, G., GERIN, J.L.: A radioimmunoassay for HBcAg in the sera of HBsAg carriers. Serum HBcAg, serum DNA polymerase activity and liver HBcAg immunofluorescence as markers of chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1981. 80: 1420-1427.
24. PURCELL, R.H., GERIN, J.D., ALMEIDA, J.B., HOLLAND, P.V.C.: Radioimmunoassay for the detection of the core of the dane particles and antibody titer. *Intervirology*. 1974. 2: 231-243.
25. SU, I.J., LAI, M.Y., HSU, H.C., CHEN, D.S., YANG, P.M., CHUANG, S.M., SUNG, J.L.: Diverse virological, histopathological and prognostic implications of seroconversion from hepatitis B e antigen to antiHBe in chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol*. 1986. 3: 182-189.

26. BONINO, F., ROSINA, F., RIZZETTO, M., RIZZI, R., CHIABERGE, E., TARDANICO, R., CALLEA, F., VERME, G.: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serun HBV-DNA and antiHBe. *Gastroenterology*. 1986. 90: 1268-1273.
27. GOWANS, E.J., BURRELL, C.J., JILBERT, A.R., MARMION, B.P.: Cytoplasmic (but no nuclear) hepatitis B virus (HBV) core antigen reflects HBV-DNA synthesis at the level of the infected hepatocyte. *Intervirolgy*. 1985. 24:220-225.
28. HADZIYANNIS, S.J., LIEBERMAN, H.M., KARVOUNTZIS, G.G., SHAFRITZ, D.A.: Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs antiHBe positive carriers of hepatitis B virus. *Hepatology*. 1983. 3: 656-662.
29. LOK, A.S.F., HADZIYANNIS, S.J., WELLER, I.V.D., KARVOUNTZIS, M.G., MONJARDINO, J., KARAYIANNIS, P., MONYANO, L., THOMAS, H.C.: Contribution of low level HBV replication to continuing inflammatory activity in patients with antiHBc positive chronic hepatitis B virus infection. *Gut*. 1984. 25: 1283-1287.
30. NEBREDA, F.J., CASTILLO, I., MORA, I., GUTIEZ, J., HERNANDEZ-GUIO, C., PORRES, J.C., CARREÑO, V.: Determinación del DNA del virus B de la hepatitis (VBH-DNA) en portadores crónicos del HBsAg, relación con otros marcadores de replicación viral. *Rev. Clin. Espñ.* 1986. 178: 432-435.
31. HUANG, S.N., NEURATH, A.R.: Immunohistologic demonstration of hepatitis B viral antigens in liver with reference to its significance in liver injury. *Lab. Invest.* 1979. 40: 1-17.
32. GOWANS, E.J., BURRELL, C.J.: Widespread presence of cytoplasmic HBcAg in hepatitis B infected liver detected by improved immunohistochemical methods. *J. Clin. Path.* 1985. 30: 393-398.

33. RAY, M.B., DESMET, V.J., BADBURNE, A.F., DESMYTER, J., FEVERY, J., DE GROOTE, J.: Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients. *Gastroenterology*. 1976. 71: 462-467.
34. CHAN, K.H., HARGIE, M.P., DECKER, R.H., MUSHAHWAR, I. K., OVERBU, L.R.: Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-Hbc. *Hepatology*. 1981. 1: 233-237.
35. KRYGER, P., MATHIESEN, L.R., ALDERSHIVILE, J., NIELSEN, J.D.: Presence and meaning of antiHBc IgM as determined by Elisa in patients with acute type B hepatitis and healthy HbsAg carriers. *Hepatology*. 1981. 1: 233-237.
36. COHEN, B.J.: The IgM antibody responses to core antigen of hepatitis B virus. *J. Med. Virol.* 1978. 3: 141-149.
37. MORTIMER, P.P., VANDERVERDE, E.M., PARRY, I.V., COHEN, B.J., TEDDER, R.S.: The antiHBc IgM response in the acute and convalescent phases of acute hepatitis. *J. Infect. Dis.* 1981. 3: 339-347.
38. DORMEYER, H.H., ARNOLD, W., KRYGER, P., NEILSEN, J.O.: IgM antibody to hepatitis B core antigen (antiHBc IgM) in healthy HBsAg carriers, a longitudinal study of 75 cases. *Klin. Wochenschr.* 1981. 59: 675-678.
39. KRYGER, P.: Significance of antiHBc IgM in the differential diagnoses of viral hepatitis. *J. Viral Meth.* 1985. 10: 283-285.
40. GERLICH, W.H., UY, A., LAMBRECHE, F., THOMSEN, R.: Cutoff levels of immunoglobulin M antibody against viral core antigen for differentiation of acute chronic and past hepatitis B virus infections. *J. Clin. Microbiol.* 1986. 24: 288-29.

41. SJOGREN, M., HOOFNAGLE, J.H.: Immunoglobulin M antibody to hepatitis B core antigen in patients with chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1985. 89: 252-258.
42. MAGNIUS, L.O.: A new antigen complex co-occurring with australia antigen. *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1972. 80: 335-337.
43. THIERS, V., BOUCHARDEAU, F., COUROUCE, A.M., TIOLLAIS, P., BRECHOT, C.: L'ADN du virus de l'hepatite B comme marqueur de multiplication virale comparaison avec l'antigene HBe et l'anticorps antiHBe. *La presse Medicale*. 1986. 15: 1219-1222.
44. CHAUSADE, S., THIERS, V., BOBOC, B., HOUSSET, C., BRECHOT, C., DEGOS, F.: L'antigene HBe et L'ADN du virus B chez les malades atteints d'hepatite chronique active. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1986. 10: 744-747.
45. HOOFNAGLE, J.H., DUSHEIKO, G.M., SEEFF, L.B., JONES, A., WAGGONER, J.G., BUSKELL, Z.: Seroconversion from hepatitis Be antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann. Intern. Med*. 1981. 94: 744-748.
46. REALDI, G., ALBERTI, A., RUGGE, M., BARTOLOTTI, A.M., RIGOLI, A.M., TREMOLADA, F., RUOL, A.: Seroconversion from hepatitis Be antigen to antiHBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1980. 79: 195-199.
47. ONO, Y., ONDA, H., SASADA, R., IGORHASI, K., SUGINO, Y., NISHIOKA, K.: The complete nucleotide sequence of the clones hepatitis B virus DNA, subtypes adr and adw, *Nucl. Acid. Res*. 1983. 11: 1747-1752.
48. ROBINSON, W.S., CLAYTON, D.A., GREENMAN, R.L.: DNA of a human hepatitis B virus candidate. *J. Virol*. 1974. 14: 384-390.

