

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

Facultad de Medicina

Tesis Doctoral

**“RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA VACUNAL
UNIVERSAL VHB (VIRUS HEPATITIS B). HOSPITAL
MATERNO INFANTIL MÁLAGA.1995-2014”**


María C. CALBO ORTÍN

Málaga , 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Carmen Calbo Ortín

 <http://orcid.org/0000-0002-7146-2320>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Universidad de Málaga

Departamento de Microbiología

JUAN JOSE BORREGO GARCÍA, CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA, COMO DIRECTOR DE LA TESIS

CERTIFICA

QUE la TESIS DOCTORAL que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía, **DOÑA María del Carmen CALBO ORTÍN** con DNI 33.399.751-W con el Título,

“RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA VACUNAL UNIVERSAL VHB (VIRUS HEPATITIS B). HOSPITAL MATERNO INFANTIL. MÁLAGA. 1995-2014”

ha sido realizada bajo nuestra dirección , co-dirigida , llevada a efecto y revisada finalmente. Reúne los requisitos que la hacen válida para optar a su exposición y defensa como Tesis Doctoral, para obtener el Grado de Doctor, para lo que así se somete a juicio del Tribunal que a tales efectos designe la Universidad de Málaga.

Lo que se firma en Málaga a quince de Octubre de dos mil quince.



Fdo. Prof. Dr. J.J Borrego García.



Universidad de Málaga

Departamento de Microbiología (Facultad Medicina)

FRANCISCO CALBO TORRECILLAS, CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGÍA (situación jubilado), que lo ha sido en la Facultad de Medicina de esta Universidad de Málaga, como CO-DIRECTOR,

CERTIFICA

QUE la TESIS DOCTORAL que presenta la Licenciada en Medicina y Cirugía, **DOÑA Maria del Carmen CALBO ORTÍN** CON DNI 33.399.751-W con el Título, **“RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA VACUNAL UNIVERSAL VHB (VIRUS HEPATITIS B). HOSPITAL MATERNO INFANTIL. MÁLAGA. 1995-2014”**

ha sido realizada y bajo nuestra co-dirección ha sido llevada a efecto y revisada finalmente. Reúne los requisitos que la hacen válida para optar a su exposición y defensa como Tesis Doctoral, para obtener el Grado de Doctor, para lo que así se somete a juicio del Tribunal que a tales efectos designe la Universidad de Málaga.


Lo que se firma en Málaga a quince de Octubre de dos mil quince.



Fdo. Prof. Dr. F. Calbo Torrecillas

María del Carmen CALBO ORTÍN , con DNI: 33.399.751-W , Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Málaga, que realizó el Programa de Doctorado y con DEA en la Universidad de Málaga-Facultad de Medicina , presento el trabajo que he realizado con el Título **“RESULTADOS DE LA ESTRATEGIA VACUNAL UNIVERSAL VHB (VIRUS HEPATITIS B). HOSPITAL MATERNO INFANTIL. MÁLAGA. 1995-2014”** bajo la DIRECCIÓN y CO-DIRECCIÓN de los Catedráticos de Microbiología de la Universidad de Málaga, Profesores J.J Borrego García y F. Calbo Torrecillas.

Revisado el trabajo, firmo el presente, con el que opto al Grado de Doctor por la Universidad de Málaga, en la que soy alumno del Tercer Ciclo Ud. Administrativa:
Servicio de Doctorado, Expediente académico de tesis nº : 900001067
Lo que firmo en Málaga a quince de Octubre de 2015.



Fdo. Maria del Carmen Calbo Ortín

A mi hijo Antonio

Agradecimientos:

Agradezco las enseñanzas sobre Metodología de la Investigación , a los Profesores Director y Codirector de este Trabajo de Tesis , así como por su revisión permanentemente y estímulo hasta la elaboración final. Prof. JJ.Borrego García y F.Calbo Torrecillas.

Agradezco especialmente a el Personal Profesional del Hospital Materno Infantil del SAS en Málaga , que a lo largo de estos años 1995-2014 , ha contribuido a la aplicación de la Estrategia Vacunal Universal con determinaciones analíticas de Laboratorio , y especialmente a la aplicación de las pautas vacunales para los Recién Nacidos , diferenciadamente de madres portadoras VHB y de las madres no portadoras.

De forma muy concreta a quien ha sido Jefe del Departamento de Pediatría Profesor D.Antonio Martinez Valverde por sus enseñanzas desde mi época de Alumna Interna en Pediatría (época en la que se inició esta Tesis) , de quien recibí gran ejemplo para mi futuro quehacer como médico.

A los doctores Bautista Navajas , Oña Compán y Bandera Florido , y al personal de Enfermería de Medicina Preventiva Cecilia Elena Garcia , Blanca González García , Carmina Peralta , Antonia Delgado , M^a Jesús Pruneda , Gracia Fernandez , Raquel Mateo y Rosa Cortés ; así como a las Auxiliares E. Trinidad Gaviño y Sonsoles Fuentes. En el Laboratorio a las doctoras Reyes Fernandez y Carmen Casero.

Agradezco al Doctor J.M.Echevarría y a la Doctora Pilar León del Centro Nacional Virología del Instituto Salud Carlos III-Majadahonda (Madrid) por los aspectos virológicos evaluados especialmente para este trabajo.

Agradezco a la Profesora Francisca Rius , por la muy valiosa ayuda en el tratamiento Estadístico de este Trabajo, en la Facultad de Medicina y a la señora Toñi Pelaez en la Hemeroteca de la Facultad por sus inestimables atenciones.

Especial agradecimiento:

A mi padre , que con su guía , sabiduría , ilusión , constancia y paciencia , ha hecho posible este trabajo. Agradecerle por ello y por todo lo que ha supuesto él y las generaciones que nos preceden (cinco generaciones de Médicos , de las cuales dos , mi abuelo y mi padre , tanto me han inculcado en esta profesión). Excelencia es , que he tenido y tengo la suerte de tener en mi vida profesional y personal.

A mi familia , en especial a mi hijo , mi marido Antonio y mi hermana Reyes , por la paciencia , bondad y el apoyo moral y logístico para este trabajo y para todo.

La importancia de la “Vacunación” en la vida de los seres humanos :

“Con la excepción del agua potable , nada , ni tan siquiera los antibióticos , han tenido un efecto tan importante sobre la reducción de la mortalidad y el crecimiento de la población”

Stanley A. PLOTKIN

**The Children,s Hospital Philadelphia
Pensilvania (USA)**

ÍNDICE

	Pág
ÍNDICE.....	15
ABREVIATURAS.....	29
1.- HEPATITIS B-INTRODUCCIÓN	
1.1 Introducción.....	33
1.2 Historia.....	34
1.3 Acerca del Virus de la hepatitis B.....	41
1.4 Portador crónico VHB.....	49
1.4.1 Sobre el concepto de portador crónico VHB.....	49
1.4.2 Evolución clínica infección por VHB.....	51
1.5 Métodos de Laboratorio. La importancia de los test alta Sensibilidad para el cribado HBsAg.....	53
1.6 Epidemiología general.....	55
1.6.1 Situación mundial.....	55
1.6.2 Tipología de Patrones de Distribución de Prevalencia.....	57
1.6.3 Mecanismos de transmisión.....	60
1.6.4 Edades de mayor incidencia.....	66
1.6.5 EDO (Enfermedad de Declaración Obligatoria).Consideraciones (España /Andalucía).....	67
1.6.6 Consideraciones sobre inmigración.....	77
1.7 Gestantes y Prevalencia HBsAg en España.....	79
1.7.1 Datos comparativos.....	79
1.7.2 Informes y Recomendaciones.....	80
1.8 Genotipia del virus.....	83
1.8.1 Cepas mutantes.....	83
1.8.1.1 Mutaciones <i>preCore-Core</i>	86
1.8.1.2 Mutaciones en el <i>gen S</i> . Mutantes de escape.....	87
1.8.1.3 Mutaciones en el <i>gen Polimerasa</i>	88
1.8.2 Mutaciones de interés / Resistencia a Inmunoterapia IGHB/Vacuna.....	89
1.8.3 Mutaciones / Resistencia a fármacos antivirales.....	89
1.9 Sobre fármacos antivirales VHB.....	90
1.9.1 Limitaciones en uso de antivirales orales en Embarazada.....	90
1.9.2 La complicación como reactivación secundaria en portadores VHB , tributarios de terapia inmunosupresora a lo largo de su vida.....	91
1.10 Estrategia Vacunal frente a VHB en Recién nacidos HMI- Málaga.....	94
1.10.1 Soporte en Disposiciones Legales.....	94
1.10.2 Antecedentes de la implantación del Programa vacunal VHB en Andalucía y en HMI.....	100

2.- HIPÓTESIS

2.1 Parte I . Gestantes, investigación de portadoras. Cribado analítico. Portadoras HBsAg ; portadoras HBsAg y HBeAg. Cobertura vacunal en Todos los RN vivos.....	103
2.2 Parte II. Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa para RN vivos de madre portadora. Diferenciación de RN de gestantes españolas vs. extranjeras. Cobertura exacta. Control serológico postpauta completa , en Grupo limitado de Seguimiento . Valoración de la Eficacia de la Estrategia IT Mixta en tales RN	104
2.3 Parte III. Genotipia viral y Mutaciones de virus <i>VHB</i> circulantes en nuestro medio, para Grupo reducido de Muestras Serológicas de portadoras. ¿“Existen mutantes de escape”? Genotipos/ Subtipos antigénicos y Asociaciones que predominan en nuestro medio.....	104

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Detección del estado de portadora de HBsAg en la gestante.....	106
3.2 Protocolo para RN de madre HBsAg negativa.....	107
3.3 Protocolo para RN de madre HBsAg positiva portadora.....	108
3.4 Consentimiento Informado de madres para aplicación vacunal en todos los RN	109
3.5 Valoración de las Coberturas vacunales en Todos los RN.....	111
3.6 Valoración de las Coberturas de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa en RN de madre HBsAg positiva.....	111
3.7 Valoración en Grupo con Seguimiento intrahospitalario. Control analítico post- aplicación Inmunoterapia Mixta completa en RN de madre HBsAgpositiva.....	111
3.8 Valoración en CNM-Majadahonda de “Control Quality Extern” de algunas muestras de gestante portadora.....	112
3.9 Valoración en CNM-Majadahonda de muestras limitadas para Genotipia <i>VHB</i> . Genotipo / Subtipos antigénicos , y Asociaciones (gestantes portadoras).....	113
3.10 Valoración en CNM-Majadahonda de muestras limitadas para Mutaciones (gestantes portadoras).....	115
3.10.1 Estudio de Mutaciones en Grupo definido.....	115
3.10.2 Estudio de Mutaciones Especial Interés (Resistencia a Inmunoterapia) en Grupo definido.....	115
3.11 Método Estadístico.....	116
3.12 Preparados Vacunales HB de segunda generación (Vacuna Recombinante Genética).....	117
3.13 Preparado IGHB	117

4. RESULTADOS

4.1. PARTE I :

COBERTURAS VACUNALES DE LA DOSIS 0 PARA TODOS los RN vivos

4.1.1 Sobre los nacimientos habidos en HMI 1995-2104.....	119
4.1.2 Coberturas vacunales para todos los RN.....	122
4.1.2.1 En Casos Absolutos.....	123
4.1.2.2 En Porcentajes.....	125
4.1.3 Sin Cobertura vacunal para todos los RN.....	127
4.1.3.1 En Casos Absolutos.....	127
4.1.3.2 En Porcentajes.....	129
4.1.4 Consentimiento Informado para la aplicación.....	133
4.1.4.1 De la Vacunación.....	133
4.1.4.2 De la Inmunoterapia Mixta (en RN de madre portadora).....	135

4.2. PARTE II :

ESTRATEGIA PARA INMUNOTERAPIA MIXTA PASIVA-ACTIVA EN RN HIJOS DE MADRE PORTADORA

4.2.1 Prevalencia de RN hijos de madre portadora.....	137
4.2.1.1 Detección de falso positivo (asistencialmente) en embarazada	137
4.2.1.2 Casos Absolutos RN hijos de madre portadora.	140
4.2.1.3 Porcentaje RN hijos de madre portadora.....	142
4.2.1.4 Distribución por sexo RN hijos de madre Portadora.....	145
4.2.1.5 Pertenencia geográfica (gestantes portadoras).	146
4.2.1.5.1 Comparativo madres españolas/extranjeras.....	146
4.2.1.5.2 Relación por Países madres Extranjeras.....	152
4.2.1.6 Estudio de doble antigenemia.....	155
4.2.2 Cobertura de aplicación dosis IGHB al nacimiento en RN hijos de madre portadora.....	160
4.2.3 Cobertura de aplicación dosis (0) Vacuna Recombinante genética al nacimiento en RN hijos de madre portadora.....	163
4.2.4 Control serológico postpauta vacunal completa. Negativización de HBsAg y seroconversión con antiHBs en RN hijos de madre portadora.....	166

4.3. PARTE III :

APROXIMACIÓN AL CONOCIMIENTO DE GENOTIPOS VIRALES Y SUBTIPOS ANTIGÉNICOS CIRCULANTES , EN POBLACIÓN LIMITADA DE MADRES PORTADORAS CON INFECCIÓN CRÓNICA *VHB* (analítica realizada en el Centro Nacional de Microbiología-Virología Majadahonda)

4.3.1 Valoración de analíticas con Bajo Nivel de Replicación. “Control Quality Extern”	169
4.3.2 Genotipia.....	171
4.3.2.1 Genotipos identificados. Subtipos Antigénicos.....	171
4.3.2.2 Resultados de Asociaciones Genotipo/Subtipo antigénicos.....	173
4.3.2.3 Características de portadoras españolas/extran- jeras.....	175
4.3.3 Mutaciones.....	178
4.3.4 Mutaciones de “especial interés”.....	179
4.3.5 Eficacia protectora en RN de madre portadora con Mutación.....	181
4.3.6 Control serológico postpauta completa. Negativización de HBsAg y seroconversión con antiHBs en RN hijos de madre portadora (con infección productiva/PCR positivo).....	182

