

# Hepatitis B

## Perspectivas reales de control a corto plazo

---

Rafael Claudino Botero

---

### Introducción

**H**ace más de 30 años Blumberg y colaboradores identificaron el virus de la hepatitis B (HBV) en el suero de un aborigen australiano (1), y posteriormente los estudios de Dane y colaboradores en 1970 permitieron visualizar en el microscopio electrónico, la partícula viral en sus diferentes formas (2). Estos descubrimientos iniciaron una era que se caracterizó por grandes avances en el entendimiento de la epidemiología, historia natural, características clínicas, perspectivas de control y tratamiento (3,4). El HBV pertenece a la familia de los *Hepadnaviridae* y el virión completo o partícula de Dane tiene una configuración icosaédrica y un diámetro de 42 nm. Una característica única de este agente, que permitió su identificación con métodos de laboratorio de poca sensibilidad, es la producción excesiva de antígeno de superficie (HBsAg) en forma esférica o tubular con un diámetro aproximado de 20 nm en comparación con la partícula completa (10.000.000: 1) (5). De las partículas esféricas mencionadas se originaron las primeras vacunas derivadas del suero en los comienzos de la década de los 80 (6). Su replicación ocurre principalmente en la célula hepática y en menor grado en otras células. Utiliza una transcriptasa reversa

que le confiere características de retrovirus a pesar de tener un ADN de doble cadena incompleta. Se han identificado en su genoma los siguientes genes: el gene S (incluyendo las fracciones pre-S1 y pre-S2) que codifican el HBsAg; los genes C y pre-C que codifican el antígeno central (HBcAg), y el antígeno e (HBeAg), respectivamente. También el gene x (HBxAg) y el gene P que codifica la polimerasa ADN, esencial para la replicación viral (7). Los mecanismos de replicación y transcripción viral cometen errores en la organización nucleotídica, lo cual lleva a la producción de variantes genotípicas recientemente identificadas y que parecen explicar comportamientos clínicos atípicos (8).

### Impacto de la enfermedad

La infección con el HBV es un serio problema de salud pública a nivel mundial, ya que tres cuartas partes de la población mundial vive en regiones con una prevalencia de infección crónica de más de 2%, y cerca de 350 millones de individuos se encuentran crónicamente infectados. Estas personas constituyen un reservorio del virus que amenaza a los individuos susceptibles y a las futuras generaciones

---

Dr. Rafael Claudino Botero: Profesor Asistente, Escuela Colombiana de Medicina. Director División de Educación. Fundación Santa Fe de Bogotá.

## Hepatitis B

en riesgo. El HBV infecta principalmente los hepatocitos de los portadores crónicos, quienes a su vez se encuentran en riesgo de ingresar en el millón de individuos que anualmente muere a consecuencia de cirrosis hepática y hepatocarcinoma inducido por el HBV (9).

Las consecuencias de la infección crónica son tan serias, que las estadísticas globales a nivel mundial muestran:

- 25% de los portadores crónicos mueren de hepatocarcinoma o cirrosis hepática en la edad adulta.
- El HBV es responsable de 60 a 80% de los hepatocarcinomas no relacionados con el virus de la hepatitis C (HCV).
- El hepatocarcinoma es una de las tres principales causas de muerte por cáncer en los hombres en el Oriente y la región Sudasiática, el Pacífico Sur y el África subsahariana (9).
- De los portadores crónicos 80% residen en Asia y en África y el restante 20% en Suramérica y otras regiones.

### *Transmisión*

En las áreas del mundo de alta endemicidad como el Japón, la infección ocurre principalmente en el momento del parto, de madres portadoras crónicas al recién nacido (transmisión perinatal); en contraste en el África subsahariana, la transmisión ocurre en forma horizontal de un niño infectado a otro, facilitada por el hacinamiento y las lesiones cutáneas abiertas. En los países occidentales, la transmisión ocurre por contagio con agujas contaminadas, transfusiones de sangre sin tamizaje previo, transmisión sexual y ocupacional en los trabajadores de la salud (9).