49. FUJIYAMA, A., MIYANOHARA, A., NOZAKI, C., YONEYAMA, T., OHTOMO, N., MATSUBARA, K.: Cloning and structural analysis of hepatitis B virus DNA subtype adr. *Nucl. Acid. Res.* 1983. 11: 4601-4610.
50. GALIBERT, F., MANDART, E., FITOUSSI, F., TIOLLAIA, P., CHARNAY, P.: Nucleotide sequence of hepatitis B virus genome (subtype ayw) cloned in *E. Coli*. *Nature*. 1979. 281: 646-650.
51. DELIUS, H., GOUGH, N.M., CAMERON, C.H., MURRAY, K.: Structure of the hepatitis B virus genome. *J. Virol.* 1983. 47: 337-345.
52. PASEK, M., GOTO, T., GILBERT, W., ZINK, B., SCHALLER, H., MACKAY, P., LEADBETLER, G., MURRAY, K.: Hepatitis B virus genes and expression in *E. Coli*. *Nature*. 1979. 282: 575-579.
53. VALENZUELA, P., GRAY, P., QUIROGA, M., ZALDIVAR, J., GOODMAN, J.M., RUTTER, W.J.: The nucleotide sequence of hepatitis B virus genome and the identification of the major polypeptides. In *Animal Virus Genetics*. Ed. by Fields, B., Jeanisch, R. and Fox, C.F. New York Academic Press. 1980.
54. SHERMAN, M., SHAFRITZ, D.: Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma molecular biology and mechanism considerations. *Sem. Liver Dis.* 1984. 4: 98-112.
55. FETTELSON, M.A.: Products of the "X" gene in hepatitis B and related viruses. *Hepatology*. 1986. 6: 191-198.

56. MACHIDA, A., KISHIMOTO, S., OHNUMA, H., BABA, K., ITO, Y., MIYAMOTO, H., FUNATSU, G., ODA, K., USUDA, S., TOGAMI, S., NOKAMURA, T., MIYAKAWA, I., MAYUMI, M.: A polipeptide containing 55 amino acid residues coded by the pre-S region of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid vears the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumins. *Gastroenterology*. 1984. 86: 910-918.
57. STIBE, W., GERLICH.: Variable protein composition of hepatitis B surface antigen from different donors. *Virology*. 1982. 123: 436-442.
58. MACHIDA, A., KISHIMOTO, S., OHNUMA, T., MIYAMOTO, H., BABA, K., ODA, K., NOKAMURA, T., MIYAKAWA, I., MAYUMI, M.: A hepatitis B surface antigen polypeptide (P31) with the receptor for polymerized human as well as chimpanzee albumins. *Gastroenterology*. 1983. 85: 268-274.
59. SAUSONN, O.D.E., DETOMASO, P., PAPANICE, M.A., BUFANO, G., PRIMARERA, M.V., MANGHISI, O.G.: HBsAg particles bound to human albumin and HB virus receptors for human serum albumin polymers. *Ital. J. Gastroenterol.* 1986. 12: 185-188.
60. MEYER, Z., BSCHENFELDE, K.H., GERKEN, G., HESS, G., MANNS, M.: The significance of the pre-S region of the hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 1983. 3: 270-273.
61. BUDKOWSKA, A., DUBREUIC, P., CAPEL, F., PILLOT, J.: Hepatitis B virus Pre-S gene-encoded antigenic specificity and antipre-S antibody: Relationship between antiPre-S response and recovery. *Hepatology*. 1986. 6: 360-369.
62. THUNG, S.N., GERBER, M.A.: Polyalbumin receptors: Their role in the attachment of hepatitis B virus to hepatocytes. *Sem. Liver. Dis.* 1984. 4: 69-77.

63. THUNG, S.N., GERBER, M.A.: Albumin binding sites on human hepatocytes. *Liver*. 1983. 3: 290-297.
64. GERBER, M.A., THUNG, S.N.: Molecular and cellular pathology of hepatitis B. *Lab. Invest.* 1985. 52: 572-590.
65. TIOLLAIS, P., POURCEL, C., DEJEAN, A.: The hepatitis B virus. *Nature*. 1985. 317: 489-495.
66. SUMMERS, J., MASON, W.S.: Replication of the genome of hepatitis B like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell*. 1982. 29: 403-415.
67. BLUM, H.E., HAASE, A.T., VYAS, G.N.: Molecular pathogenesis of hepatitis B virus infection detection of hepatitis B DNA and antigens in paraffin-embedded liver sections. *Lancet*. 1984. 2: 771-774.
68. HODFNAGLE, J.H.: Chronic type B hepatitis. *Gastroenterology*. 1983. 84: 422-423.
69. KARAYIANNIS, R., FOWLER, M.J.F., LOCK, A., GREENFIELD, C., MONJARDINO, J., THOMAS, H.C.: Detection of serum HBV-DNA by molecular hybridization. Correlation with HBeAg/antiHBe status, racial origin, liver histology and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 1985. 1: 99-106.
70. BONINO, F.: The importance of hepatitis B viral DNA in serum and liver. *J. Hepatol.* 1986. 3: 136-141.

71. DIEGUTIS, P.S., BURNETT, L., NIGHTINGALE, B.N., LOWE, S.B., GIRNEY, R.C., COSSART, Y.E., KEIRNAN, E., WILLIAMS, G., PARSONS, C., McCAUGHAN, G., FREIMAN, J., BRITTON, W., HESLEY, W.J., GALLAGHER, N.D.: relationship between hepatitis B virus DNA in blood and serological markers of hepatitis B infection. *Med. J. Australia*. 1986. 144: 352-355.
72. FRANCIS, D.P., FAVERO, M.S., MAYNARD, J.E.: transmission of hepatitis B virus. *Sem. Liver. Dis.* 1981. 1: 27-32.
73. BERNUAU, D., ROGIER, E., FELMAN, G.: In situ ultrastructural detection and quantitation of liver mononuclear phagocytes in contact with hepatocytes in chronic type B hepatitis. *Lab. Inv.* 1984. 51: 667-674.
74. ELFASSI, E., ROMET-LEMONNE, J.P., ESSEX, M., Y COLS.: Evidence of extrachromosomal forms of hepatitis B viral DNA in a bone marrow culture obtained from a patient recently infected with hepatitis B virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984. 81: 3526-3528.
75. GU, J., CHEN, Y., JIANG, H., Y COLS.: State of hepatitis B virus DNA in leucocytes of hepatitis B patients. *J. Med. Virol.* 1985. 13: 8-91.
76. FRANCIS, D.P., FAVERO, M.S., MAYNARD, J.E.: Transmission of hepatitis B virus. *Sem. Liver. Dis.* 1981. 1: 27-32.
77. PARFREY, P.S., FORBES, R.D.C., HUTCHINSON, T.A.: The clinical and pathological course of hepatitis B liver disease in renal transplant recipients. *Transplant.* 1984. 37: 461-466.
78. SYLVAN, S.P.E., HELLSTRÖM, V.B., LUNDBERG, P.R.: Detection of cellular and humoral immunity to hepatitis B surface antigen (HBsAg) in asymptomatic HBsAg carriers. *Clin. Exp. Immunol.* 1985. 62: 288-295.

79. PILLOT, J., LAZAZY, Y.: Mecanisme immunitaires incriminés dans le developpement des lésions de l'hepatitis virale B. Bull. Inst. Pasteur. 1987. 85: 151-184.
80. KRUGMAN, S., OBERVY, L.R., MUSHAWAR, I.K.: Viral hepatitis type B. Studies on natural history and prevention re-examined. N. Engl. J. Med. 1979. 300: 101-107.
81. HOOFNAGLE, J.H., DUSHEITO, G.M., SEEF, L.B.: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic hepatitis B virus infection. Ann. Intern. Med. 1981. 94: 744-748.
82. ZUCKERMAN, A.J.: The enigma of fulminant viral hepatitis . Hepatology. 1984. 4: 568-569.
83. FAGAN, E.A., WILLIAMS, R.: Serological responses to HBV infection. Gut. 1986. 27: 858-867.
84. BUDKOWKA, A., BRIANTAIS, M.J., DUBREUIL, P.: Detection of antibodies directed against the pre-S gene product of hepatitis B virus: relation between antipre-S response and recovery. Ann. Inst. Pasteur/ Immunol. 1985. 136A: 57-65.
85. REALDI, G., ALBERT, A., RUGGE, M., Y COLS.: Seroconversion from hepatitis B e antigen to antiHBe in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 1980. 70: 195-199.
86. HOOFNAGLE, J.H.: Type B hepatitis: virology, serology and clinical course. Sem. Liver. Dis. 1981. 1: 7-14.