5.- DISCUSIÓN

5.1 Recomendaciones de Estrategias.....	185
5.2 Cribado.....	187
5.3 Formas de Trasmisión madre-hijo.....	188
5.4 Control Serológico Postvacunal tras IT- Mixta completa. Seguimiento.....	190
5.5 Eficacia de la Inmunoprofilaxis.....	191
5.6 Fallos de la Inmunoterapia Pasiva-Activa.....	196
5.7 Fallos por Mutaciones.....	200
5.8 Consideraciones Éticas.....	201
5.9 Opciones limitadas de terapia antiviral en embarazada portadora.....	202
5.10 Concordancias con las Recomendaciones de Organismos Relevantes.....	207

6.- CONCLUSIONES..... 214

7- ANEXOS..... 221

8- BIBLIOGRAFÍA..... 393

ABREVIATURAS.....	29
ÍNDICE DE TABLAS.....	20
ÍNDICE DE FIGURAS.....	25
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10^a).....
- Tabla 2. Tasa de Notificación de casos de hepatitis B por 100.000 habitantes. España 1997-2008.....
- Tabla 3. Casos Absolutos y Tasa de Notificación de casos de hepatitis B por 100.000 habitantes. España 2009-2014.....
- Tabla 4. Casos Absolutos EDO - Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007. SVEA
- Tabla 5. Tasa Incidencia (x100.000 hab) . EDO-Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007.SVEA
- Tabla 6. Origen geográfico de 568 cepas *VHB* de acuerdo a Genotipos/Subtipos mundial
- Tabla 7. Mutaciones del *VHB* que expresan Resistencia a antivirales orales
- Tabla 8. Características de antivirales frente a VHB , que expresa Mutaciones de Resistencia
- Tabla 9. Comparativo RN vivos . HMI-Málaga vs. Andalucía. 1995-1999
- Tabla 10. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años. 1995-2014
- Tabla 11. Tratamiento Estadístico Regresión. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014
- Tabla 12. TOTAL RN vivos vacunados VHB . Primera dosis vacunal (0) aplicada en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014
- Tabla 13. Distribución anual y evolución del Porcentaje de Cobertura Vacunal , para el Total de RN vivos, como primera dosis vacunal (0) , aplicada en HMI antes del Alta. 1995-2014

Tabla 14. Tratamiento Estadístico. TOTAL Vacunados RN vivos (dosis 0). Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

Tabla 15 . TOTAL RN vivos SIN cobertura vacunal (dosis 0) aplicable en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

Tabla 16. Porcentaje RN vivos SIN cobertura vacunal VHB , primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Distribución por años.1995-2014

Tabla 17. Series básicas. España. Porcentaje cobertura Vacuna Hepatitis B. Primovacunación completa para la infancia en el primer año de vida

Tabla 18. Comparativa PORCENTAJE Cobertura Vacunal RN 2008-2013, entre HMI Málaga y Cobertura Vacunal United States. NIS (National Immunization Survey)

Tabla 19. Distribución casos Absolutos y Porcentajes , de No CONSENTIMIENTOS de madres para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN .HMI.1995-2014

Tabla 20. Consentimiento afirmativo para IT Mixta en RN de madre portadora positiva . Casos absolutos y Porcentaje. HMI.1995-2014

Tabla 21. Detección de casos Falsos positivos en la primera interpretación asistencial sobre serología gestante. (EXCLUIDAS del grupo portadoras). Distribución por años. 1995-2014

Tabla 22. Distribución anual. Casos absolutos de RN hijos de madre HBsAg positivo. HMI 1995-2014

Tabla 23. Distribución anual. Absoluto y Porcentaje de RN , hijos de madre HBsAg positivo. HMI 1995-2014

Tabla 24. Estudio Regresión. Porcentaje de RN de Madres portadoras TOTALES por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora HBsAg . HMI 1995-2014.

Tabla 25. Distribución por sexo. RN hijos de madre HBsAg positivo. HMI 1995-2014 (n= 621).

Tabla 26. Distribución anual Absoluta y Porcentual de RN de madre HBsAg portadora EXTRANJERA. HMI 1995-2014

Tabla 27. Distribución anual Absoluta y Porcentual de RN de madre portadora ESPAÑOLA vs. EXTRANJERA. HMI 1995-2014

Tabla 28. Estudio Regresión . Porcentaje de RN de Madres portadoras ESPAÑOLAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora española HBsAg. HMI 1995-2014

Tabla 29. Estudio Regresión . Porcentaje de RN de Madres portadoras EXTRANJERAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora extranjera HBsAg. HMI 1995-2014.

Tabla 30. Distribución por años de los RN nacidos de madres portadoras con Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. HMI 1995-2014 (n=212)

Tabla 31. Distribución por orden de Frecuencia descendente . Agrupación por Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. RN de madres portadoras HBsAg positivo. HMI. Período 1995-2014

Tabla 32. Doble antigenemia. RN hijos de madre portadora. HMI. 1995-2014

Tabla 33. Distribución por años. Absoluto y Porcentual. Doble antigenemia de madres portadoras. HMI 1995-2014

Tabla 34. Distribución por años. Absoluto y Porcentual. Doble antigenemia . Comparativo de RN de madres portadoras EXTRANJERAS vs. ESPAÑOLAS. HMI 1995-2014

Tabla 35. Doble antigenemia . Absoluto y Porcentajes. RN hijos de madre portadora según Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad (respecto total de madres portadoras con doble antigenemia). HMI 1995-2014

Tabla 36. Aplicación IGHB .Casos Absolutos y Porcentajes RN de madre portadora. HMI 1995-2014

Tabla 37. Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Casos Absolutos y Porcentaje . Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga .1995-2014

Tabla 38. Absoluto y Porcentaje de la Eficacia de la Estrategia de Inmunoterapia en el Grupo bajo “Seguimiento Hospitalario hasta control final” HMI Málaga 1995-2014

Tabla 39. Resultados analíticos en CNM de los clasificados como DUDOSO Y NO CONFIRMADO (n=4). Grupo 2. CNM.HMI

Tabla 40. Distribución por Genotipo (LiPA) identificado. Gestantes portadoras PCR-DNA-VHB. CNM.HMI

Tabla 41. Porcentaje para las diferentes Asociaciones Genotipo/Subtipo. CNM.HMI

Tabla 42. Asociaciones Genotipo/Subtipo con indicación de la Nacionalidad española/extranjera . Madres portadoras (n=19). CNM.HMI.

Tabla 43. Mutaciones en VHB . Gestantes portadoras HBsAg , positividad PCR-DNA-VHB , pero sin interés a los efectos de Resistencia a vacuna. (n=4/19 casos).CNM.HMI

Tabla 44. Mutaciones encontradas (todas) especificando las de interés a los efectos de Resistencia a vacuna (n=2 / 19 casos), en gestantes portadoras HBsAg con Positividad PCR-DNA-VHB . CNM.HMI

Tabla 45. Descripción de confirmación de NEGATIVIZACIÓN HBsAg y con SEROCONVERSIÓN a AntiHBs tras finalización pauta 0-1-6 , en los niños de madre portadora , con infección productiva . CNM.HMI

Tabla 46. Resumen-Manejo de RN para IT-Mixta o primovacunación frente a hepatitis B. Aplicación del componente vacunal VHB , según su peso al nacer , y el estado de infección VHB de la madre

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. BLUMBERG , Baruch Samuel (EE.UU.-1925) . Premio Nobel de Medicina y Fisiología. 1976

Figura 2. *VHB*. Esferas y filamentos *VHB*

Figura 3. Virión / Partícula de Dane . *VHB*

Figura 4. Virión *VHB*

Figura 5. Virión *VHB*

Figura 6. Virus *VHB* . Corte sagital

Figura 7. Virus *VHB*. Componentes

Figura 8. Virus *VHB*. Sus antígenos y componente nuclear

Figura 9. Virus *VHB* .Genoma. Su organización. Síntesis de HBsAg y HBeAg

Figura 10. Virus *VHB*. Estructura secundaria HBsAg en la envoltura lipídica , expresando en el exterior , los aminoácidos 111-156 del antígeno *S* (de interés como “mutaciones de escape”)

Figura 11. Evoluciones clínicas por *VHB* tras infección aguda

Figura 12. Regiones en el Mundo con Programas Universales de Vacunación infantil-*VHB*

Figura 13. Patrones de distribución mundial de Prevalencia de infección *VHB* .

Figura 14. Áreas con endemicidad Intermedia y Alta *VHB* en el Mundo

Figura 15. Epidemiología y formas de transmisión del *VHB*

Figura 16. Casos absolutos EDO - Hepatitis B por grupos de edad. Andalucía 2003-2006

Figura 17. Casos de Hepatitis B por grupos de edad y sexo. Andalucía 2003-2006

Figura 18. Campo-apartado de Consentimiento de Vacunación *VHB* (en Historia Perinatal) de TODO RN .HMI. Málaga

Figura 19. Asignación del Subtipo de HBsAg en gestantes portadoras (PCR-DNA-VHB positivo), (n=19). CNM.HMI

Figura 20. Árbol Filogenético de las secuencias obtenidas . VHB en gestantes portadoras (PCR-DNA-VHB positivo) , (n=19). CNM.HMI

Figura 21. Distribución de Genotipos de *VHB* en España de portadores crónicos pertenecientes a población general.CNM

Figura 22. Uso de antivirales para profilaxis de la transmisión vertical. Manejo en su caso para gestantes portadoras con hepatopatía crónica VHB en seguimiento.

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Tasa Incidencia (x100.000 hab) .Comparativa Málaga vs. Andalucía 1997-2013. EDO-Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007. SVEA

Gráfica 2. Casos Absolutos nuevos EDO – Hepatitid B. Curva comparativa Málaga vs. Andalucía 1997-2007. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Andalucía .SVEA

Gráfica 3. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

Gráfica 4. Tratamiento Estadístico. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

Gráfica 5. TOTAL RN vivos vacunados HB . Primera dosis vacunal (0) aplicada en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años. 1995-2014

Gráfica 6 . Distribución anual y evolución del Porcentaje de Cobertura Vacunal , para el Total de RN vivos, como primera dosis vacunal (0) , aplicada en HMI antes del Alta. 1995-2014

Gráfica 7. Tratamiento Estadístico. TOTAL Vacunados RN vivos (dosis 0). Casos Absolutos. Distribución por años. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 8. TOTAL RN vivos SIN cobertura vacunal VHB , primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

Gráfica 9. Porcentaje RN vivos SIN cobertura vacunal VHB , primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Distribución por años. 1995-2014.

Gráfica 10. Porcentaje RN vacunados vs. RN no vacunados. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 11. NO CONSENTIMIENTOS Informados de madres , para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN. Distribución Absolutos por años. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 12 . NO CONSENTIMIENTOS Informados de madres , para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN. Distribución Porcentaje por años. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 13. Resultados de la interpretación clínica asistencial primera sobre positividad portadoras VHB gestantes. (Absolutos de falso positivo)

Gráfica 14. Distribución anual. Casos absolutos de RN hijos de madre HBsAg positivo. HMI Málaga.1995-2014

Gráfico 15. Distribución anual. Porcentaje de RN , hijos de madre HBsAg positivo. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 16. Porcentaje de RN de Madres portadoras TOTALES por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora HBsAg. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 17. Distribución por sexo. RN hijos de madre HBsAg positiva. HMI Málaga 1995-2014. (n= 621)

Gráfica 18. Porcentaje de RN de Madres portadoras ESPAÑOLAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora española HBsAg. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 19. Porcentaje de RN de Madres portadoras EXTRANJERAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora extranjera HBsAg . HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 20. Relación de la tendencia temporal de la prevalencia de Porcentaje de RN de madres portadoras HBsAg española y extranjera. Decusación . HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 21. Distribución por orden de Frecuencia descendente .Agrupación por Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. RN de madres portadoras HBsAg positivo. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 22. Doble antigenemia. RN hijos de madre portadora. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 23. Aplicación IGHB . Porcentajes en RN de madre portadora. HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 24 . Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Casos Absolutos. Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga.1995-2014

Gráfica 25. Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Porcentaje. Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga .1995-2014

Gráfica 26. Porcentaje de la Cobertura Vacunal (vacuna VHB) aplicada como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga 1995-2014

Gráfica 27. Porcentaje de la Eficacia de la Estrategia de Inmunoterapia Mixta en el Grupo bajo “Seguimiento Hospitalario hasta control final”. HMI Málaga.1995-2014

ABREVIATURAS

A	Alanina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
AAP	American Academy of Pediatrics. USA
AASL	American Association of Liver Study
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices (USA)
AAFP	American Academy of Family Physicians
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologist
AEEH	Asociación Española Estudio del Hígado
AEMPS	Agencia Española Medicamentos y Productos Sanitarios
AEP	Asociación Española de Pediatría
AHRQ	Agency for Health care Research and Quality
ALT	Alanina aminotransferasa (GPT)
AMM	American Medical Association
AntiHBc	Anticuerpo contra el antígeno <i>core</i>
AntiHBc-IgM	Anticuerpo IgM contra el antígeno <i>core</i>
AntiHBe	Anticuerpo contra el antígeno <i>e</i>
AntiHBs	Anticuerpo contra el antígeno de superficie hepatitis B
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical (clasificación)
B15-B19	Rúbricas para hepatitis víricas en CIE-10 ^a
BES	Boletín Epidemiológico Semanal
BOE	Boletín Oficial del Estado
BOJA	Boletín Oficial Junta de Andalucía
CAV-AEP	Comité Asesor Vacunas de la Asociación Española de Pediatría
CC.AA.	Comunidades Autónomas
CDC	Centers for Disease Control and Prevention . USA
CE	Comunidad Europea
CI	Consentimiento informado
CIE-10	Clasificación Internacional Enfermedades-10 ^a revisión (OMS)
CIE-9	Clasificación Internacional Enfermedades-9 ^a revisión (OMS)
CMBD	Conjunto Mínimo Básico de Datos
CNE	Centro Nacional Epidemiología
CNE	Centro Nacional de Estadística
CNM	Centro Nacional Microbiología -Majadahonda-Madrid
CPK	Creatinfosfoquinasa
CQE	Control Quality Extern
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Dp	Dispétese
E	Especificidad
EASL	European Association for the Study of the Liver
EC	Ensayo Clínico

ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ECDC	European Center Disease Control (Estocolmo)
ECI	Enzymatic chemiluminescence immunoassay
EDO	Enfermedad de Declaración Obligatoria
EIA	Enzymatic immuno assay
EN	Ensayo de Neutralización
ENS	Escuela Nacional Sanidad
EPHBP	Enhanced Perinatal Hepatitis B C ase Management Projects.USA
EPI	Expanded Programme on Immunization (OMS)
ETS	Enfermedad transmisión sexual
EV	Eficacia vacunal
F	Fenilalanina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
FDA	Food and Drug Administration.USA
F.EUR	Farmacopea Europea
G	Glicina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
GPC	Guía de práctica clínica (SNS-España)
GRADE	Grading of Recommendations of Assesment Development and Evaluations
GRWG	General Recommendations Work Group (ACIP).USA
GSK	GlaxoSmithKline(Bélgica)
	Histidina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína
H	HBsAg)
HBeAg	Antígeno <i>e</i> del virus hepatitis B
HBsAg	Antígeno superficie del virus hepatitis B
HCW	Health Care Worker
HLA	Human leukocyte antigens (sistema complejo mayor de histocompatibilidad en humano)
HMI	Hospital Materno Infantil (SAS -Málaga)
I	Isoleucina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
IAAS	Infección asociada a asistencia sanitaria
IC	Inmunocromatografía
IC-95%	Intervalo de confianza-95%
IGHB	Inmunoglobulina hiperinmune origen humano contra hepatitis B
i.m.	Intramuscular
INF	Interferon
IQL	Inmunoquimioluminiscencia
ISC-III	Instituto Salud Carlos III
IT	Inmunoterapia
K	Lisina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
kDa	kilo Daltons
	Leucina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína
L	HBsAg)
LiPA	Line Probe Assay
M	Metionina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
MMWR	Morbidity and Mortality Weekly Report.USA
N	Asparagina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)

NHS	National Health Service-Executive. Reino Unido
NIS	National Immunization Service.USA
NNDSS	National Notifiable Diseases Surveillance System.USA
nm	Nanómetro
µg	Microgramo
NPHBPP	National Perinatal Hepatitis B Prevention Program.USA
NVAC	National Vaccine Advisory Committee.USA
OMS	Organization Mundial de la Salud
OR	Odd Ratio
ORF	Open reading frames (región abierta de transcripción)
P	Prolina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
PCR	Polimerase chain reaction
PNT	Protocolo normalizado de trabajo
proSEGO	Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española Ginecología y Obstetricia
PVST	Postvaccination serology testing
Q	Ácido glutámico (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg) Arginina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
R	
r	coeficiente de correlación
RD	Real Decreto
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión Sistemática (bibliográfica)
S	Serina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
S	Sensibilidad
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SEGO	Sociedad Española Enfermedades Ginecología y Obstetricia
SEIMC	Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SIM	Sistema Información Microbiológica
SNS	Servicio Nacional de Salud
SP-MSD	Sanofi Pasteur-Merck Sharp Dhome(Francia)
SVA	Schedule Vaccines Annual. USA
SVEA	Servicio Vigilancia Epidemiológica Andalucía Treonina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
T	
TAS	Trabajador asistencia sanitaria
TIU	Transmisión intrauterina
TMO	Transplante Médula Ósea
TNF	Tumor Necrosis Factor
TOS	Transplante Órgano Sólido
TPH	Transplante Progenitores Hematopoyéticos
UDVP	Usuario droga vía parenteral
UE	Unión Europea

UI	Unidad Internacional
USPSTF	United States Preventive Service Task Force. USA
V	Valina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)
VDP	Vacuna derivada de plasma (hepatitis B. Primera generación)
VENICE	Vaccine European New Integrated Collaboration Effort
VHB	Virus hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VHD	Virus hepatitis D
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
VR	Vacuna recombinante genética (hepatitis B. Segunda generación)
WHO	World Health Organization
Y	Tirosina (aminoácido sustituto en "mutaciones" proteína HBsAg)

1.- HEPATITIS B-INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Una de las causas frecuentes de enfermedad hepática aguda y crónica en el ser humano es la infección por el Virus de la hepatitis B (*VHB*), el cual a través de su integración en el genoma del hepatocito por un lado, y con las consecuencias de la actuación de las propias células de las defensas inmunitarias por otro, desencadenan una enfermedad hepática, en diversos niveles de magnitud y gravedad, que puede evolucionar desde infección asintomática hasta hepatocarcinoma. Los conocimientos del virus, su morfología; patogenia; capacidad de respuesta inmune de nuestro organismo frente a la infección; enfermedad y cuadros clínicos diversos que en el ser humano este virus puede producir; diagnóstico analítico, seguimiento y tratamiento; en su conjunto constituyen la base para entender los problemas que genera este pequeño virus en la especie humana, a los efectos Clínicos y de Salud Pública y por ello necesita atención desde la edad infantil. Desde su conocimiento como agente causal, es fundamentalmente en las dos últimas décadas del siglo XX cuando se realizan grandes progresos, tanto en los procedimientos de diagnóstico, analíticos y clínicos, como de las medidas preventivas, de las que es la mayor, la vacunación específica. Al ser virus muy extendido en el mundo, todos los Organismos internacionales y Países más desarrollados, estimaron el peso de su magnitud, lo que justificó sobradamente los esfuerzos para su Control a nivel mundial.

La OMS (2015) estima que en el mundo, 240 millones de personas, padecen “infección crónica” (más de seis meses de persistencia con HBsAg), siendo causa de unas 780.000 muertes al año (650.000 de cirrosis y cáncer, y 130.000 de hepatitis agudas).^(1,2)

Hemos fijado objetivo de esta Tesis no sólo en el análisis de la actual Estrategia de Vacunación en la edad infantil y en su apartado para la atención a la transmisión vertical (madre portadora –hijo recién nacido), sino que, ampliamente hemos profundizado en el apartado de Inmunoprofilaxis Pasiva y Activa frente al Virus de la hepatitis B. Historia, situación actual, y aspectos concretos, destacaremos respecto al enfoque del trabajo que nos ocupa en esta Tesis, al valorar en un Hospital especializado Materno Infantil de tercer nivel del Sector Público en Andalucía (SAS), los resultados durante los últimos 20 años y desde su instauración, de lo aplicado para prevenir la infección desde la edad de nacidos y frente a la hepatitis B, al tiempo que ponderar las Tasas de Prevalencia del Virus en las gestantes asistidas. De igual forma, constatar que a los RN de madre portadora de antigenemia, se les pueda negativizar y conjurar el riesgo de que queden portadores en adelante desde la edad infantil, y en evitación de lo que pudiera generarles. Se ha considerado de interés efectuar al tiempo, pero en un más reducido Grupo de Seguimiento de nacidos de madre portadora, la valoración de ciertas características genóticas del Virus circulante y asistido en el Hospital, así como la posibilidad de encontrarnos con virus con mutación de Resistencia a la Inmunoterapia.

1.2 Historia.

El virus se describe por Baruch Samuel BLUMBERG , quien fue científico estadounidense nacido en 1925 , Premio Nobel en 1976 (que compartió con Gajdusek DC, investigador de los *Priones*) por sus trabajos de “hallazgos sobre el origen y diseminación de las enfermedades infecciosas”.

Blumberg en 1963 , descubre el virus de la Hepatitis B , a raíz del hallazgo en suero de ciertos enfermos ictericos , del que luego se denominaría en parte de su composición HBsAg del *VHB* , y que posteriormente dio lugar a la definición del virus como agente causal de la enfermedad hepatitis vírica específica B y lo que es más importante , a la creación de Vacunas contra la Hepatitis B ⁽³⁾

Figura 1. BLUMBERG , Baruch Samuel. Premio Nobel de Medicina y Fisiología. 1976



Fuente : ⁽⁴⁾

Es de destacar que el conocimiento por Blumberg de la existencia de específicas precipitinas , dió pie al posterior descubrimiento y clasificación de otros importantes virus , productores de las otras denominadas genéricamente como “ hepatitis séricas víricas” hasta entonces , y que serían definidas específicamente con letras del alfabeto por orden cronológico de su descubrimiento.

A modo de esquema cronológico , se resume brevemente a continuación , la evolución desde los primeros conocimientos de la existencia de esta enfermedad , hasta el hallazgo de la última vacuna contra la hepatitis B.

En el año 2000 a.C., aparecen las primeras referencias registradas de epidemias de la enfermedad que denominan hepatitis.

En 1885 Lurman A , describe ictericia en el 15% de los 1289 trabajadores de astilleros que reciben vacuna contra la viruela , a partir de linfa humana. ⁽⁵⁾

En 1937 Findlay G , MacCallum F , describen epidemias de hepatitis tras la aplicación de la vacuna de fiebre amarilla. ⁽⁶⁾

En 1943 Bigger J , Dubi S , describen en afectados de sífilis bajo tratamiento con inyectables (agujas y jeringas de no un solo uso) , la aparición de ictericia. De igual forma , también describen en diabéticos inyectados con insulina , cuadros de hepatitis. ^(7,8)

En 1947 MacCallum F, utilizando voluntarios humanos, diferencia la “hepatitis A”, que se propaga a través de alimentos y agua contaminados, de otra hepatitis , que se propaga a través de la sangre (“hepatitis llamadas séricas”).

En 1963 Blumberg y Alter descubren el *Au* (el antígeno Australia , en aborígenes australianos que padecían cierto tipo de hepatitis) . Describen que los pacientes que por anemias y otras causas han recibido un importante número de transfusiones en su sangre , desarrollan “precipitinas séricas”. Estas precipitinas reaccionan en agar-gel con doble difusión experimental con lipoproteínas séricas humanas presentes en la sangre de otros individuos. Se tiñen con negro Sudán y se estudian por electroforesis y ultracentrifugación. Dos sueros de hemofílicos forman una precipitina contra panel de sueros de aborigen australiano y no con otros. No queda totalmente caracterizada y tentativamente la llaman “*Australia antigen- isoprecipitin system*” que así lo publican en 1965 y que posteriormente pasa a ser denominado *HBsAg* , que es el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. ⁽⁹⁾ Blumberg trabajó en el National Institute Health (USA) en Epidemiología , hasta 1964 con el Dr. Dublin Th y con el Dr. London , habiendo sido excelente colaborador de este último , del que dijo que “*sin él, no hubiese llevado a cabo el trabajo sobre VHB y antígeno Australia*” que descubrió al trabajar con tantos sueros aborígenes.

En 1967 y 1968 Blumberg, Okochi, Prince, Vierrucci y otros colaboradores , informan que el *Au*, está relacionado con el desarrollo de la hepatitis B.

En 1968 , Prince publica detección de un antígeno en la sangre de enfermos. ⁽¹⁰⁾

En 1969 Millman y Blumberg desarrollan un prototipo y a través del *Fox Chase Cancer Center* (USA), se les concede una patente para utilizar el *Au* para preparar una vacuna contra la hepatitis B , por primera vez en la Historia , como posible inmunógeno.

En 1970 Dane descubre “partículas enteras” del virus de la hepatitis B en muestras de sangre (de pacientes con hepatitis asociadas al *Au*) . Examinadas con microscopía electrónica , tienen tamaño de 42nm (nanómetro = millonésima de milímetro).⁽¹¹⁾

Las partículas de *HBsAg* diagnosticadas en pacientes con hepatitis séricas en EEUU , pudieron confirmarse como inmunogénicas y estimuladoras de protección específica , lo que llevó a intentos hasta conseguir su purificación con éxito. Esto constituye la base histórica para el desarrollo de la vacuna específica frente a la hepatitis B y que llevaron a cabo , Prince y también Krugman.⁽¹²⁾

En 1972 , se aprueban Disposiciones Legislativas en Estados Unidos (EE.UU.) por las que se exigen realizar , determinación analítica serológica de *HBsAg* , a la sangre de todo donante , antes de autorizar poder ser aplicada al ser humano como hemoderivados y sangre.

En 1975 Szmuness y Hilleman y sus colaboradores , comienzan a realizar ensayos de vacuna contra la hepatitis B.

En 1979 a partir de sueros de pacientes se consigue la clonación del virus y la determinación completa del DNA del genoma viral.^(13,14,15)

En 1980 y 1981 , Hilleman y sus colaboradores desarrollan una “vacuna a partir de plasma” con componentes del virus de la hepatitis B y demuestran su eficacia .

En 1981 , Hilleman y colaboradores lograron la autorización en EEUU de la *primera* “vacuna derivada plasmática” (*VDP*) de origen humano frente a la hepatitis B.^(16,17)

En 1982 su uso generalizado se autoriza legalmente en EE.UU. como “vacuna derivada plasmática (*VDP*)” definida como “vacuna de primera generación” .

En 1983 , se emplea por primera vez en Europa , también en España , y también en Málaga (Hospital C.Haya-S.Medicina Preventiva) , la vacuna plasmática en los grupos definidos “como de riesgo” y en el “personal sanitario”.