En Colombia la transmisión perinatal parece ser poco frecuente en las áreas urbanas; un estudio realizado en la ciudad de Bogotá en 1.000 mujeres en el momento del parto, mostró una prevalencia de infección de 3% y una sola madre (0,1%) fue positiva para el HBsAg (10).

Existe una gran variabilidad entre las diferentes regiones y países, en relación con la edad en la cual ocurre la transmisión del virus.

En Suramérica la prevalencia fluctúa entre 0,5 y 2,3%, con zonas de muy alta prevalencia para el HBsAg (8%) en la Amazonia de Brasil, en Bolivia, Perú, Venezuela y Colombia, y de 4,7% en la República Dominicana (11).

En Colombia se han realizado múltiples estudios de prevalencia, tratando de establecer la verdadera importancia del HBV. El más extenso lo realizó el Instituto Nacional de Salud en 1977, en el cual se estudiaron 10.968 personas que restituían por ponderación de la submuestra de las tres regiones estudiadas (central, oriental y pacífica) una población de 24.661.482 habitantes. No se incluyó a la ciudad de Bogotá en este estudio. Los resultados mostraron una prevalencia global de HBsAg (ELISA) de 4,7%, con un valor más alto (7,1%) en la región central que en la pacífica (3,5%) y la oriental (2,8%) (12). En 1976, Mazzur y colaboradores estudiaron la prevalencia del HBV en cuatro ciudades colombianas, y encontraron una prevalencia de 1,0% para el HBsAg (13). El grupo de Patarroyo y colaboradores realizó en 1985 un estudio de prevalencia en pacientes con hepatitis viral aguda en la ciudad de Bogotá, que mos-

tró que 26% de los casos era por el HBV (14).

Se han realizado también estudios de prevalencia en grupos de alto riesgo encontrando los siguientes resultados: prevalencia en homosexuales de la ciudad de Bogotá para cualquier marcador 56%, para HBsAg 3,0% (15); pacientes en hemodiálisis en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín 23% para cualquier marcador y 13% para el HBsAg (16); personal médico y paramédico en Bogotá: 13% para cualquier marcador y 0,75% para el HBsAg (17); personal médico y paramédico en Cali: 31% para cualquier marcador y 0,5% para el HBsAg (18); trabajadores de la salud en la Alta Guajira: 10% para cualquier marcador y 1,2% para el HBsAg (19). Llama la atención la baja prevalencia de la infección HBV en este último estudio, a pesar de la relativa cercanía de la Sierra Nevada de Santa Marta en donde se encuentra uno de los focos de más alta prevalencia del mundo.

Un estudio reciente en personal de salud del ISS en todo el país, mostró una prevalencia de infección HBV de 21,6% y de HBsAg de 1,7% (20).

Un estudio realizado en 497 personas, la mayoría médicos procedentes de todas las regiones del país, mostró una prevalencia global de 7,6% para cualquier marcador y de 0,4% para el HBsAg (21). El grupo del Instituto Nacional de Salud ha venido estudiando algunas áreas tropicales de altísima prevalencia con cifras para cualquier marcador que fluctúan entre 35% y 80% y que frecuentemente se asocian con el virus de la hepatitis Delta (22).

Se estima que anualmente en Colombia ocurren 5.750 casos agudos, 719 a 2517 casos de cirrosis y 57 a 157 de hepatocarcinoma. La mortalidad anual en todo el país varía entre 184 y 644 casos (11).

Estos estudios han demostrado que la epidemiología del HBV en Colombia es muy heterogénea con zonas de baja prevalencia en las áreas urbanas andinas, en donde la transmisión ocurre principalmente entre los grupos de alto riesgo, y zonas de altísima prevalencia en la Amazonia, la Sierra Nevada de Santa Marta y otras regiones tropicales en donde la población infantil y adulta joven es la más comprometida y la transmisión del virus parece ocurrir en forma horizontal facilitada por las lesiones de piel y el hacinamiento (22).