87. LOCK, A.S.F., LAI, C.L., WU, P.C.: Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. 1987. 86: 910-918.
88. SANCHEZ TAPIAS, J.M.: Historia natural de la hepatitis crónica B. *Gastroenterol. Hepatol*. 1987. 10(supl.1) 40-47.
89. KAM, W., RALL, L.B., SMUCKLER, E.A.: Hepatitis B viral DNA in liver and serum of asymptomatic carriers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1982. 79: 7522-7526.
90. HADZIYANNIS, S.J., LIEBERMAN, H.M., KANOUNTZIS, G.G.: Analysis of disease, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg as antiHBe positive carriers. *Hepatology*. 1983. 3: 656-662.
91. HARRISON, T.J., ANDERSON, M.G., MURRAY-LYON, I.M.: Hepatitis B virus DNA in the hepatocyte. A series of 160 biopsies. *J. Hepatol*. 1986. 2: 1-10.
92. ECHEVARRIA, JM.: Variantes del virus de la hepatitis B. Su importancia epidemiológica y clínica. *Virología*. 1993. en prensa.
93. MILICH, DR., JONES, JE., HUGHES, JL., PRICE, J., RANEY, AK., MCLACHLAN, A.: "Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero?". *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1990. 141: 365-371.
94. LEE S-D., LO K-J., TSAI Y-T., WU T-C.: HBsAg carrier infants with serum antiHBc negativity. *Hepatology*. 1989. 9: 102-104.

95. OKAMOTO, H., YOTSUMOTO, S., AKAHANE, Y., YAMANAKA, T., MIYAZAKI, Y., SUGAI, Y., TSUDA, F., TANAKA, T., MIYAKAWA, Y., MAYUMI, M.: Hepatitis B viruses with precore region defects prevail in persistently infected hosts along with seroconversion to antibody against e antigen. *J. Virol.* 1990. 64: 1298-1303.
96. BRUNETTO, MR., GIARIN MM., OLIVIERI, F., CHIABERGE, E., BALDI, M., ALFARANO, A., SERRA, A., SARACCO, G., VERME, G., WILL, H., BONINO, F.: Wild-type and e antigen-minus hepatitis B viruses and course of chronic hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1991. 88: 4186-4190.
97. TONG, S., DIOT, C., GRIPON, P., VITVITSKY, L., TREPO, C., GUGUEN-GUILLOUZO, C.: In vitro replication competence of a cloned hepatitis B virus variant with a nonsense mutation in the distal pre-C region. *Virology.* 1991. 181: 733-737.
98. OMATA, M., EHATA, T., YOKOSUKA, O., HOSODA, K., OHTO, M.: Mutations in the precore region of hepatitis B virus DNA in patients with fulminant and severe hepatitis. *New. Engl. J. Med.* 1991. 324: 1699-1704.
99. LIANG, TJ., HASEGAWA, K., RIMON, N., WANDS, R., BEN-PORATH, E.: A hepatitis B virus mutant associated with an epidemic of fulminant hepatitis. *New. Engl. J. Med.* 1991. 324: 1705-1709.
100. WATERS, JA., KENNEDY, M., VOET, P., HAUSER, P., PETRE, J., CARMAN, W., THOMAS, HC.: Loss of the common "a" determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J. Clin. Invest.* 1992. 90: 2543-2547.

101. ASHTON-RICKART, PG., MURRAY, K.: Mutants of the hepatitis B virus surface antigen that define some antigenically essential residues in the immunodominant "a" region. *J. Med. Virol.* 1989. 29: 196-203.
102. ZANETTI, AR., TANZI, E., MANZANILLO, G., MAIO, G., SBREGLIA, C., CAPORASO, N., THOMAS, HC., ZUCKERMAN, AJ.: Hepatitis B variant in Europe (carta). *Lancet.* 1988. ii:1132-1133.
103. CARMAN, WF., ZANETTI, AR., KARAYIANNIS, P., WATERS, J., MANZILLO, G., TANZI, E., ZUCKERMAN, AJ., THOMAS, HC.: Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet.* 1990. 336: 325-329.
104. HARRISON, TJ., HOPES, EA., OON, CJ., ZANETTI, AR., ZUCKERMAN, AJ.: Independent emergence of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992. 184: 1152-1157.
105. MCMAHON, G., EHRLICH, PH., MOUSTAFA, ZA.: Genetic alterations in the gene encoding the major HBsAg: DNA and immunological analysis of recurrent HBsAg derived from monoclonal antibody-treated liver transplant patients. *Hepatology.* 1992. 15: 757-766.
106. OKAMOTO, H., YANO, K., NOZAKI, Y.: Mutations within the s gene of hepatitis B virus transmitted from mothers to babies immunized with hepatitis B immune globulin and vaccine. *Pediatric. Res.* 1992. 32: 264-268.
107. CARMAN, W., THOMAS, H., DOMINGO, E.: Viral genetic variation: Hepatitis B virus as a clinical example. *Lancet.* 1993. 341: 349-353.
108. ECHEVARRIA, JE., TENORIO, A., COUROUCE, AM., LEON, P., ECHEVARRIA, JM.: Polymerase chain reaction can resolve undefined cases of Hepatitis B virus antigenic subtyping.

-
109. ZUCKERMAN, A.J.: The enigma of fulminant viral hepatitis. *Hepatology*. 1984. 4: 568-569.
110. EDDINTGTON, TS., CHISARI, FV.: Immunological aspects of hepatitis B virus infection. *Am. J. Med. Sci.* 1975. 270: 213-219.
111. BEASLEY, R.P.: Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic considerations. *Hepatology*. 1982. 2: 21S-26S.
112. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system. 6th ed. Oxford: Blackwell. Sci. Publ. 1981. 244-264.
113. MICHALAK, T.: Immune complexes of hepatitis B surface antigen in the pathogenesis of periarteritis nodosa. *Am. J. Path.* 1978. 90: 619-632.
114. LANE, MR., LEE, SP., YEONG, ML., WOODFIELD, DG.: Hepatitis B viral infections: clinical, pathological, serological features and treatment. *NZ Med J.* 1985. 98: 57-61.
115. DE GROOTE, J., FEVERY, J., LEPOUTRE, L.: Long-term follow-up of chronic active hepatitis of moderate severity. *Gut*. 1978. 19: 510-513.
116. SZMUNESS, W.: Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. *Prog. Med. Virol.* 1978. 24: 40-69.
117. BEASLEY, R.F., HWANG, L.T., LIN, C.: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study in Taiwan. *Lancet*. 1981. 1129-1132.
118. BISCEGLIE, A.M., RUSTGI, U.K., HOOFNAGLE, J.H.: Hepatocellular carcinoma. *Ann. Intern. Med.* 1988. 108: 390-401.