Entre 1983 y 1986 , Rutter y sus colaboradores desarrollan una nueva vacuna frente al virus de la hepatitis B , al obtener el “gen responsable de la síntesis de la proteína *HBsAg*” (el principal inmunógeno viral con un solo *determinante tipo “a”*). Son capaces de clonar este gen en células de levadura (*Sacharomyces cerevisiae*) y con ello la producción industrial del antígeno *HBsAg* , el que purificado en 1986 es la “ base de la nueva *vacuna recombinante genética (VR)*” , también llamada de “segunda generación” (frente a la anterior de primera generación o plasmática) .

La vacuna de *segunda generación “recombinante genética” (VR)* , fue autorizada en Estados Unidos , en 1986 , tras los preceptivos Ensayos Clínicos.^(18,19,20,21,22)

Ello supone un extraordinario avance en la Medicina y en la Salud Pública mundial , tras la aprobación para su uso , y comercializarse inmediatamente después . Se inicia con ello una nueva historia , en el afrontar este importante y mundial problema de la hepatitis B.

En 1986 en España se empieza a utilizar la vacuna recombinante genética y con adyuvante de hidróxido de aluminio, orientada especialmente en los que se definen como personas incluidas en “grupos de riesgo” (prácticas de riesgo concretas) y no todavía como vacunación sistemática universal infantil. Se deja de utilizar la VDP definitivamente.

En Países de Media-Baja endemia (Norteamérica , Europa occidental y Australia) , con tasa de portadores de HBsAg <2% y con prevalencia de infección en población general entre 5-10% , la principal medida de prevención , fue en los últimos años de la década de los 80 , la Estrategia de vacunación de los “grupos con prácticas de riesgo”. Con la experiencia de aplicación de ella en tales Países durante 10 años , no se conseguía disminuir la Prevalencia en los Países que la aplicaron. Es por ello que la OMS en abril de 1991 , el CDC de USA en noviembre 1991⁽²³⁾ , y el Comité de Enfermedades Infecciosas de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) , en abril de 1992 , recomendaron respectivamente la Vacunación Universal de todos los RN y adolescentes como la medida más eficaz en la lucha contra la hepatitis B. ⁽²⁴⁾

En el año 1991 en EE.UU. y vista la poca eficacia del Programa de vacunación en sólo “los grupos de riesgo” , por su dificultad de captación para cobertura vacunal , se comenzó a utilizar la vacunación de forma “Sistemática y Universal en los recién nacidos”. Al tiempo se inicia la “detección analítica en embarazadas” del posible estado de portadoras del virus de la hepatitis B , implantándose la Inmunoprofilaxis Mixta en todos los RN de “madre portadora HBsAg” , para evitar que puedan estos lactantes quedar afectados por infección transmisión vertical/perinatal desde su madre. Es por ello que la OMS en abril de 1991 , el CDC de USA en noviembre de 1991, así lo especifica. ⁽²³⁾

En 1992 , en España (Ministerio de Sanidad) el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (SNS) , recomendó la implantación de la nueva vacuna más allá de sólo “grupos de riesgo” , para las personas “adolescentes”, y así paulatinamente , para este grupo de edad , todas las Comunidades Autónomas (CC.AA.) la van implementando entre 1992 y 1996.

En 1993 en Andalucía para “adolescentes” , se empieza a utilizar la vacuna recombinante genética , como aplicación Universal a esta edad y en el Calendario Vacunal , para conseguir eficaz prevención mediante vacuna en la población adulta joven de ambos sexos , pues era el grupo etario de 20-30 años , el de mayor Tasa de Incidencia como “enfermedad aguda” registrada.

En 1995 en Andalucía se amplía como tercera acción y así “para RN y lactantes” se empieza a utilizar la vacuna recombinante genética , como aplicación Universal , dentro del Calendario Vacunal infantil desde el nacimiento de los RN con pauta de aplicación

en los meses de vida 0-3-7 , que posteriormente (en enero 1996), pasa a la pauta 0-2-6, con especial atención a una concreta Estrategia . Se definió una “pauta especial de aplicación vacunal (0-1-6) para recién nacidos de madre portadora de HBsAg” , en evitación de recién nacidos que pudieran quedar con el *VHB* , a partir de su madre , como expresión de la transmisión maternal-hijo (vertical-perinatal).

Era en Andalucía una Estrategia novedosa (1995), en la que implicaba a los Hospitales con una participación activa respecto a la captación de la población de recién nacidos (RN) en el propio hospital , para aplicar tanto : a) la Inmunoterapia Mixta a los RN de las madres portadoras de HBsAg ; así como b) para aplicar independientemente sólo la dosis vacunal (0) , antes del alta al resto de los RN de madre no portadora tras análisis oportunos. Una coordinación interniveles asistenciales (Hospital – Atención Primaria) , tenía el objetivo de máxima cobertura a la población en su primer año de vida , “iniciándose ello en el Hospital donde el niño nacía” .

Esta actuación en el Hospital Materno Infantil (HMI) del SAS en Málaga , es la estudiada en esta Tesis , como evolución y resultados durante 20 años consecutivos (1995-2014).

En 1997 , se publican en Taiwan resultados sobre la gran eficacia de la vacuna Universal Infantil frente al VHB respecto a la reducción de incidencia y mortalidad , como país primero en adoptar tal Estrategia.⁽²⁵⁾

En 2014 en Estados Unidos (CDC) , se estima que al incorporar las diferentes Estrategias y Programas de prevención de la hepatitis B y entre los años 1994 y 2013 , se han prevenido unos 4 millones de casos de infección y 623.000 hospitalizaciones y caso 60.000 muertes.⁽²⁶⁾

La experiencia acumulada de Ensayos Clínicos y del uso de la vacuna a nivel mundial , tras las administraciones de más de mil millones de dosis vacunales frente al VHB , muestran que la vacuna tiene un excelente perfil de seguridad.

Una “Conferencia de Consenso sobre la Vacunación para Prevención de la Hepatitis B” auspiciada por las “Sociedades Científicas relacionadas con hepatitis B y vacunaciones en España” , tuvo lugar en Madrid el 14/julio/1993 y como implicadas en hepatitis , publicaron sus Conclusiones y Recomendaciones. Estas Sociedades Científicas fueron la Asociación Española para el Estudio del Hígado , Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) , Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria , Sociedad Española de Medicina Familiar-Comunitaria , y Sociedad Española de Pediatría (Sección Neonatología). También participó la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. (**Anexo 1**)⁽²⁷⁾

De especial interés consideramos la publicación por la Asociación Española de Pediatría (siendo Presidente Prof. Manuel Moya Benavent) de la primera edición del libro titulado *Manual de Vacunas en Pediatría* (1996) , elaborado por el Primer Comité Asesor de Vacunas (1994-1998) , que fue constituido siendo Presidente de la AEP , el Prof. José Peña Guitián (1994),y Secretario el Prof. Francisco Javier Ruza Tarrío (Acta nº2 de la Junta Directiva de la AEP del día 7 de mayo de 1994) . Fue nombrado Coordinador el Prof. Javier de Arístegui Fernández y con los componentes Miembros Pediatras : Corretger Rauet JM , García Martín F, Hernandez-Sampelayo Matos M^aT, Rodrigo Gonzalo de Liria C; y Miembros-Consultores : Calbo Torrecillas F (Microbiología), Fontán Casariego G (Inmunología) y Muñiz Saitua J (Epidemiología). En el citado Manual (en sus páginas concretas) por primera vez se recomienda el Calendario de Vacunación para todos los niños , con especial referencia a la hepatitis B y a la recomendación para los recién nacidos de madres HBsAg positiva (Inmunoprofilaxis Mixta Pasivo-Activa) .(Anexo 2) ⁽²⁸⁾

La importancia de la implantación de vacuna contra la hepatitis B como , es resaltada desde el Grupo Internacional de Inmunización anti-Hepatitis B , en el que Maynard especifica la importancia del enfermo por hepatitis B , en términos similares o mayores , al compararse con la poliomiелitis infantil antes de iniciar su Programa vacunal y respecto a mortalidad. Apoya la vacunación frente a VHB en masa (universal) de niños como parte del Programa Extendido de Inmunización de la OMS (Expanded Programme on Immunization-EPI), ⁽²⁹⁾ en 12 Países con Prevalencia de portadores de HBsAg superior a 2,5% en la población general. ⁽³⁰⁾ Desde la OMS también Ghendon llama la atención , ya que al no ser enfermedad con reservorio animal , sino sólo humano , “podría eliminarse” a nivel mundial la hepatitis B. ⁽³¹⁾

Las manifestaciones clínicas de hepatopatía severa en “niños que permanecen infectados” aún en fase no replicativa , podrían aparecer a lo largo de la adultez en forma de cirrosis , reactivación de la replicación viral , sobreinfección por VHD (virus hepatitis delta) , o hepatocarcinoma , y además ha de valorarse el riesgo derivado , al ser posible fuente de transmisión viral. Además se confirma que la afección crónica registra un comportamiento imprevisible en la evolución natural .^(32,33) Debemos destacar que proteger con vacunación frente a hepatitis B , es proteger con vacunas víricas frente a infección y hepatocarcinoma , y además frente a otro virus diferente pero asociado a VHB como es el virus de la hepatitis delta VHB (otra enfermedad infecciosa viral).

En ocasiones debe valorarse que en un vacunado protegido , pudiera en el tiempo producirse infección natural pero sin enfermedad. Se han descrito series en las que hasta un 4% de los vacunados, ha respondido en la historia natural de la infección , con positivización de anti-HBc (sin correlacionarse este fenómeno con manifestaciones clínicas ni analíticas de cuadro clínico sintomático) , lo que indica que hubo “contacto natural con VHB” , y “protección eficaz” en la persona antes vacunada.

En ocasiones surgen preguntas sobre respuesta vacunal en RN nacidos de madre portadora , al utilizar en ellos vacuna e IGHB. La Eficacia Vacunal (EV) no se ve alterada porque se administran a los RN de madre portadora positiva , “simultáneamente vacuna con IGHB”, al estar en ellos indicada una Inmunoterapia Mixta. ⁽³⁴⁾

Los niños tienen una “respuesta celular menos activa” (menos linfocitos citolíticos naturales) que los adultos , y por lo tanto suelen presentar una ausencia de síntomas y se corresponde con la “incapacidad de eliminar la infección , lo que daría lugar a una infección persistente que puede generar un proceso hepático crónico”.

Para RN prematuros o RN de bajo peso al nacer , comentamos sobre criterios a seguir el que :

.- a) En los RN con peso “mayor 2.000 gramos” de “madre no portadora (negativo)” , puede aplicarse la pauta 0,2,6 meses de edad. También puede aplicarse la pauta 2,4 y 6 meses. No hay que efectuar en ellos control postvacunal tras primovacunación completa.

.- b) En los RN con peso “menor de 2.000 gramos” de “madre no portadora (negativo)” , es recomendable retrasar el inicio de la vacunación hasta su alta en el HMI o hasta alrededor de 1-2 meses de edad (para asegurar una mejor inmunorespuesta) y su vacunación se integrará en el Calendario Vacunal habitual del lactante (pauta 2-4-6). En ellos tampoco es preciso realizar control serológico postvacunal.

.- c) Para los RN de “madre portadora positivo” y “cualquiera que sea el peso al nacer del RN” , la primera dosis de vacuna se aplicará antes del segundo día de vida , y además se aplicará IGHB en las primeras 12 horas de vida ; se tendrá en cuenta que debe actuarse de forma diferenciada en dos grupos que señalamos.

c.1 Grupo de “RN con peso >2.000 gramos al nacer , debe completarse la pauta de primovacunación que es de tres dosis (0,1,6 m)” ; y

c.2 Grupo de “RN con peso <2.000 gramos al nacer , en los que se tendrá en cuenta que además de la primera dosis iniciada en el Hospital , se debe aplicar como primovacunación completa , pauta no con tres dosis sino con cuatro dosis (con sus intervalos 0,1,2,6m correspondientes”).

En estos lactantes del Grupo c) , debe realizarse “siempre el control serológico postvacunal” después de noveno mes de vida , para valorar negativización de HBsAg y positivización de antiHBs. ^(35,36,37,38)

1.3 Acerca del Virus de la hepatitis B

El virus de la Hepatitis B (*VHB*) es un virus DNA que pertenece al Género *Orthohepadnavirus*, dentro de la Familia *Hepadnaviridae*. Es el único de esta Familia capaz de infectar a los Humanos. ⁽³⁹⁾

El ser humano es huésped natural. También han sido descritos virus de la hepatitis con homología de secuencia y organización genómica similares, pero no patógenos humanos. Así es en los virus de la marmota americana (*VHM*), del pato (*VHBP*), y de la ardilla del suelo, pero los tres no son patógenos para el ser humano, ⁽⁴⁰⁾ y tienen divergencias notables respecto al *VHB* humano. El *VHB* humano (con HBsAg) ha sido encontrado en chimpancé, gibones, orangután y mono verde africano. No hay modelo animal ni cultivo celular descrito hasta la fecha para el *VHB* humano.