#### *Infección crónica con HBV*

El problema principal se presenta en la población infantil y de recién nacidos, ya que este es el grupo que más frecuentemente se convierte en portador, y posteriormente en la edad adulta desarrolla cirrosis hepática y/o hepatocarcinoma. Más de 90% de los recién nacidos se convierten en portadores crónicos, mientras que menos de 5% de los adultos inmunocompetentes lo hacen (Figura 1) (23).

#### **Vacunas**

Los estudios preliminares de Krugman y colaboradores en los Estados Unidos (24), sentaron las bases para el descubrimiento de las primeras vacunas, las cuales fueron introducidas en la década de los 80 y fueron desarrolladas a partir de las pequeñas esferas de HBsAg de 22 nm de diámetro. Estas vacunas utilizan

la proteína S que es el principal antígeno de la cubierta del virus y que presenta un determinante común denominado "a" y varios subtipos de interés epidemiológico (25).

Los anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs) son neutralizantes y protectores para todos los subtipos que comparten el determinante común mencionado (6). La sustitución de un solo nucleótido del gene S puede alterar la expresión del determinante "a" de tal forma que no es reconocido por los anticuerpos neutralizantes. Esto significa que existen mutantes del HBV que no son neutralizados por los anticuerpos inducidos por las vacunas actuales, ocasionando infección a pesar de tener títulos adecuados de anti-HBs (8). La importancia real de este problema aún no se conoce.

La inmunidad celular y humoral al HBV es muy compleja y está todavía por entender. Sin embargo, en más de 95% de los adultos inmunocompetentes, la infección es autolimitada con la aparición del anti-HBs y resolución completa de la infección (26).

En recién nacidos, niños y adultos inmunocomprometidos la respuesta inmune a la exposición natural al virus, es incompleta resultando en una infección frecuentemente subclínica y con gran riesgo de cronicidad (27).

La vacuna contra HBV es la primera que tiene el potencial de prevenir y controlar en el mundo la infección aguda, la crónica y el hepatocarcinoma relacionado con el HBV, y en forma interesante la infección concomitante con el HDV y sus temibles consecuencias

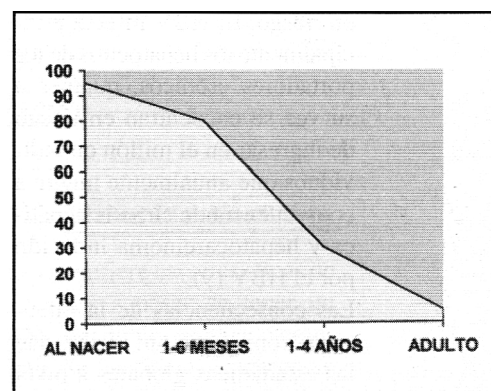


Figura 1. Riesgo de convertirse en portador, por edad (%).

## Hepatitis B

Edad > 40 años	Congelación de la vacuna
Hemodiálisis	Esquema acelerado
Inmunosupresión	Administración de gamaglobulina
VIH	Sobrepeso
Fumar	Inyección en región glútea
Inyección subcutánea	

**Tabla 1.** Factores que pueden reducir la respuesta a la vacuna HBV

### *Tipos de vacunas*

Existen en general dos tipos de vacunas: una derivada del plasma de portadores crónicos, inactivada por calor o formalina, y una por recombinación del ADN viral en el genoma de una levadura denominada *Saccharomyces cerevisiae*.

La primera, aprobada en Europa y los Estados Unidos en 1981, es de poco uso en la actualidad por temor a la transmisión del VIH y por la disponibilidad de la recombinante de más reciente aprobación, pero de mayor aceptación en el mundo (Recombivax HB Merck & Co y Engerix-B SmithKline Beecham Pharmaceuticals) (28, 29).

La técnica se ha extendido a otros países como Cuba, Corea y Suiza que tienen también vacunas recombinantes seguras y eficaces.

Las vacunas recombinantes han sido utilizadas extensamente en todos los países del mundo incluyendo a Colombia, y han demostrado que inducen títulos protectores de anti-HBs (<10 mIU/cc) en 95 a 99% de los adultos sanos, recién nacidos y niños, después de una serie de tres dosis intramusculares en el deltoides (28, 29). Sin embargo, existen algunos factores que pueden reducir respuesta a la vacuna (Tabla 1).