119. BRECHOT, C., POURCEL, C., LOUISE, A.: Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1980. 286: 533-534.
120. EDMAN, J.C., GRAY, P., VALENZUELA, P.: Integration of hepatitis B virus sequences and their expression in a human hepatoma. *Nature*. 1980. 286: 535-538.
121. MILLER, R.H., LEE, S.C., LIAW, Y.F.: Hepatitis B viral DNA in infected human liver and in hepatocellular carcinoma. *J. Infect. Dis.* 1985. 1081-1092.
122. SUGANO, H.: Detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma in Japan. *Hepatology*. 1984. 4:90-94.
123. TOOZE, J.: DNA tumor virus. in: *Molecular biology of tumor viruses*. Cold Spring Harbour Lab. New York. 1980.
124. YAGINUMA, K., KOBAYASHI, H., KOBAYASHI, M., Y COLS.: Multiple integration site of HBV-DNA in hepatocellular carcinoma and chronic active hepatitis tissues from children. *J. Virol.* 1987. 61: 1808-1813.
125. TANAKA, Y., ESUMI, M., SHIKATA, T.: Frequent integration of hepatitis B virus DNA in noncancerous liver tissue from hepatocellular carcinoma patients. *J. Med. Virol.* 1988. 26: 7-14.
126. DEJEAN A., SONIGO, P., WAINHOBSON, S.: Specific hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA through a viral 11 base pair direct repeat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1984. 81: 5350-5354.

127. YAGINUMA, K., KOBAYASHI, M.K., YOSHIDA, E., Y COLS.: Hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA: Duplication of cellular flanking sequences at the integration sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. 82: 4458-4462.
128. BOWYER, S.M., DUSHEIKO, G.M., SCHOUB, B.A.: Expression of the hepatitis genome in chronic hepatitis B carriers and patients with hepatocellular carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. 84: 847-850.
129. CHEN, J.Y., HARRISON, T.J., LEE, C.S.: Detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma: analysis by hybridization with subgenomic DNA fragments. *Hepatology.* 1988. 8: 518-523.
130. DEJEAN, A., BOUGUELET, L., GRZESCHICK, K.H.: Hepatitis B virus DNA integration in a sequence homologous to verb A steroid receptor genes in a hepatocellular carcinoma. *Nature.* 1986. 322: 70-72.
131. ROGLER, C.E., SHERMAN, M., SU, C.Y.: Delection in chromosome 11p associated with a hepatitis B integration site in hepatocellular carcinome. *Science* 1980. 230: 319-322.
132. MIZUSAWA, H., TAIRA, M., YAGINUMA, K.; Inversely repeating integrated hepatitis B virus DNA and cellular flanking sequences in the human hepatoma derived cell line hu SP. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. 82: 208-212.
133. HINO, O., OHTARZ, K., ROGLER, C.E.: Features of two hepatitis B virus (HBV) DNA integrations suggest mechanisms of HBV integration. *J. Virol.* 1989. 63: 2638- 2643.
134. PFAFF, E., SALFED, J., GMELIN, K.: Synthesis of the x-protein of hepatitis B virus in vitro and detection of anti-x antibodies in human sera. *Virology.* 1987. 158: 456-460.

135. SAIKI, R.K., GELFAND, D.H., STOFFEL, S., Y COLS.: primer directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1987. 239: 487-491.
136. THIERS, V., NAKASIMA, E., KREMSDORF, D., Y COLS.: Transmission of hepatitis B from hepatitis B seronegative subjects. *Lancet*. 1988. 11: 1273-1276.
137. LARZUL, D., GUIGUE, F., SNINSKY, J.J.: Detection of hepatitis B virus sequences in serum by using in vitro enzymatic amplification. *J. Virol. Methods*. 1988. 20: 227-237.
138. WELLER, I.U.D., FOWLER, J.F., MONJARDINO, J., Y COLS.: The detection of HBV-DNA in serum by in situ hybridisation: a more sensitive method for the detection of complete HBV particles. *J. Med. Virol.* 1982. 9: 273-280.
139. YOKOSUKA, O., OMATA, M., IMAZEKI, F., Y COLS.: Active and inactive replication of hepatitis B virus deoxiribonucleic acid in chronic liver disease. *Gastroenterology*. 1985. 89: 610-616.
140. ALBERTI, A., REALDI, G., TREMOLADA, F.: Liver cell surface localization of hepatitis B antigen and of immunoglobulins in acute and chronic hepatitis and in liver cirrhosis. *J. Infect. Dis.* 1986. 154: 562-569.
141. JENISON, S.A., LEMON, S.M., BAKER, L.N.: Quantitative analysis of hepatitis B virus DNA in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J. Infect. Dis.* 1987. 156: 299-307.
142. BONINO, F., ROSINA, F., RIZETTO, M.: Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and antiHBe. *Gastroenterology*. 1986. 90: 1268-1273.

143. SCOTTO, J., HADCHOUEL, M., HEKY, H., Y COLS.: Detection of hepatitis B virus DNA in serum by a simple spot hybridation technique: comparison with results for other viral markers. *Hepatology*. 1983. 3: 279-284.
144. BRECHOT, C., DEGOS, F., LUGASSY, C.: Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative test for hepatitis B surface antigen. *N. Engl. J. Med.* 1985. 1: 270-276.
145. SHAFRITZ, D.A.: Presence of hepatitis B virus deoxyribonucleic acid in human tissues under unexpected circumstances. *Gastroenterology*. 1985. 89: 687-690.
146. GUDAT, F., BIANCHI, L., SONNABEND, N.: Pattern of core and surface expression in liver tissues reflects state of specific immune response in hepatitis B. *Lab. Invest.* 1975. 32: 1-9.
147. RAMALHO, E., BRENETTO, M.K., ROCCA, G. Y COLS.: Serum markers of hepatitis B virus replication, liver histology and intrahepatic expression of hepatitis B core antigen. *J. Hepatol.* 1988. 7: 14-20.
148. BORTOLOTTI, F., ALBERTI, A., CADROGGI, P.: Prognostic value of hepatitis B core antigen (HBcAg) expression in the liver of children with chronic hepatitis type B. 1985. *Liver*. 5: 40-47.
149. FERRARI, F., PENNA, A., DEGLIANTONI A.: Cellular immune response to hepatitis B virus antigens. *J. Hepatol.* 1988. 7: 21-33.
150. PICAZO DE LA GARZA, J.J., ROMERO, J.: Hepatitis y Sida. Ed. Gráficas Laga S.A. Madrid 1991. pp 26-55.
151. GENESCA, J., GUARDIA, J.: Tratamiento antivírico de las hepatitis crónicas B y C. 1993. *Inflamación*. 3: 454-466.