Otro Género sin patogenicidad para el ser humano, es el descrito en las aves como *Avihepadnavirus* que incluye los que infectan a pato, gallina y garza. ^(41,42,43)

El *VHB* presenta virión con envoltura conteniendo DNA circular bicatenario (una cadena completa, otra incompleta), que se replica por RNA intermediario circular. Codifica y lleva transcriptasa inversa y además codifica varias proteínas que comparten secuencias genéticas, pero con distintos codones de inicio AUG (adenina, uracilo, guanina) que son HBsAg (L,M,S) y HBeAg / HBcAg. Presenta especial tropismo por el hígado, al unirse HBsAg a albúmina sérica humana polimerizada y otras proteínas séricas que facilitan la unión a receptores superficiales del hepatocito, facilitando la captación posterior del virus y su entrada. Las células infectadas por *VHB*, producen y segregan grandes cantidades de partículas HBsAg, pudiendo el genoma *VHB* integrarse en el cromosoma de la célula hospedadora. En el suero de la gestante infectada, se liberan partículas que contienen HBsAg, superando en número a los viriones, y son esféricas o filamentosas y muy inmunógenas. Las glucoproteínas de **HBsAg**, contienen *determinante específico de grupo* (llamado **a**), y *determinante específico de tipo* (llamados **d** o **y**; **w** o **r**). Su combinación con tres letras definen los **8 Subtipos de VHB**, pero al tener todos en común el determinante “a” hace que frente a este antígeno (natural o el contenido en la vacuna), generen respuesta específica y eficaz en forma de anticuerpo específico neutralizante protector llamado **antiHBs**.

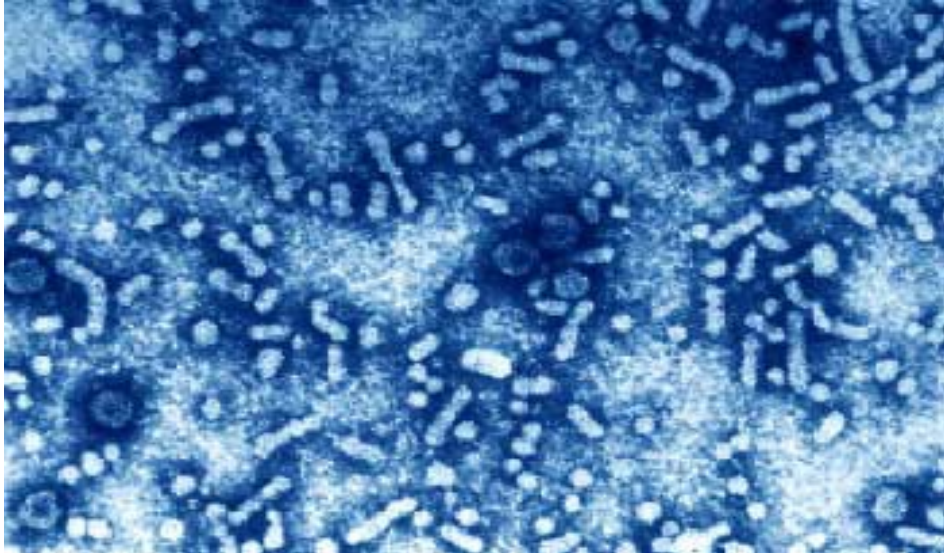
El *VHB* parcialmente purificado presenta 3 tipos de partículas que se pueden ver a través de microscopía electrónica: ⁽⁴⁴⁾

- El virión del *VHB* o “partícula de Dane” (en honor al nombre de su descubridor), tiene forma de “esfera” de unos 42 nanómetros de diámetro, y representa al virión infeccioso intacto y completo.
- “Esferas” de 20 nanómetros que aparecen en exceso, respecto a los viriones en el suero de infectados.
- “Filamentos” de un diámetro de 20 nanómetros y longitud variable.

Estos dos últimos grupos de partículas virales, se producen en enormes cantidades durante la infección, pierden el “core” y están compuestos casi exclusivamente por

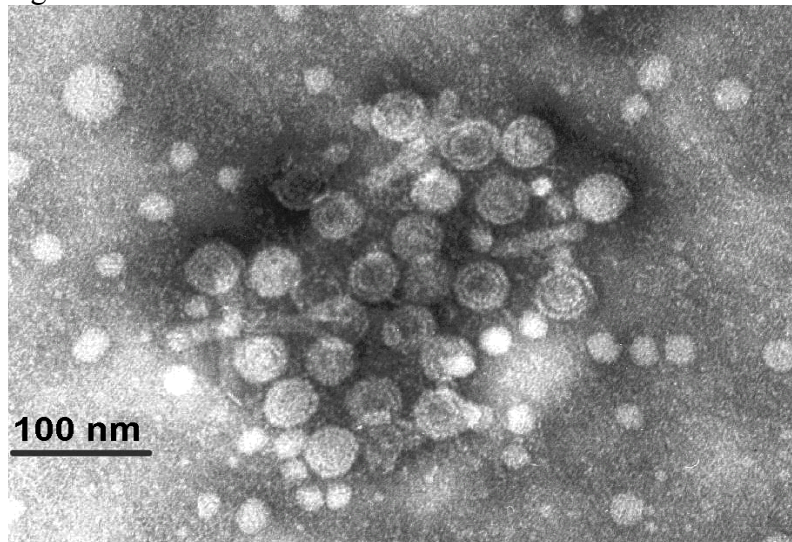
HBsAg y lípidos del huésped. Las “filamentosas”, además contienen proteínas *pre-S1* y *pre-S2* (Figuras 2, 3, 4, 5).

Figura 2 . VHB. Esferas y filamentos *VHB*



Fuente : ⁽⁴⁵⁾

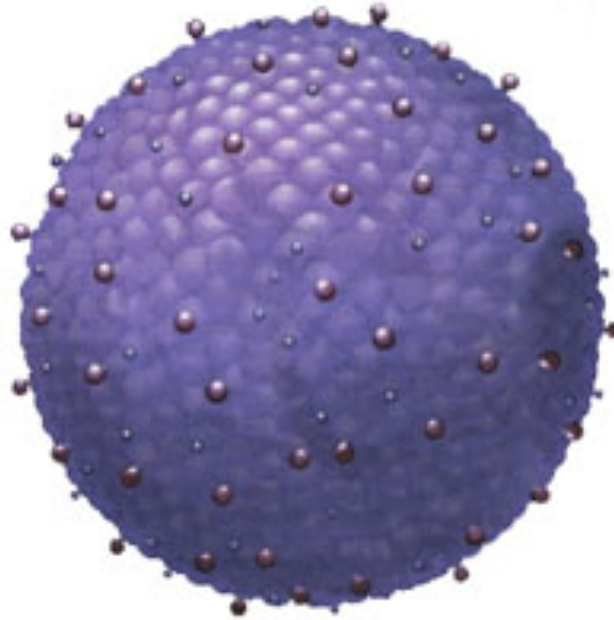
Figura 3 . Virión / Partícula de Dane . *VHB*



Fuente : ⁽⁴⁶⁾

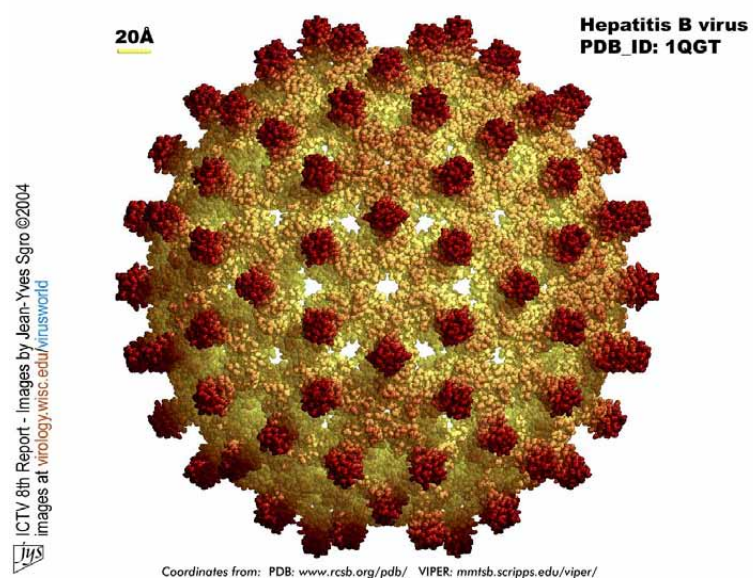
El virión o partícula de Dane , tiene forma de esfera de unos 42 nanómetros de diámetro (Figuras 4 , 5).

Figura 4. Virión *VHB*



Fuente : (47)

Figura.5. Virión *VHB*



Fuente : (48)

El *VHB* está formado por tres estructuras que recordamos (Figuras 6,7 y 8) :

1. Una “**envoltura**” que es cubierta lipoproteica que tiene tres presentaciones (polipéptidos del **HBsAg** con glucosilación variable), de superficie:

. 1.1- La “*proteína S*” (Small) de menor tamaño que las otras dos (aunque cuantitativamente mayoritaria) . Sólo está codificada por el gen *S*. Es la proteína *S* ó p-24 ; gp-27 (de 24-27 kDa) ó HBsAg y la más abundante en la sangre de los infectados.

. 1.2- La “*proteína M*” (Medium) es la p-30 ; gp-36 (de 33-36 kDa) . Está codificada por los codones del gen *S* y del *pre-S2*.

. 1.3- La “*proteína L*” (Large) , es la p-39 ; gp-42 (de 39-42 kDa). Está codificada por los codones del gen *S* y del *pre-S2* y *pre-S1*. Contiene el “dominio del reconocimiento del receptor”, que son los sitios para la unión , a la estructura celular humana del hepatocito.

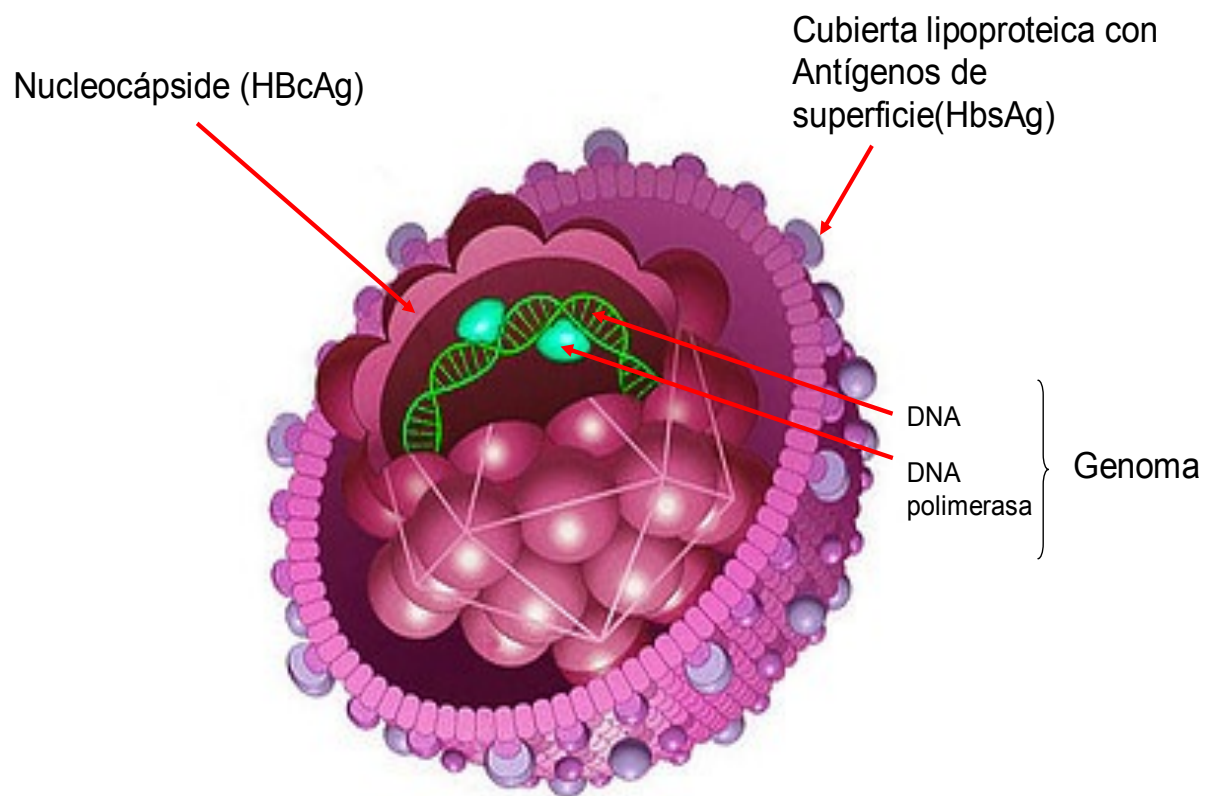
Las proteínas *S* (pequeña) y *M* (intermedia), integran conjuntamente las partículas subvirales de 22 nm , que quedan constituidas por el polipéptido *S* en gran cantidad y en menor cuantía por el polipéptido *M*.

Integran el virión , de 42 nanómetros o partícula Dane , la estructura de la “nucleocápside” junto con “la proteína *L* , y presencia de las *S* y *M*” (las tres formas de HBsAg en su composición). Es por ello que sólo la partícula Dane de 42 nm , tiene capacidad de unión al hepatocito. Pequeñas cantidades de las proteínas pre-S1 y pre-S2 son expresadas.

2. La “**nucleocápside**” es icosaédrica y está constituida externamente por proteína que es el antígeno de la cápside o **HBcAg** (no soluble y que no es segregado por las células infectadas) y por el **HBsAg** que como antígeno soluble es segregado y se acumularía en el suero. Dentro de esta nucleocápside se encuentra el Genoma y una enzima DNA-polimerasa codificada por él .