Algunos pacientes sin las características mencionadas (Tabla 1), no responden adecuadamente a la inmunización completa o repetida; esto se debe a que existe un gene inmunodominante que controla la respuesta a la exposición al HBsAg y que en algunas personas está ausente. Los haplotipos HLA-B8, SC01, DR3 se asocian con la mala respuesta. (30). Es interesante que estos

individuos cuando se exponen en forma natural al HBV, responden adecuadamente, indicando la importancia de otros antígenos virales en la respuesta inmune del huésped.

La vacuna recombinante ha sido considerada una de las más seguras disponibles en la actualidad. Ocasiona ligero dolor y congestión en el sitio de inyección en 22% de las personas inmunizadas, pero la fiebre y otras reacciones sistémicas son muy raras (31). Se han reportado reacciones anafilácticas como con la mayoría de los medicamentos y algunos casos coincidentes de síndrome de Guillan Barré no han sido claramente relacionados.

### *Eficacia*

Estudios bien controlados en todo el mundo, han demostrado la eficacia y seguridad de las vacunas disponibles en grupos de homosexuales, trabajadores de salud, recién nacidos de madres portadoras etc. En este último grupo la vacuna se debe administrar en asocio con la globulina hiperinmune para el HBV. La inmunización en todos estos grupos reduce la incidencia de hepatitis B en 90 a 95% (26).

Las vacunas fueron aprobadas en el mundo para personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo tales, como recién nacidos de madres portadoras, homosexuales activos, drogadictos intravenosos, contactos intrafamiliares de portadores y trabajadores de la salud. Sin embargo, esta estrategia aplicada en todo el mundo por más de 10 años, demostró hacia 1991 en los Estados Unidos que no había tenido mayor impacto en la incidencia de la enfermedad, principal-

mente debido a la dificultad de identificar e inmunizar personas de alto riesgo (32). Este importante hallazgo ocasionó un cambio en la estrategia de control de la infección basada en los siguientes puntos: prevención de la transmisión perinatal, inmunización rutinaria de todos los recién nacidos, niños, adolescentes y grupos de alto riesgo no previamente inmunizados. Lo anterior significa inmunización universal contra el HBV en todo el mundo de acuerdo con la recomendación reciente de la OMS de incluir la vacuna contra la hepatitis B en los programas rutinarios de vacunación infantil a más tardar en 1997(33). Asimismo la OPS ha recomendado incluir esta vacuna en el programa ampliado de inmunización (PAI) como la medida más importante para controlar a relativo corto plazo esta seria infección. Colombia es uno de los 80 países que actualmente han seguido las recomendaciones mencionadas de incluir esta vacuna en las inmunizaciones infantiles. En el presente número de Acta Médica Colombiana se presentan los resultados del programa de vacunación de los trabajadores de la salud del Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá, previo estudio de tamizaje que demostró una prevalencia global de infección HBV de 13,1% (34). Utilizando la vacuna cubana recombinante se demostró una seroprotección de 93,2% con mínimas reacciones locales o sistémicas. Previamente se han reportado otros estudios en el país con vacunas derivadas del suero que muestran resultados similares (35). Estudios recientes en Gambia muestran que este tipo de esque-

ma está disminuyendo en forma gradual y progresiva la transmisión del HBV y sus complicaciones (36).