152. III JORNADAS DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PUBLICA. Departamento de medicina preventiva y salud pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. 1990.
153. BRUGUERA, M.: "Vacunas antihepatitis B". Gastroenterol hepatol. 1987; 10 (Supl 1) 16-23 (109 ref).
154. VKENA, T., ESBER, H., BESSETTE, K., PARKS, T., CROCKER, B., SHAW, F. E.: "Site on infection and response to hepatitis B vaccine". New England J. Med 1985. vol. 313. nº 9. 579.
155. REDFIELD, R.R., INNIS, B.L., SCOTT, R.McNAIR., LANNON, H.G., BANCROFT, W.H.: Clinical evaluation of low-dose intradermally administered hepatitis B virus vaccine. Jama 1985. 254: 3203-3206.
156. PICAZO DE LA GARZA, J.J.: Las proteínas pre-S en la hepatitis B. Rev. Clin. Esp. 1987. 181: 453-457.
157. BANDRES, M., CARRION, B.: Revisión hepatitis C. Medicina del Trabajo. 1992. 1: 13-22.
158. TABOR, E.: " Los tres virus de la hepatitis NoA-NoB ". Lancet. 1985. (Ed. Esp). vol. 7. 2: 121-123.
159. FEINSTONE, S.M., KAPIKIAN, A.Z., PURCELL, R.H.: Transfusion-associated hepatitis nor due to hepatitis type A or B. N. Engl. J. Med. 1975. 292: 767-770.
160. KNODELL, R.G., CONRAD, M.E., DIENSTANG, J.L.: Etiological spectrum of postransfusion hepatitis. Gastroenterology. 1975. 69: 1278-1285.

161. TATEDA, A., KIKUCHI, K., NUMAZAKI, Y.: Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serological studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen. *J. Infect. Dis.* 1979. 139: 511-518
162. ALTER, H.J., PURCELL, R.H., HOLLAND, P.V., FEINSTONE, S.M., MORROW, A.G., MORITSUGU, Y.: Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet.* 1975. ii: 838-841.
163. AACH, R.D., LANDER, J.J., SHEMAN LA.: Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of hepatitis among transfused and non-transfused patients. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Franklin. Institute. Press. 1979: 386-396.
164. HERNANDEZ, J.M., PIQUERAS, J., CARRERA, A., TRIGINER, J.: Post-transfusion hepatitis in Spain. A prospective study. *Vox Sang.* 1983. 44:231-237.
165. FLETCHER, ML., TROWELL, JM., GRASKE, J.: Non-A, Non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in infrequently treated patients. *Br. Med. J.* 1983; 287: 1754-1757.
166. MOSLEY, JW., REDEKER, AG., FEINSTONE, SM., PURCELL, RH.: Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1977. 296: 75-78.
167. GALBRAITH, RM., PORTMAN, B., EDDLESTON, AL., WILLIAMS, R., GOWER, PE.: Chronic liver disease developing after outbreak of HBs- negative hepatitis in haemodialysis unit. *Lancet.* 1975. ii: 886-890.

168. ALTER, MJ., GERETY, RJ., SMALLWOOD, LA.: Sporadic non-A, non-B hepatitis: Frequency and epidemiology in an urban US population. *J. Infect. Dis.* 1982; 145: 886-893.
169. FRANCIS, DP., HADLER, SC., PRENDERGAST, TJ.: Occurrence of hepatitis A, B and non-A, non-B in the United States. CDC Sentinel Country Hepatitis Study. *Am. J. Med.* 1984. 76: 69-74.
170. CARREÑO, V.: " Entrevista a D. Vicente Carreño, director de investigación de hepatología de la fundación Jimenez Diaz ". *Madrid Médico*, 1990. 7: 28-30.
171. DIENSTAG, JL.: " Ponencia sobre hepatitis por virus C ". The 1990 International Symposium on viral hepatitis and liver disease. April 4-8 1990. Houston, Texas, USA.
172. ESTEBAN, JL., ESTEBAN, R., VILADOMIU, L.: Prevalencia del virus de la hepatitis C en grupos de riesgo en España. *Lancet*. 1989. 2: 294-297.
173. DIENSTAG, JL.: Non-A, non-B hepatitis. Recognition, epidemiology, and clinical features. I. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology*. 1983. 85: 439-462.
174. SBOLLI, G., ZANETTI, AR., TANZI, E.: Serum antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *J. Med. Virol.* 1990. 30: 230-32.
175. KEW, MC., HOUGHTON, M., CHOO, QL.: Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 1990. 335: 362-64.
176. CHOO, QL., KUO, G., WEINER, AJ.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989. 244: 356-62.

177. WEJAL, R., HERMODSSON, S., IWARSON, S., NORKRANS, G.: Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *J. Med. Virol.* 1990. 30:178-80.
178. GENESCA, J., ESTEBAN, J.L., ALTER, H.J.: Blood-borne non-A, non-B hepatitis: hepatitis C. *Semin. Liver. Dis.* 1991. 11: 147-232.
179. HESS, G.: Treatment of chronic hepatitis C. *J. Hepatol.* 1991; 13 (Supp 1): S17-S20.
180. HOONAGLE, J.H., MULLEN, K.D., JONES, D.B., RUSTGI, V., DI BISCEGLIE, A., PETER, M., WAGGONER, J.G.: Treatment of chronic non-A, non-B: hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl. J. Med.* 1989. 321: 1501-1510.
181. RENAULT, P.F., HOOFNAGLE, J.H.: Side effects of alpha interferon. *Semin. Liver. Dis.* 1989. 9: 273-277.
182. DAVIS, G. L., BALART, L.A., SCHIFF, E.R., LINDSAY, K., BODENHEIMER, H.C., PERRILLO, R.P., CAREY, W.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A Multicenter randomized, controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1989. 321: 1501-1506.
183. TREPO, C., BIZALLON, T.: treatment of chronic hepatitis C. En RODES, J., ARROYO, V.: *Ed Therapy in Liver Diseases; Editorial Doyma.* 1991. PP. 253-258.
184. TINE, F., MAGRIN, S., CRAXI, A., PAGLIARO, L.: Interferon for non-A, non-B chronic hepatitis. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Hepatol.* 1991. 192-199.

185. REICHARD, O., ANDERSSON, J., SCHVARCZ, R., WELLAND, O.:
ibavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet*. 1991. 337: 1058-1061.
186. BRUGUERA, M.: Epidemiology and prophylaxis of hepatitis B. In RODES,
J. and ARROYO, V. (ed.) *Therapy in liver diseases*. Doyma, Barcelona 1991. 25-32.
187. DAVINSON, F., ALEXANDER, G.J.M., TROWBRIDGE, R., FAGA, E.A.,
WILLIAMS, R.: Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva,
and leuKocytes of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers
of replication. *J. Hepatol*. 1987. 4: 37-44.
188. OHTO, H., LIN, H.H., KAWANA, T., ETOH, T., TOHGAMA, H.:
Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage.
J. Med. Virol. 1987. 21: 1-6.
189. GRAY DAVIS, L., WEBER, D.J., LEMON, S.M.: orizontal transmission of
hepatitis B virus. *Lancet*. 1989. 1: 889-893.
190. MC MAHON, B.J., ALWARD, W.L.M., HALL, D.B.: Acute hepatitis B
virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent
development of the carrier state. *J. Infect. Dis*. 1984. 151: 599-603.
191. BEASLEY, R.P., HWANG, L-P., LIN, C-C.: Incidence of hepatitis B
infections in preschool children in Taiwan. *J. Infect. Dis*. 1982. 146: 198-204.
192. SANCHEZ TAPIAS, J.M.: Hepatitis B. *Jano*. 1978. 1 (8): 27-34.
193. BRUGUERA, M.: La vacunación contra la hepatitis B. Un objeto prioritario.
Jano. 1989. VOL XXXVII n° extraordinario: 61-62.