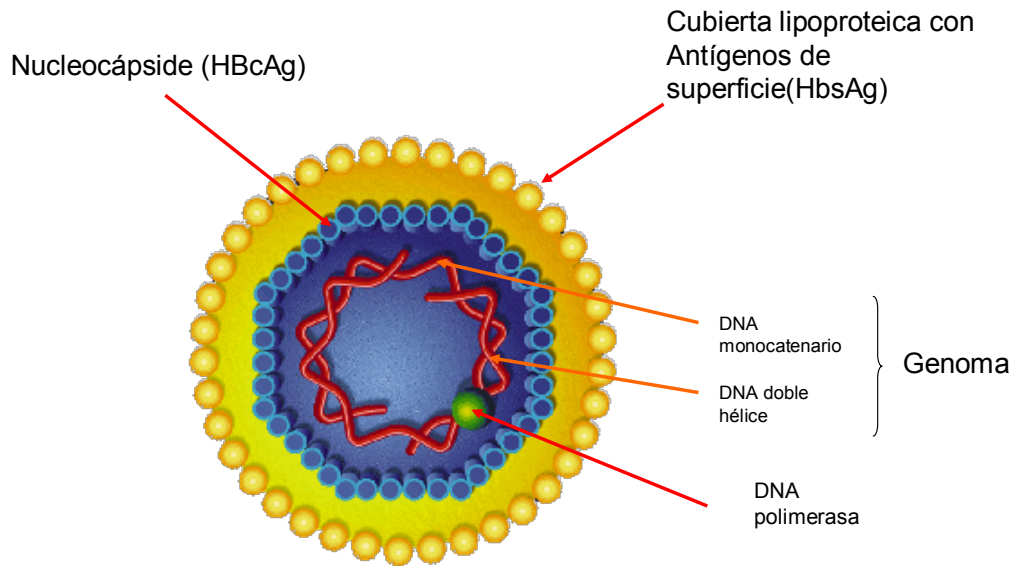
3. El “**genoma**” dirige muchas actividades enzimáticas , incluyendo la transcriptasa inversa . El genoma del *VHB* está formado por una molécula de **ADN circular de doble hélice, una completa y otra parcialmente incompleta**. Tiene una *cadena larga L(-)* de aproximadamente tan sólo 3.200 bases y una *cadena corta S(+)* de longitud variable , que puede suponer la mitad de longitud que la *L*. Ambas cadenas se solapan en los extremos 5' manteniendo la forma circular del genoma.

Figura 6. Virus *VHB* . Corte sagital



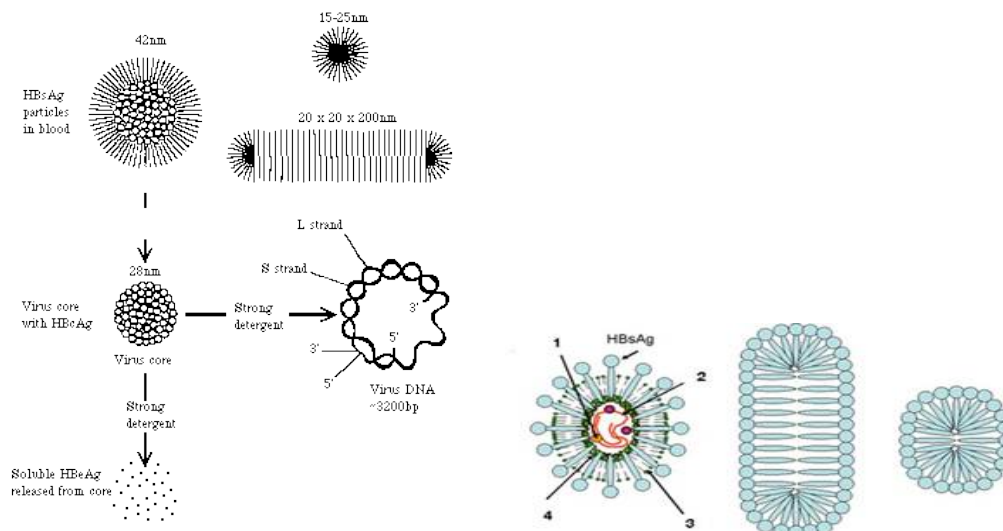
Fuente : ⁽⁴⁾

Fig.7 . Virus *VHB*. Componentes



Fuente : (50)

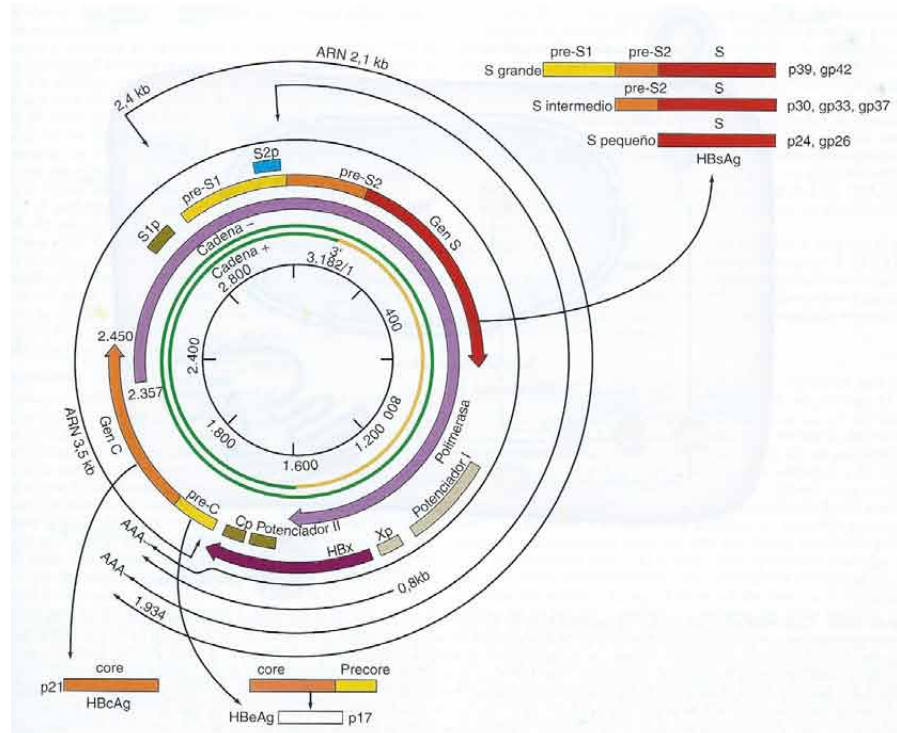
Figura 8: Virus *VHB*. Sus antígenos y componente nuclear



Fuente : (51)

La cadena L(-) posee cuatro “regiones abiertas de transcripción” (*Open Reading Frames*, *ORF*) que representan genes potenciales. Así, gracias a los pequeños solapamientos que existen entre los distintos *ORF*, esta molécula de DNA, puede codificar varias proteínas. Se representan en la fig. 9 con cuatro colores distintos. La zona de genoma que codifica a *pre-S1*, *pre-S2* y al gen *S*, se solapa con la región *P*, que a su vez solapa parcialmente a las Regiones *X* y al gen *C*. Figura 9⁽⁵²⁾

Figura 9: Virus *VHB*. Genoma. Su organización. Síntesis de HBsAg y HBeAg



Fuente : (52)

Así definimos en el genoma del *VHB*, las siguientes CUATRO regiones principales, que codifican las proteínas correspondientes. (42,43,44)

1.- *Región env o de superficie o Región S (gen S)*: Región que va a codificar la “envoltura” del virus. Se subdivide en:

- Región *S*, propiamente dicha. Cuando la transcripción se inicia en la Región *S* se codifica el antígeno **HBsAg**, (anteriormente conocido como antígeno Australia *Au*, hoy no utilizado con ese nombre), con peso molecular de 25.300 y con 226 aminoácidos. El HBsAg, en esta región sintetizado, es la proteína principal, por ser la que en más concentración se encuentra en la partícula viral, y no por el tamaño, ya que de hecho es la proteína más “pequeña” (Small, proteína *S*).

- Región *pre-S2* . Cuando la transcripción se inicia en esta región , se sintetiza la proteína “*mediana*” , que se ha denominado como , de los receptores de la albúmina humana polimerizada (Medium , *proteína M*).
- Región *pre-S1*. Cuando la transcripción comienza en esta región , se sintetiza la proteína “*grande*” , que es la encargada de la entrada del virus a los hepatocitos , y contiene el dominio “de reconocimiento del receptor” , ubicado en hepatocito y linfocito. (Large , *proteína L*).

Cuando esta región *S* , sintetiza en exceso superficie viral , aisladamente , como ocurre en la “infección aguda” o en etapas de “gran replicación viral” , se pueden encontrar multitud de “partículas virales” (no virión completo) de las que antes hablábamos en forma de “esfera” (22nm) o “alargadas” (22nm x 100-700nm), compuestas sólo por proteínas de cubierta, sin el resto de componentes del virus.

El HBsAg “esférico” , consiste esencialmente en la forma *S* con algo de *M*.

El HBsAg “filamentoso” , tiene formas *S* y pequeñas cantidades de *M* y algo de *L* , así como otras proteínas y lípidos.

Respecto a la estructura secundaria del antígeno S del virus de la hepatitis B (HBsAg) , en su envoltura lipídica , tiene especial punto de atención la zona que expresa el antígeno , “colocada en la parte externa del virus” y que habitualmente está entre los aminoácidos en posición 111 y 156 (Figura 10), por su posible situación de mutaciones en sus aminoácidos .⁽⁵³⁾

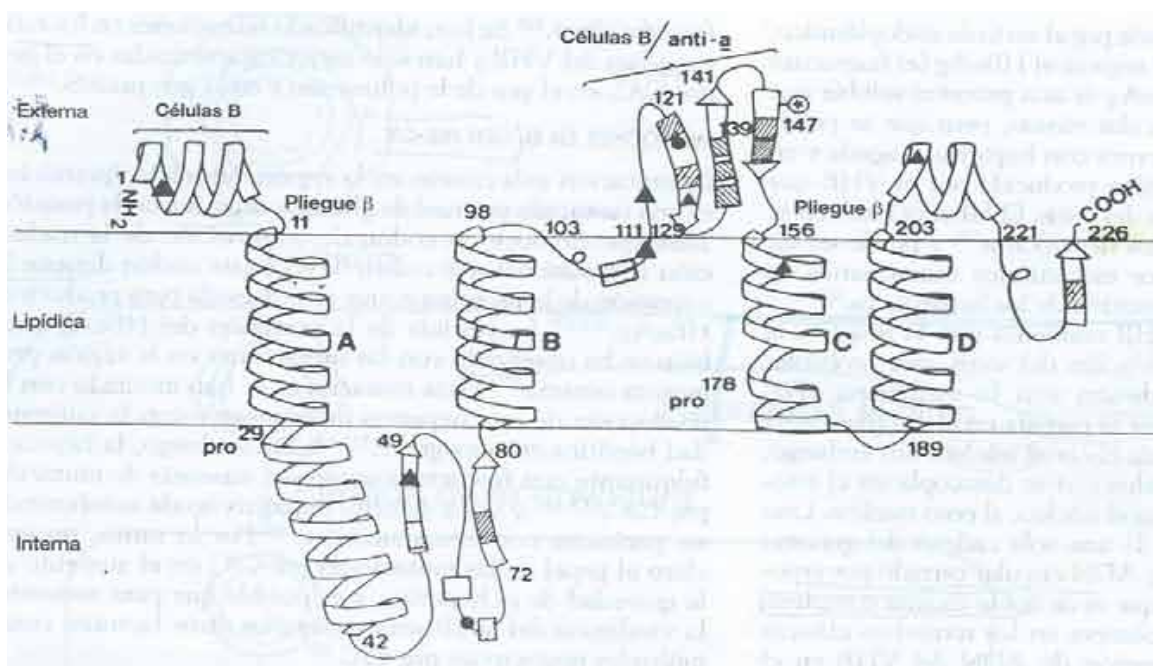
2.- Región *C* (cápside) : El **gen C** codifica la síntesis de las proteínas de la nucleocápside. Este gen tiene dos codones de iniciación , uno en la región *pre-core* y otro en la región *core*:

- Si la transcripción “se inicia en la región *pre-core*” , se sintetiza “proteína **HBeAg**” , que puede estar en suero de pacientes infectados y que es un “indicador cualitativo de replicación viral”. Se encuentra en la región luminal del retículo endoplasmático y es de 15.000 daltons. Puede pasar por ello a la sangre.
- Si la transcripción “se inicia en la región *core*” , se sintetiza “proteína **HBcAg**” , que no se puede encontrar aislada en el suero de los pacientes , y está sólo formando parte de la partícula viral completa. Aislada , se puede encontrar en el hepatocito a nivel de su núcleo (biopsia). Es de 22.000 daltons y no pasa a la sangre de forma libre (y por ello en sangre no se estudia analíticamente).

3.- Región *P* : es la región más larga de todas. El **gen P** , codifica la síntesis de “**DNA- polimerasa**” que es la encargada de la replicación y reparación del DNA viral. Es una proteína de 832 aminoácidos. Es la región más larga de todas , solapa a la región *pre-S1*, *pre-S2* ,*S* y parcialmente a las regiones *C* y *X*.

4.- Región X : El gen X codifica la síntesis de la “proteína X” (HBxAg) . Es un antígeno capaz de transactivar la transcripción de genes virales y celulares. Puede así aumentar la propia replicación del virus *VHB* o de virus extraños como el *VIH*. Además puede transactivar el gen del Interferón gamma humano , o los genes de los HLA de clase I. Ha sido relacionado con el desarrollo de “carcinoma hepatocelular” en pacientes con infección crónica por *VHB* , al encontrarse anticuerpos frente a este Ag , en suero de estos pacientes. No se maneja como marcador en Laboratorios Clínicos.

Fig. 10. Virus *VHB*. Estructura secundaria HBsAg en la envoltura lipídica , expresando en el exterior , los aminoácidos 111-156 del antígeno S (de interés como “mutaciones de escape”)



Fuente : (53)

1.4 Portador crónico VHB

1.4.1 Sobre el concepto de portador crónico VHB

Hemos de referirnos a lo que hoy son considerados como dos grupos de “Portadores crónicos del Virus de la Hepatitis B”.