#### *Recomendaciones para su uso*

Las vacunas recombinantes deben aplicarse de dos maneras diferentes, dependiendo de la urgencia de adquirir inmunidad: régimen estándar que utiliza 20 ug MI en el deltoides los meses 0, 1 y 6, sin necesidad de dosis de refuerzo y el régimen acelerado 0, 1 y 2 por la misma vía pero con una dosis similar de refuerzo a los 12 meses (28,29). Los niños deben recibir la mitad de la dosis del adulto y los inmunosuprimidos como los pacientes de diálisis el doble. En la población general la inmunización puede iniciarse sin tamizaje serológico previo. En el personal de salud de alto riesgo, el tamizaje previo es recomendable cuando la prevalencia esperada de infección con el HBV en el grupo a inmunizar excede el 30%. La evaluación serológica postvacunación es recomendable solamente en grupos de alto riesgo y es aconsejable administrar una dosis de refuerzo en estos grupos, si los títulos de anti-HBs se encuentran por abajo de 10 mIU. Los refuerzos rutinarios en población general no están indicados ya que los estudios han mostrado que la inmunidad puede durar por más de 10 años y aún con títulos bajos el riesgo de reinfección es mínimo (6). Esperamos que para el próximo siglo la erradicación del HBV sea una realidad, y para ello es necesario que todos los países de mundo adopten el esquema de la vacunación universal, sobre todo si el precio de la vacuna

desciende hasta US\$0,50 y \$2,25 por dosis. Es necesario también implementar vacunas que posean otros determinantes antigénicos con el objeto de poder inmunizar personas residentes en áreas donde exista mutantes de escape. Estudios recientes de costo-efectividad muestran claramente que los mayores beneficio se obtienen haciendo tamizaje y vacunando en los recién nacidos (37). Finalmente el tratamiento de la hepatitis B crónica con interferon (38) y antivirales (39), permitirá disminuir aun más el reservorio de portadores y el riesgo para la población. No existe, entonces, un argumento racional que haga dudar de la posibilidad real de control a corto plazo de uno de los problemas más serios de salud pública en el mundo. Tenemos la obligación de apoyar a nuestras autoridades de salud en el desarrollo e implementación de este programa.

#### Referencias

1. **Blumberg BS, et al.** A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 1965; **191**: 101.
2. **Dane DS, et al.** Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970; **1**: 695.
3. **Seeff LB, Koff RS.** Evolving concepts of the clinical and serologic consequences on hepatitis B virus infection. En: Alter H, eds. *Seminars in Liver Disease*. 1986; **6(1)**: 11-22.
4. **Stevens CE, Taylor PE.** Hepatitis B vaccine: Issues, recommendations, and new Developments. En: Alter H, eds *Seminars in Liver Disease*. 1986; **6(1)**: 23-27.
5. **Hoofnagle JH, Schafer DF.** Serologic markers of hepatitis B virus infection. En: Alter H, eds *Seminars in Liver Disease*. 1986; **6(1)**: 1-10.
6. **Lemon SM, Thomas DL.** Vaccines to prevent Viral Hepatitis. *N Engl J Med* 1997; **336**: 197-204.
7. **Nassal M, Schaller H.** Hepatitis B virus replication. *Journal Viral Hepatitis*. 1996; **3(5)**: 217-226.
8. **Carman WF, Zanetti AR, Karayianis P, et al.** Vaccine-induced mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; **336**: 325-329.