194. BRUGUERA, M.: ¿ Como y a quién vacunar contra la hepatitis B ?. Med.Clin. (Barc). 1984. 82: 546-548.
195. ALVAREZ ,M.,CARRION ,A.M^a.,GARCIA, J., MOLINA, J., POSELLO, F., TRAYBIS,J.: Prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en gestantes de Alicante. Atención Primaria. 1989. 6 (4): 222-224.
196. VARGAS, V., PEDREIRA, J.D., ESTEBAN, R., HERNANDEZ, J.M., PIQUERAS, J., GUARDIA, J.: Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en población sana. Med. Clin. (Barc). 1982. 78: 265-267.
197. CASTILLA CORTAZAR, T., MARTIN CASTILLA, L., MARTIN HERNANDEZ, D.: Hepatitis B y su prevención en la población infantil. III Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ed. Alpe Editores S.A. Madrid. 1990. pp: 25-43.
198. WOLFGANG, J., FRIEDRECH, D.: ¿ Podríamos erradicar la hepatitis B ?. Salud Mundial. Julio 1988. pp: 10-12.
199. GRAY, L., WEBER, D., LEMON, S.: Horizontal transmission of hepatitis B virus. Lancet. 1989. 1: 889-893.
200. CASTILLA CORTAZAR, T., MARTIN CASTILLA, L., MARTIN HERNANDEZ, D.: Nuevos aspectos científicos en la vacunación de la hepatitis B. La primera vacuna obtenida por ingeniería genética. II Jornada de Medicina Preventiva y Salud Pública. Ed. Alpe Editores. Madrid. 1989. pp: 14-15.
201. JUANES PARDO, J.R., DOMINGUEZ ROJAS, V.: Profilaxis contra VHB en España. Seis años de seguimiento. Rev. Esp. Microbiol. Clin. 1988. 3 (2): 110-120.

202. GARCIA BENGOCHEA, M., CORTES, A., CABRIADA, J., ALBIZU, I., DORRONSORA, M., ARRIOLA, J.A., ARENAS, J.: Respuesta a la vacuna DNA recombinada antihepatitis B en deficientes mentales con Síndrome de Down. Estudio Controlada. Med. Clin. (Barc).1990. 94: 528-530.
203. JILG, W., SCHMIDT, M., DEINHARDT, F., ZACHOVAL, R.: Hepatitis B vaccination: How long does protection last?. Lancet. 1984. 2: 458.
204. SHERLOCK, S.: Hepatitis B, A, no-A no-B. Journal of Hepatology. 1989. 8 (2): 254-258.
205. WISMANS, P.J., VAN HATTUM, J., MUDDE, G.C., ENDEMAN, H.J., GAST, G.C.: ¿ Es necesaria una dosis de refuerzo de la vacuna de la hepatitis B en las personas sanas que responden ?. Journal of epidemiology. 1989. 8 (2): 236-240.
206. BRUGUERA, M.: Hepatitis vírica. Profilaxis. Jano. 1987. 1 (8): 75-78.
207. GARCIA BENGOCHEA, M., LEGARDA, J.J., CORTES, A., ENRIQUEZ, I., ARRIOLA, J.A., ARENAS, J.L.: Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio. Med. Clin. (Barc).1989.93: 10-13.
208. JOVE BALAÑA, J., BERMUDEZ, A., ALABAN, E.: 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. Hepatol. 1985. 8: 495-499.
209. EDITORIAL: Prevención de las infecciones por hepatitis B transmitidas durante el periodo perinatal. Lancet. 1984. (ed. esp). 5. 3: 185-188.

210. BRUGUERA, M.: Transmisión de la hepatitis B. *Med. Clin.* 1985. 84. 8: 312-314.
211. U.S. Department of Health and Human Services: Morbidity and mortality weekly report (MMWR). ACIP. Recommendations for protection against viral hepatitis. 1985 vol. 34. 22: 314-335.
212. STEVENS, C.E.: Hepatitis viral en el embarazo: Importancia del obstetra. *Clin. Obstet. Ginecol.* 1982. 3: 621-644. Ed. Interamericana.
213. WRONG, V.C.W., LEE, A.K.Y., IP, H.M.H.: Transmisión de antígenos de hepatitis B de madres portadoras libres de síntomas a fetos y bebés. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980. 87: 958-965.
214. FOS, E., DIEGUEZ, A., HIERRO, F.R., CRUZ, M., BRUGUERA, M.: Elevado riesgo de infección por el virus de la hepatitis B en la población de raza gitana. *Med. Clin.* 1987. 88: 828.
215. SINATRA, F.R., SHAH, P., WEISSMAN, J.Y.: Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infants born to hepatitis B surface antigen-positive and anti hepatitis B e- positive carrier mothers. *Pediatrics.* 1982. 70: 557-559.
216. TONG, M. J.: The clinical consequences of perinatal infection of the hepatitis B virus. En COURSAGET, P., TONG, M.J. (ed). *Progress in hepatitis B immunization.* Paris. 1990. 3-10.
217. BRUGUERA, M.: Epidemiología de la infección por virus de la hepatitis B en España. Simposio Nacional sobre Estrategias actuales de prevención de la hepatitis B. Ed. Gráficas Laga. 1992. pp: 11-13.

218. GONZALEZ, R., SERRA, MA., RODRIGO, J.M.: Difusión intrafamiliar del virus B de la hepatitis (VHB). *Rev. Clin. Esp.* 1988. 3: 127-133.
219. GENESCA, J., ESTEBAN, J.I., ESTEBAN, R.: Difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos. *Med. Clin.* 1986. 87: 271-274.
220. GONZALEZ, M.L., SIERRA, C., ROSES, A.: Infección por virus de la hepatitis B en hijos y conjuges de madres portadoras crónicas del HBsAg. *An. Esp.Pediatric.* 1988. 28: 5: 409-415.
221. DELGADO, A., ARISTEGUI, J., LEGORBURU, A. P., LARDINOIS, R., SUAREZ, M.D.: Epidemiología y profilaxis de la hepatitis neonatal. *An. Esp. Pediatr.* 1986. 24, S 25: 108-112.
222. DEINHARD, F., GUST, I.D.: Viral hepatitis. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 1982. 60: 661-691.
223. MERRILL, D.A., DUBOIS, R.S., KHOLER, P.F.: Neonatal onset of the hepatitis associated carrier state. *N. Eng. J. Med.* 1972. 287: 1280-1282.
224. TRANSMISION INTRAFAMILIAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C.: Cartas al Director. *Lancet.* (ed. esp). 1990. vol. 16. nº 3.
225. HIERRO, L.: Hepatitis por virus C en el niño. II Curso Internacional de avances en Hepatología Infantil. 1993.
226. FRIEDLAND, GH., KLEIN, RS.: Trasmision of the human inmunodeficiency virus. *N. Engl. J. Med.* 1988. 108: 460-469.