Todos los pacientes denominados como “Portador crónico del Virus de la Hepatitis B” son contagiosos y tienen posibilidad de ser fuentes de infección. Hay que diferenciar si el paciente presenta “clínica” , o es “sin manifestaciones” , siendo muy importante este segundo caso por el frecuente desconocimiento que sobre ello tiene el propio interesado (asintomático) , hasta el diagnóstico por análisis de Laboratorio, ya que ello tiene

especial interés en la transmisión de esta infección y singularmente en la posible transmisión madre-hijo.

Bajo el término “ portador crónico del virus de la Hepatitis B” (*hepatitis virus chronic carrier*), deben clasificarse dos grupos de paciente que deben diferenciarse y que se reseñan como:

1. *Infección crónica por VHB* : Se define así , al paciente portador crónico de HBsAg con o sin viremia . En función de ello , si es detectable la viremia , se denomina “infección productiva” , y si no es detectable , como “no productiva”.
2. *Hepatitis crónica por VHB* : se definirá así , sólo al que diagnosticado previamente de infección crónica VHB , es además “paciente que presenta alteración histológica en biopsia hepática”.

En ambos grupos , el virus (demostrado analíticamente) ha establecido “ una infección persistente” en su organismo , con HBsAg positivo en suero y con persistencia > 6 meses , desde la primera determinación. Ambos grupos están integrados por personas que denominamos “ portador crónico del virus de la Hepatitis B” (*hepatitis virus chronic carrier*) , esto es , sufre una “infección crónica por VHB”.

Pero “si además se añaden manifestaciones clínicas de hepatopatía” , debe efectuarse estudio clínico - analítico y de biopsia hepática para estudio anatomopatológico , y valorar la situación clínico- diagnóstica sobre su hepatitis.

Si se diagnostican lesiones características de hepatitis crónica , teniendo analítica confirmada (como en el primer grupo de “infección crónica”) , es clasificado ya no sólo como “infección crónica” , sino que pasa a ser definido como paciente con “hepatitis crónica por VHB” , y también es contagioso , pudiendo ser fuente de transmisión. Se confirma como “hepatitis crónica VHB”.⁽⁵⁴⁾

La expresión del genoma de VHB , está sujeta al control de dos promotores diferentes . Uno dirige la expresión de “todos sus genes” , y otro dirige “sólo la expresión limitada de la región del *gen S*” , que lleva a la síntesis de proteína viral de superficie , que luego se glucosila como glucoproteína (HBsAg).

Tras una “infección aguda” se pueden presentar evolutivamente dos situaciones , dependiendo del aclaramiento-negativización del HBeAg y de la seroconversión con aparición de antiHBe . Dos situaciones diferentes que serían dependientes , de cómo se regula la expresión del genoma viral.

- En la primera situación hay “expresión completa” , viremia persistente , siendo HBsAg positivo y DNA positivo en suero”. Ante clínica presente , hay que hacer biopsia , pues puede tratarse de clínica por lesiones hepáticas de una “hepatitis crónica por VHB” y por lo general está asociada a la presencia de emergencia y selección de “mutantes defectivos” en la síntesis de HBeAg (“ mutantes *pre-Core* defectivos”) , hay clínica y corresponde a “hepatitis crónica por VHB”.

- En la segunda situación hay "expresión limitada", aclaramiento de la viremia , siendo "HBsAg positivo y DNA negativo en suero" , no hay clínica. Se clasifica al paciente como "portador sano de HBsAg" , ya que albergan la infección persistente y sufre "infección crónica por VHB" y "no productiva" , pero no expresa enfermedad hepática (no hay hepatitis crónica). No es necesaria ante la ausencia de datos clínicos la práctica de biopsia hepática.⁽⁵⁵⁾ Es esta última situación en la que se encuentran la mayoría de las gestantes con hallazgo positivo para HBsAg en nuestro medio y en el momento del parto.

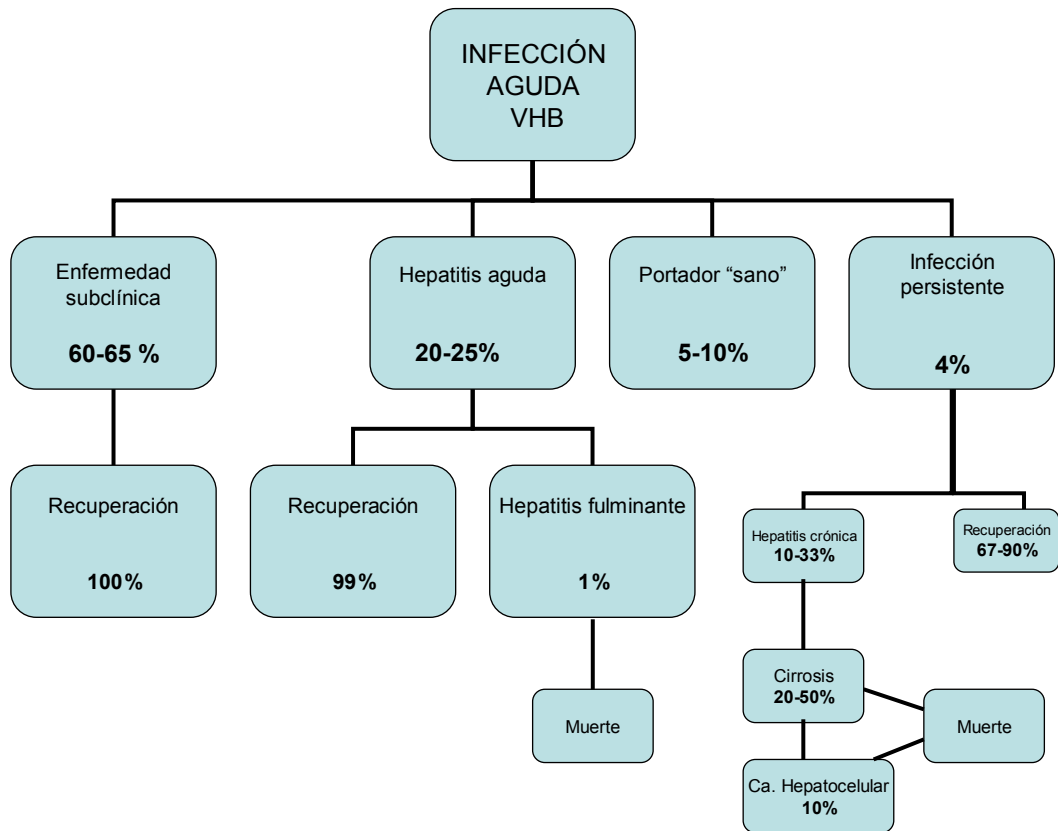
Generalmente la gestante infectada en nuestro medio con riesgo de transmisión vertical-perinatal a su hijo, pertenece como "portadora crónica de VHB" al grupo de *Infección crónica por VHB*. Esto es lo habitual , y es lo excepcional que fuera portadora crónica de VHB como consecuencia de padecer *Hepatitis crónica por VHB*. Actualmente , en gestantes que presentan Hepatitis crónica VHB , hay que valorar de forma añadida , la posible situación de coinfección VIH o VHC , o por otro lado inmunocompromiso , o situación de riesgo social con prácticas de riesgo (vg. UDVP).

1.4.2 Evolución clínica infección por VHB

Debemos describir que la American Association of Liver Study (AALS) - USA , define como portadora asintomática si se tiene: a) HBsAg positivo más de 6 meses ; b) HBeAg negativo y antiHBe positivo ; c) DNA-VHB menos de 100.000 copias / mL ; y d) valores normales de transaminasas de forma persistente. En su caso como criterio opcional e) biopsia hepática con nula o mínima actividad necroinflamatoria (Knodell <4). También se considera a la persona , con los criterios a) , b) , y c) , pero que muestra actividad viral elevada con HBeAg positivo (doble antigenemia).

La evolución una vez se ha producido la infección por el VHB , puede ser variable , como más adelante detallaremos , en función de muchos factores como pueden ser la edad , estado inmunitario (especialmente inmunosupresión iatrogénica) , doble antigenemia , coinfecciones , atención asistencial , nivel socioeconómico y otros factores . Puede ir la evolución tras la infección asintomática o tras la hepatitis aguda , desde la "curación" , al estado de "portador por infección crónica"(productiva o no productiva) , o al de "portador con enfermedad hepatitis crónica" , o "cirrosis" , o "enfermedad neoplásica" , o hasta la muerte por VHB. Las frecuencias de evolución en los diferentes casos , tomando como referencia los casos estudiados en EEUU (que son similares en su evolución de enfermedad , a lo que acontece en nuestro medio) , se describen para tales frecuencias en el siguiente algoritmo que recogemos (Figura 11).

Figura 11: Evoluciones clínicas por *VHB* tras infección aguda.



Fuente : ⁽⁵⁶⁾

Así está descrita la “evolución natural” de la infección-enfermedad , con esas frecuencias teóricas de situaciones evolutivas diagnósticas desde la infección. Hoy en día , con el desarrollo de la medicina , hepatología , laboratorios , microbiología , anatomía patológica ... , con los nuevos fármacos y los transplantes hepáticos , se ha conseguido detener y/o modificar esta evolución de la enfermedad en muchos de los pacientes , con unos pronósticos y frecuencias , muy ligadas a los avances en los tratamientos con nuevos antivirales. Es por ello que siendo la infección que se contrajese en los primeros días y años de la infancia , la que proporcionalmente más evoluciona a sus formas de “infección persistente” , requiere especial atención en sus Estrategias de Prevención , siendo de éstas , la más plausible la Vacunación Universal Sistémica con primovacunación completa en el primer año de vida ; y especialmente además , el tratamiento con Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa en todos los “RN de madre portadora (HBsAg positivo)” desde el día de su nacimiento y tratados en el mismo Hospital antes de su Alta como inicio. En RN de “madre no portadora con certeza” , el que se inicie su Calendario Vacunal frente a VHB en el mes 0 , o en el mes 2 de vida , dependerá de las decisiones recogidas en el Plan de Vacunaciones de la Infancia que dirige cada concreta CC.AA. en España por ser “competencias

transferidas” en materia sanitaria. Pero en ambos casos , el objetivo es la cobertura completa de primovacunación en el primer año de vida de todo lactante y con la información precisa a cada madre , padre o tutor , sobre el cronograma ampliado de todas las vacunaciones a aplicar al nuevo hijo, en su edad de lactante e infancia.

1.5 Métodos de Laboratorio. La importancia de los test alta Sensibilidad para el cribado HBsAg.

Llama la atención y puede generar dudas interpretativas que debemos clarificar , la Reactividad para HBsAg positiva con antiHBc negativo. Ello puede responder a “reacciones inespecíficas” en pruebas del Laboratorio , o a la “contaminación de la muestra” , pero puede reflejar “otras situaciones” con mayor o menor trascendencia clínica. España tiene publicada frecuencias de este patrón analítico serológico , entre 0.05 y 1.3% , para portadores (no exclusivamente gestantes).⁽⁵⁷⁾ Es por ello que deseamos incidir en la importancia de disponer en los Laboratorios Hospitalarios de tests diagnósticos con alta Sensibilidad y Especificidad.

En España se ha comunicado en embarazadas sanas , frecuencia de este patrón atípico de reactividad , en 1.3% sobre 1879 gestantes.⁽⁵⁸⁾

Si además de patrón serológico “HBsAg positiva con antiHBc negativo” confirmado , tiene HBeAg positivo y DNA viral positivo circulante , es ello expresión de una “Inmunotolerancia extrema frente al virus” , que no es rara en quienes la contrajeron por vía vertical. Suele ser RN de madre portadora , pero no tratado al nacimiento⁽⁵⁹⁾ , o en quien tiene inmunodepresión por coinfección VIH positivo⁽⁶⁰⁾ , o a otras causas.^(61,62)

En paciente con HBsAg positivo y antiHBc Total negativo , hay que efectuar en éste caso un “Ensayo de Neutralización” con anticuerpos policlonales y/o monoclonales específicos frente al antígeno , para “confirmar la positividad” de HBsAg .

En caso confirmatorio positivo (Ensayo de Neutralización positivo) , nos indica presencia real de HBsAg en la muestra . Al tiempo , en “caso confirmado positivo” , debe investigarse la presencia de antiHBc Total , IgM antiHBc , HBeAg ; y genoma viral (Laboratorio Nacional de Referencia).

España , tiene datos publicados para 96 pacientes estudiados en el Centro Nacional de Microbiología (CNM-Majadahonda) con sueros enviados desde diferentes Laboratorios hospitalarios de España. Para este “atípico patrón serológico” (HBsAg positivo y antiHBc Total negativo) , estos fueron los resultados :

- a) en el 72.9% fue “falso positivo” , al haber podido excluir la presencia de HBsAg (Ensayo de Neutralización negativo) y por lo tanto se consideró “reacción inespecífica” en la muestra con origen en Laboratorios Hospitalarios. Como vemos

- es un alto porcentaje de “falsos positivos” de los Hospitales y que como tal fueron definidos en el CNM. Hubo falta de Especificidad del Test Hospitalario empleado.
- b) En el 2.1% , sí se pudo detectar antiHBc Total positivo y además el “Ensayo de Neutralización” fue positivo para HBsAg. Quedó confirmado el patrón de portador con *core*.
 - c) En el 25.0% también se pudo confirmar HBsAg con “Ensayo de Neutralización” positivo. Como vemos , **sólo en el 25%** de las Muestras de los Laboratorios de origen hospitalario , **se pudo confirmar** la existencia de tan “inusual patrón de reactividad HBsAg positivo con antiHBc Total negativo” y en base a que el “Ensayo de Neutralización” registraba Reactividad positiva para el HBsAg como confirmatorio (patrón de portador pero con patrón inusual).