## Hepatitis B

9. **Francis DP, Favero MS, Maynard J.** Transmission of hepatitis B virus. En: Alter H, Seminars in Liver Disease. 1981; **1(1)**: 27-43.
10. **Botero RC, Villegas de MN, Sierra F, et al.** Frecuencia de la infección por el virus de la hepatitis B y/o el virus de la inmunodeficiencia adquirida en maternas en 2 hospitales de Bogotá. *Acta Med Colomb* 1990; **15(4 Suppl)**: 240.
11. Fay OH and the Latin American Regional Study Group. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. *Vaccine* 1990; **8**: 100-107.
12. **Juliao O.** Prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis B en Colombia. *Biomédica*. Enero-Octubre 1991; **11(1-4)**: 56-60.
13. **Mazzur S, Nath N, Fang C, et al.** Distribución de marcadores de virus de la hepatitis B en la sangre de donantes de 13 países del hemisferio occidental. *Bol Sanit Panam* 1980; **89**: 239.
14. **Ljunggen KE, Patarroyo ME, Engle R, et al.** Viral Hepatitis In Colombia: a study of the "hepatitis the Sierra Nevada de Santa Marta". *Hepatology* 1985; **5(2)**: 299.
15. **Villegas de MN, Botero RC, Ordoñez AM, García F, Prada G.** Frecuencia de infección con el virus de la hepatitis B en homosexuales seropositivos y seronegativos para el VIH. *Acta Med Colomb* 1988; **13(4 Suppl)**: 394.
16. **Arbeláez M, Jaramillo C.** Hepatitis B en los pacientes de hemodiálisis del Hospital San Vicente de Paúl, Medellín. En Chalem F, Escandón JE, Campos J y Esguerra R (eds). Medicina Interna. Hepatitis Viral 1992: 806-822.
17. **Botero RC, Casas MC, Sanabria JR y cols.** Infección con el virus de la hepatitis B en personal médico y paramédico hospitalario. *Rev Colom Lab Clin* 1986; **15(44)**: 162.
18. **Duque E, Aristizábal T, Restrepo RL.** Marcadores serológicos de hepatitis B en personas de alto riesgo. *Col Med* 1988; **19(3)**: 98.
19. **Cuevas H, Bruzón L, Ramírez L, R. de Neira M, De la Hoz F, Raad J.** Tamizaje prevacunacional de la hepatitis B en trabajadores de la salud del Hospital de Nazareth y sus centros de influencia en la Alta Guajira. *Acta Med Colomb* 1997; **22**: 56-60.
20. **Jaramillo C, Figueroa A, Rubio A y cols.** *Tribuna Médica* 1996; **94(2)**: 99-107.
21. **Botero RC, Urdaneta F, Sirutis D.** Seroprevalencia de marcadores de hepatitis B y C en trabajadores del área de la salud. *Acta Med Colomb* 1994; **19**: 62-75.
22. **Buitrago B, Popper H, Hadler, et al.** Epidemiologic aspects of the Santa Marta hepatitis over a 40 year period. *Hepatology* 1986; **6(6)**: 1292.
23. **Mc Mahon BJ, Alward WLM, Hall DB, et al.** Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985; **15**: 599-603.
24. **Krugman S, Giles J.** Viral hepatitis, type B (MS-2 strain); further observations on natural history and prevention. *N Engl J Med* 1973; **288**: 755.
25. **Ohnuma H, Machida A, Okamoto H, et al.** Allelic subtypic determinants of hepatitis B surface antigen (i and t) that are distinct from d/y o w/r. *J Virol* 1993; **67**: 927-932.
26. **Szmunness W, Stevens Ce, Harley EJ, et al.** 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.
27. **Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al.** Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *JAMA* 1993; **270**: 2935-2939.
28. Recombivax HB. West Point, Pa: Merck, 1995 (package insert).
29. Engerix-B. Philadelphia: Smith Kline Beecham Pharmaceuticals, 1995 (package insert).
30. **Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, et al.** Genetic prediction of non response to hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989; **321**: 708-712.
31. **stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr.** Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the institute of medicine. *JAMA* 1994; **271**: 1602-1605.
32. **Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al.** The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990; **263**: 1218-1222.
33. The hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; **40(13)**: 1-19.
34. **Cuevas H, Fajardo H, Mejía G, y cols.** Respuesta a la vacunación contra la hepatitis B en trabajadores de salud del Hospital San Juan de Dios de Santa Fe de Bogotá. *Acta Med Colomb* 1997; **22**: 61-66.
35. **Botero RC, Sierra F, Ordóñez AM, Pachón G.** Efectividad de la inmunización activa para la infección con el virus de la hepatitis B (HBV) en personal de salud. *Acta Med Colomb* 1990; **15(4 Suppl)**: 241.
36. **Whittle HC, Maine N, Pilkington J, et al.** Long term efficacy of continuing hepatitis B vaccination in infancy in two Gambian villages. *Lancet* 1995; **345**: 2089-2092.
37. **Bloom B, Hillman AL, Fendrick, M, et al.** A reappraisal of hepatitis B virus vaccination strategies using cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 298-306.
38. **Koreman J, Baker B, Waggoner J, et al.** Long term remission of chronic hepatitis B after alpha interferon therapy. *Ann Intern Med* 1991; **114**: 629-634.
39. **Dienstag JL, Perrillo RP, Schiff ER, et al.** A preliminary trial of Lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1657-1661.