227. SZMUNESS, W., STEVENS, CE., HARLEY, EL.: Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.* 1980. 303: 833-841.
228. SZMUNESS, W., STEVENS, CE., HARLEY, EL.: Hepatitis B vaccine in medical staff of hemodialysis units: efficacy and subtype crossprotection. *N. Engl. J. Med.* 1982. 307: 1481-1486.
229. DIENSTAG, JL., WENER, BG., FOLK, BF.: Hepatitis B vaccine in health care personnel: safety immunogenicity and indicators efficacy. *Ann. Intern. Med.* 1984. 101: 34-40.
230. AUBERT, A., NAVEAU, S., POYNARD, T., MAILLARD, MF., PILLOT, J., CHAPUT, JC.: Bilan de la vaccination contre l'hépatite B du personnel d'un hopital parisien. *Presse Med.* 1987. 16: 1313-1316.
231. MATSANIOTIS, N., KATTAMIS, CH., LASKARI, S., LIAPAKI, K., VALASSI, A., DIONISSOPOULOU, M.: Immune response to hepatitis B vaccine. *Lancet.* 1981. 1: 210-211.
232. GRUPO ESPAÑOL PARA EL ESTUDIO DE LAS HEPATITIS VIRICAS. Informe sobre la utilización de la vacuna anti-hepatitis B en el personal sanitario en hospitales españoles. *Med. Clín. (Barc).* 1988. 90: 355-357.
233. SAN MIGUEL, G., ORTIZ DE DIEGO, R., CABERO, MJ., FERNANDEZ FELGUEROSO, E., LARDINOIS, R., PONS ROMERO, F.: Respuesta serológica tras la vacunación contra el virus de la hepatitis B en personal hospitalario. *Gastroenterol. Hepatol.* 1988. 11: 276-280.
234. SCHAAF, DM., LENDER, M., SUEDEKER, PH., GRAHAN, LA.: Hepatitis B vaccine in a hospital. *Ann. Intern. Med.* 1984. 101: 720-721.

235. JACHUCK, S.J., JONES, C., NICHOLLS, A., BARTLETT, M.: Resource needs of an occupational health service to accommodate a hepatitis B vaccination programme. *J. Soc. Occup. Med.* 1990. Autum. 40 (3): 89-91.
236. FOLLET, EAC., SYMINGTON, IS., CAMERON, MG.: Experience with hepatitis B vaccination in nurses in a hospital for the mentally handicapped. *Lancet.* 1987. 2: 728-731.
237. ANONIMO: *Public Health. Immunisation against hepatitis B.* *Lancet.* 1988. 1: 875-876.
238. BAKAL, C.W., NOVICK, L. F., MARR, J.S.: Mentally retarded hepatitis B surface antigen carriers in NYC public school classes: A public health dilemma. *Am. J. Public. health.* 1980. 70: 712-716.
239. KINGHAM, J. G. C., MCGUIRE, M., WRIGHT, R.: Hepatitis B in a hospital for the mentally subnormal in southern England. *Bri. Med. J.* 1978. 2: 594-596.
240. CARTER, G., JANKAR, J.: Mortality in the mentally handdicapped: a fifty year survey at the Stoke Park Group of Hospitals (1930-1980). *J. Men. Def. Res.* 1983. 27: 143-156.
241. PERRILLO, R. P., STORCH, G.A., BODICKY, C. J.: Survey of hepatitis B viral markers at a public day school and a residential institution sharing mentally handicapped students. *J. Infect. Dis.* 1984. 149: 796-800.

242. GARCIA, O., BRUGUERA, M., SANCHEZ TAPIAS, J.M., VALL, O., RODES, J.: Hepatitis B en una institucion abierta para deficientes mentales. Efecto inmunogénico de una vacuna recombinante antihepatitis B. *Enf. Inf. Microb. Clin.* 1990. 8: 148-152.
243. GARCIA BENGOCHEA, M., LEGARDA, J.J., CORTES, A.: Los deficientes mentales y la infección por el virus de la hepatitis B. Prevalencia en nuestro medio. *Med. Clin.* 1989. 93: 10-13.
244. ARISTEGUI FERNANDEZ, J., CISTERNA CANCER, R., MUÑIZ SAITUA, J.: Prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B en instituciones de deficientes mentales. Características epidemiológicas en la provincia de Vizcaya. *Med. Clin.* 1989. 92: 323-327.
245. BUTI, M., ESTEBAN, R., SANJOSE, R.: Prevalencia de marcadores de infección por virus de la hepatitis B, delta y HTLV-III en deficientes mentales. *Rev. Clin. Esp.* 1986. 179: 175-177.
246. JOVE BALAÑA, J., BERMUDEZ, A., ALABAN, E.: 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. Hepatol.* 1985. 8: 495-499.
247. JOVER IBARRA, J., RAMIREZ MARIN, V.: Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en deficientes mentales y trabajadores de un centro de la Comunidad de Madrid. Indicación y evaluación vacunal. VII Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología. 1987. Aportaciones de la epidemiología a la estrategia de salud para todos. Madrid 1987. pp 87.

248. PERRILLO, R.P., TRANG, S., LOWRY, O.H.: Different operating conditions affect risk of hepatitis B virus infection at two residential institutions for the mentally disabled. *Am. J. Epidemiol.* 1986. 123: 690-698.
249. ANONIMO: Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en deficientes mentales y trabajadores de estos centros en la Comunidad Autónoma de Murcia. 1988. 8: 87-90.
250. COBO SORIANO, J., GIL MIGUEL, A., REY CALERO, J., HERRUZO CABRERO, R., DOMINGUEZ ROJAS, V.: Estudio seroepidemiológico de la hepatitis B en deficientes mentales. *Rev. Esp. Microb. Clin.* 1990. 5: 542-545.
251. GARCIA BENGOCHEA, M., CORTES, A., CABRIADA, J., ALBIZU, I., DORRONSORO, M.: Respuesta a la vacuna DNA recombinada antihepatitis B en los deficientes mentales con síndrome de Down. Estudio controlado. *Med. Clin.* 1990. 94: 528-530.
252. SZMUNES, W., MUCH, MI., PRINCE, AM.: On the role of sexual behavior in the spread of hepatitis B infection. *Ann. Intern. Med.* 1975. 83: 489-495.
253. DOMINGUEZ, A., CAPDEVILA, JM.: Seroepidemiología de la hepatitis B en una clínica de enfermedades de transmisión sexual. Simposio Nacional sobre estrategias actuales de prevención de la hepatitis B. Ed. Gráficas Laga. Madrid 1992. pp: 31-38.
254. BASSA, A., VILLALONGA, C., PARRAS, F., SALVA, F., ALTES, J., SALAS, A.: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus de la hepatitis B y el virus delta en varones homosexuales. Factores de riesgo. *Med. Clin. (Barc)*. 1987. 89: 490-492.

255. REQUENA CABALLERO, L., REQUENA CABALLERO, C., VAZQUEZ LOPEZ, F.: Prevalencia de los marcadores séricos del virus B de la hepatitis en varones homosexuales. Factores de riesgo. *Med. Clin. (Barc)*. 1987. 89: 445-449.
256. HOFMAN, B., KRIGER, P., PEDERSEN, N.S.: Sexually transmitted diseases, antibodies to human immunodeficiency virus, and subsequent development of acquired immunodeficiency syndrome in visitors of homosexual sauna clubs in Copenhagen: 1982-1983. *Sex Transm Dis*. 1988. 15: 1-4.
257. GILSON, R.J.C., DE REUTER, A., WAITE, J., LOVEDAY, C., KELLY, G., WELLER, I.V.D.: Seroprevalence of hepatitis B virus infection in patients attending a genito-urinary medicine clinic. En: PIOT, P., ANDRE, F.: *Hepatitis B. A sexually transmitted disease in heterosexuals*. Amsterdam. *Experpta Médica*. 1990. 45-49.
258. MELE, A., FRANCO, E., CAPRILLI, F.: Hepatitis B and Delta. Virus infection among heterosexuals, homosexuals and bisexuals men. *Eur. J. Epidemiol*. 1988. 4: 488-491.
259. BRUGUERA, M., SANCHEZ TAPIAS, J.M.: Epidemiología de la hepatitis B en España. *Med. Clin. (Barc)*. 1990. 95: 470-475.
260. ESTEBAN, B., BUTI, M., ESTEBAN, J.: Infección por HTLV-III en grupos de riesgo. *Med. Clin*. 1986. 86: 110-112.
261. ARGELAGUES, E., MUGA, R., JUNCA, J., TOR, J., BOU, D., ARMENGOL, P., MILLA, F., RIVAS MUNDO, M., CAPDEVILLA, J.: El VIH en homosexuales de Barcelona, epidemiología y prevalencia. *Med. Clin*. 1987. 88: 535-537.

262. LEAL, M., WICHMANN, I., RAMSEY, R.: Evidencia de exposición al virus del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en grupos de riesgo del área de Sevilla. Valoración preliminar. *Med. Clin.* 1986. 86: 130.
263. CARNE, C.A., SUTHERLAND, S., FERNS, R.B.: Rising prevalence of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III) infection in homosexual men in London. *Lancet.* 1985. 1: 1261-1262.
264. MELBYE, M., BIGGAR, R., EBBESEN, P.: Seroepidemiology of HTLV_III antibody in danish homosexual men, prevalence, transmission and disease outcome. *Br. Med. J.* 1984. 289: 573-575.
265. RAUSIAUX, C., BUCQUET, D., METTETAL, J.F.: HIV 1 and HIV 2 infection in a french cohort of homosexual men, in Paris. III International Conference on acquired immunodeficiency syndrome (ADIS),. Washington. 1987. pp- 55.
266. KENNETH, M., McCUSKER, J., STODDARD, A.M.: Clinical and behavioral predictors of developping ADIS and related outcomes among asytmomatic HIV seropositive homosexual men in Boston. III International Conference on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Washington. 1987. pp- 57.
267. MARTIN, L.: Prevalence and incidence of AIDS, ARC and HIV infection in a gay NYC cohort. III International Conference on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Washington. 1987. pp-69.
268. OSMOND, D., CHAISSON, R., BEOSLEY, F.: Hepatitis B cirus coinfection in homosexual men seropositive for human immunodeficiency virus antibody. III International Conference on acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Washington. 1987. pp-69.

269. ROSENBLUM, LS., HADLER, S.C., CASTRO, KG., LIEB, S., JAFFE, HW.: Heterosexual transmission of hepatitis B in Belle Glade, Florida. *J. Infect. Dis.* 1990. 161: 407-411.
270. PUOLIN, C.: Hepatitis B outbreak in North Sydney and Sydney Mines. Cape Breton Island. Nova Scotia. *Can Dis* 1989. WR 15: 67-72.
271. BADDOUR, LM., BUCAK, VA., SOMES, G., HUDSON R.: Risk Factors for hepatitis B virus infection in black female attendees of a sexually transmitted disease clinic. *Sex. Transm. Dis.* 1988. 15: 174-177.
272. REQUENA CABALLERO, L., VAZQUEZ LOPEZ, F., ARJONA MANUEL, C.: Prevalencia de los marcadores séricos del virus B de la hepatitis en varones heterosexuales con enfermedades de transmisión sexual. *Med. Clin. (Barc)*. 1986. 87: 309-312.
273. NAJERA, R., LOMA, A., ESTEBANEZ, P., ANABITARTE, H., GARCIA, E., USIETO, R.: Sida: Un problema de salud pública. Ed. Diaz de Santos. Madrid. 1987.
274. HINOJAL, R., FERNANDEZ, M., GALLEGO, S., BOBES, J.: Estudio del consumo de drogas en adolescentes de un área asturiana. *Gijon. Med. Clin.* 1983. 80: 108-111.
275. SAN JUAN, M., IBAÑEZ, P.: Drogas y toxicomanías. Ed. Civitas. Madrid. 1985.
276. PEREZ, R., PASTRANA, I., RODRIGO, L., RODRIGUEZ, M., SALA, P., BABES, J., GONZALEZ, M., RIERA, J.R., LAMBRAÑA, J.L., ARRIBAS, J.M.: Enfermedad hepática en 325 drogadictos asturianos, papel de los virus de la hepatitis . *Gastroenterol. hepatol.* 1986. 9: 37-45.

277. CAYLA, J.A.: Una nueva epidemia: El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Inst. Mun. de la salud. Servicio de Epidemiología y Estadística Vitales. Febrero. 1987.
278. JAMES, J., GOLDES, W.A., BLATTNER, D.: Epidemiología del Sida y trastornos relacionados con el sida. Etiología, diagnóstico y prevención. Ed. Salvat. (Bar). 1986.
279. CLATET, B., GRIFAL, M., FOZ, M.: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med. Cli. 1986. 88: 811.
280. ZULAIKA, D., CASTELLANO, L., MUÑAGORRI, A., ARTAIECHEVARRIA, E., ALTUNA, M.J., SALAZAR, J., TORRADO, D.: Problemas médicos en heroinómanos. An. Med. Int. 1984. 3: 71-77.
281. DEL OLMO, J., RODRIGO, J., GIMENO, V., BEDATE, J., SERRA, M., APARISI, L., AMOLE, I., BIXQUERT, M., WASSAL, A.: Enfermedad hepática en drogadictos del área de valencia. Gastroenterol. hepatol. 1984. 7: 405-410.
282. BUTI, M., ESTEBAN, R., JARDI, R., GUARDIA, J.: Etiología de las hepatitis agudas en toxicómanos. Gastroenterol. Hepatol. 1986. 9: 112-116.
283. JOHANNA, S., HAEK, V.: Prevalence, incidence and risk factors of HIV infection among drug addicts in Amsterdam. III International Conference of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Washington. 1987.
284. JUANES, J.R., FUERTES, A., LAGO, E., HERRERO, R.: Vacuna contra la hepatitis B en el personal sanitario, cuatro años de seguimiento. Rev. Esp. Microbiol. Cli. 1987.4: 225-228.

285. ANONOMO: Resultados preliminares del estudio de anticuerpos frente al LAV-HTLV-III en distintas poblaciones españolas. Boletín Microbiológico Semanal. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. 1986. 17:86.
286. MUGA, R., TOR, J., ARGELAGES, E., REY-JOLY, C., FOZ, M., RIVAS-MUNDO, M.: Prevalencia de anticuerpos contra el virus linfotrópico T humano tipo III (HTLV-III) en adictos a drogas por vía parenteral del área de Barcelona. Med. Clin. 1986. 86: 97-99.
287. LATORRE, J., GATELL, J., PUMAROLA, T.: Prevalencia de anticuerpos frente al HTLV-III-LAV en subpoblaciones con riesgo de padecer un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med. Clin. 1986. 86: 113-114.
288. CURRAN, J.W.: The epidemiology and prevention of the acquired immunodeficiency syndrome. Anl. Int. Med. 1985. 103: 657-662.
289. JOVAISAS, E., KOCK, M., SCHAEFER, A.: LAV/HTLV-III in 20 week fetus. Lancet. 1985. 2: 1129.
290. SINATRA, F., SHAH, P., WAISSMAN, J., THOMAS, D., MERRITT, R., TONG, M.: Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B in infant born to hepatitis B surface antigen-positive and anti-hepatitis B positive carrier mothers. Pediatrics. 1982. 70: 557-559.