Puede ser esta Reactividad positiva debida a circunstancias “inusuales”. Y así se encontraron los significados de tal patrón , tras efectuar estudios de seguimiento serológico y contrastar sus historias clínicas (sólo fue posible en el 50%) de las muestras referidas. Los significados fueron:

- En el 8.33 % por “fase precoz de período ventana en infección aguda VHB presintomática”, que tuvo posterior seroconversión a IgM-HBc y antiHBc Total positiva; en el 4.16% por “fase de infección crónica en ausencia de respuesta inmunitaria humoral” en paciente sin déficit inmunitario conocido , interpretado como Inmunotolerancia extrema a la infección crónica ; en el 4.16% “contaminación de la muestra” (con un suero de portador) ; en el 33.3% por fenómeno conocido como “infección por VHB de tipo 2” (VHB-2) , ¿delecciones en la Región X-ORF? , sin trascendencia clínica ⁽⁶³⁾ ; en el 0.0% “antigenemia transitoria que puede presentarse hasta el día 21 postvacunal” en recién nacidos sanos. ^(64,65)

- En el 50% restante , como no hubo muestras de seguimiento posteriores , no pudo llegarse a conclusión definitiva , ante tal patrón serológico tan inusual.

En resumen , es de destacar que respecto de la positividad de HBsAg (portador) con tal “inusual patrón serológico de HBsAg positivo y antiHBc negativo” , encontrado en los Laboratorios Hospitalarios , el 72,9% eran “falsos positivos” tras practicar en el CNM-Majadahonda los “test de confirmación” . Este inusual patrón , por el contrario , sí fue “verdadero positivo” en las muestras enviadas desde diferentes Laboratorios Hospitalarios en tan sólo el 25% y en otro 2,1 %.

El valor pues de 27,1% fue así confirmado y permite definir a un suero como de portador HBsAg y con negatividad antiHBc. En el otro 72,9% fueron resultados de falsos positivos portadores en el test de los hospitales analizados , “cuando se obtenía tan inusual patrón serológico”.

Cabe afirmar en relación con embarazo de madre portadora , respecto a su Recién Nacido luego lactante , que “viremia elevada en ausencia de antiHBc tras muestra de seguimiento en el lactante en la que se mantiene igual patrón”(HBsAg positivo , HBeAg positivo , PCR-DNA VHB positivo y antiHBc negativo) , debe hacer pensar en

una infección adquirida por vía vertical y diagnosticado de “con inmunotolerancia extrema”, siempre que no haya otros datos que justifiquen una inmunodepresión profunda en la paciente.

1.6 Epidemiología general

1.6.1 Situación mundial

En el Mundo (hoy 2015 somos 7.000 millones de habitantes), la infección por el *VHB* es una de las infecciones más frecuentes. Se estima que una tercera parte de la población mundial ha sido infectada por el virus de la hepatitis B y que en ella un 5% se ha hecho crónica la infección. Así en 1995 , año de inicio de la Estrategia Vacunal contra la hepatitis B en Andalucía en la edad infantil , alrededor de 350-400 millones de personas en el mundo , se estimaban “infectadas” por el *VHB* y más de medio millón de muertes se registraban mundialmente al año , por causa de este virus. Si bien es cierto , que en adulto sano inmunocompetente que se contagia del virus de la hepatitis B , la probabilidad de curarse espontáneamente es de un 95% aproximadamente , ello refleja en los infectados , que sólo un 5% evolucionaba a enfermedad crónica.

En el Mundo , para los años de inicio de nuestro Estudio (1995) , según la OMS las muertes por hepatitis B aguda , cirrosis o hepatocarcinoma en el mundo , globalmente se estimaban en 500.000-1.000.000 de casos cada año , ésto agrupa y suponía la décima (10ª) causa de muerte. Existen diferencias notables geográficas , asociadas a los niveles socioeconómicos. Así en países de Alta Prevalencia de HB como lo eran Asia y África , estas rúbricas suponían una de las tres primeras causas de muerte. ⁽⁶⁶⁾

Para 2015 la OMS estima en todo el mundo 240 millones de personas que sufren enfermedad en forma crónica por VHB y causa aproximadamente 780.000 muertes al año mundialmente.

Importante destacar , en relación a lo que en esta Tesis nos ocupa es, que en niños , el sistema inmunitario es inmaduro aún, y esta posibilidad de curación espontánea es mucho menor , lo que supone un riesgo mucho más elevado de que la infección por el virus contraída en los primeros años de la edad infantil , se traduzca en hepatitis crónica , incluso hasta en un muy alto porcentaje de los casos.

El mayor número de casos de hepatitis crónica por *VHB* se da en África subsahariana y en Asia , lugares donde la mayoría de los contagios han sido por vía transmisión vertical y perinatal madre-hijo. De ahí la importancia y la necesidad de llevar a cabo “Programas de Prevención, incluyendo la vacunación universal frente a este virus en la población infantil”, independientemente de la cobertura en “otros grupos de riesgo”. ^(66,67)

Debe señalarse que de forma parecida en los Estados Unidos dentro de los objetivos que fijan a alcanzar antes del final del decenio (2010-2020) en el Programa *Healthy*

People 2020, se fija como objetivo (targets) , el que la primera dosis de vacuna Hepatitis B debe ser aplicada antes del Alta tras el nacimiento (0-3 días) , y con cobertura para ser alcanzada en tal año 2020 del 85%. ⁽⁶⁸⁾

La Atención muy especial a prestar a todos los RN de madres portadoras HBsAg , parte de que toda gestante debe ser sometida a cribado específico . Hoy en día , 2015 (y no 1995) , conforme al estado actual del conocimiento médico y Carteras de Servicio del SNS en España , a ellas (gestantes positivas) NO podemos negativizarlas de su estado de sólo portadora crónica VHB (sin patología clínica hepática) . Es enorme la satisfacción que (al tiempo que preocupación) expresan las portadoras tras su parto , cuando se les explica que la Medicina hoy , Sí puede negativizar a su nuevo hijo , pero no a ella que queda como madre portadora , y refieren esa doble sensación , de satisfacción por su hijo y preocupación por ellas. Sí que es necesaria la atención a sus hijos RN para evitar su posible estado de infección persistente tras el nacimiento. Esto forma parte de la Estrategia Vacunal que se inició en Andalucía en 1995 y en el HMI por decisión de nuestra Comunidad Autónoma , abarcando tanto a la Asistencia Pública como a la Privada.

Conocemos y reseñamos en la siguiente imagen , aquellas Áreas geográficas del mundo , donde están establecidos Programas de Vacunación Neonatal o en la Infancia frente a *VHB* , ⁽⁶⁹⁾ y puede comprobarse la relación salud/desarrollo socioeconómico.

Van Damme cita que a finales de 2012 , 47 de los 52 Países en la Región Europea de la OMS , han implementado un Programa Vacunal para la Inmunización frente a la Hepatitis B aplicado a Recién nacidos , niños y adolescentes , independientemente del Programa para los grupos de riesgo. ^(70,71)

Figura 12. Regiones en el Mundo con Programas Universales de Vacunación infantil-VHB



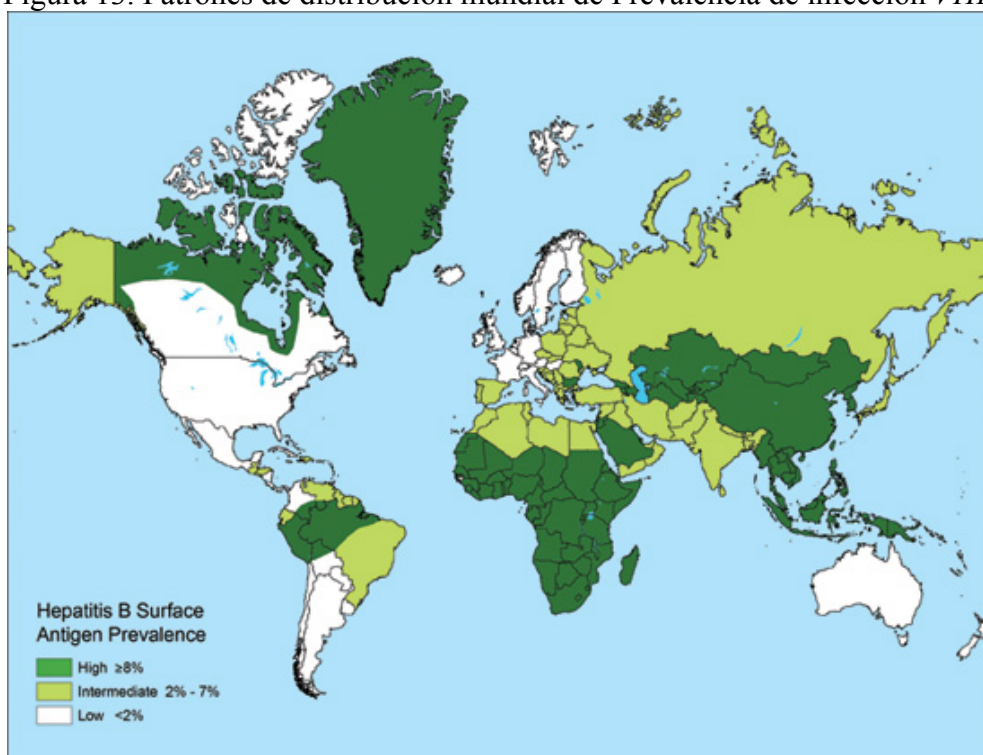
Fuente : ⁽⁶⁹⁾

La OMS gestiona el Programa EPI (Expanded Programme on Immunization) , para hacer llegar la vacunación universal no sólo frente a la hepatitis B , sino a otras infecciones bacterianas y víricas “a todos los niños del mundo” especialmente en Países “menos desarrollados” y contando con la solidaridad de los “desarrollados”⁽⁶⁹⁾ y la propia Industria Farmacéutica.

1.6.2 Tipología de Patrones de Distribución de Prevalencia

Si comparamos en el mundo las Regiones de mayor Prevalencia poblacional de impregnación por *VHB* , (Figura 13)⁽⁷²⁾ , hay zonas sobretodo en África subsahariana , donde coinciden las Regiones de no vacunación , con las de Alta prevalencia de Hepatitis B poblacional. Ello ha llevado a la OMS a establecer como objetivo , la “vacunación en la Infancia en todo el mundo” , para conseguir en un primer tiempo el “Control” de la enfermedad por *VHB* , y posteriormente su hipotética “Erradicación” (que estimamos lejana , al recordar que sólo la viruela se ha eliminado con vacuna en todo el mundo).

Figura 13. Patrones de distribución mundial de Prevalencia de infección *VHB* .



Fuente :⁽⁷²⁾

Se han conseguido enormes avances y así comentamos. En Europa para 1995 se registra Tasa para “enfermedad hepatitis B notificada” de 6.7 por 100.000 habitantes y en 2007 había descendido hasta 1.7 por 100.000 habitantes , esto es registro de

Incidencia descendente. Son actualmente afectadas mayoritariamente personas del grupo etáreo 25-44 años y respecto a sexo , predomina hombre sobre mujer (Razón de 1.8) para el período 1995-2005. ⁽⁷³⁾

En Italia en 1990 , declaran Tasa de Incidencia de “casos hepatitis B notificada” de 5.4 por 100.000 habitantes , descendiendo en años posteriores , hasta registrar en el año 2000 ,Tasa de 2.0 por 100.000 habitante. ^(74,75)

Respecto a la “prevalencia de portadores” de VHB en población general , comentamos lo publicado para Europa y España.

En Europa según European Centre Disease Control (ECDC-Estocolmo) en 2013 , se estiman en 13.3 millones de personas las infectadas , con una “Prevalencia de portadores” del 1.8% en los adultos europeos en general.

En España se calcula que hay más de 400.000 portadores del antígeno de hepatitis B (80.000 de ellos crónicos) y la Prevalencia de portadores , en términos globales etarios , se calcula en un 2% , lo que hace a España equiparable a zona de Prevalencia Intermedia – Baja. ⁽⁶⁷⁾

En Grecia , tras la implantación de la vacunación en 1998 , hay reducción de Prevalencia de portadores , obteniéndose valores según Áreas entre 2.5% y 0.25% .⁽⁷⁶⁾

En EEUU se estima entre el 0.1 y el 0.5 % la Prevalencia de portadores VHB para 2013 y se cataloga al igual que Canadá , Australia , y Países del Norte de Europa , como Países con tipo de Prevalencia de Baja Endemia.

Estimamos para valorar nuestro Estudio , el que se pueden definir tres componentes notables que agrupamos a continuación , como se describen en Salud Pública y Vigilancia Epidemiológica :

- .- A) “**Patrón de distribución de la Prevalencia de infección VHB**” en la población.
- .- B) “**Mecanismos de transmisión**”.
- .- C) “**Edades típicas**” de infección.

.- A) “**Patrón de distribución de la Prevalencia de infección VHB**” en la población. Quedan descritos a nivel mundial tres patrones epidemiológicos , correlacionables respecto a distribución mundial. ^(66,67)

Tipologías de patrones de Prevalencia .

Desde la OMS , se han establecido tres tipos de patrones de Prevalencia , que reseñamos :

A1-. Prevalencia ALTA (>6 = 8%). Son Áreas en las que hasta un 8% de la población es portadora de HBsAg , y hasta el 90% de la población tienen datos serológicos de contacto previo con el *VHB*. En éstas Áreas geográficas , se encuentran el 45% de los casos a nivel mundial. Estas zonas son África , Sudeste-Asiático , China, Filipinas, Indonesia, Oriente Medio, zonas de Sudamérica y Alaska. Se detallan las zonas (Figura 14) de Alta e Intermedia Prevalencia. ⁽⁷⁷⁾

A2. Prevalencia MEDIA (1-7%) . Son Áreas en las que entre el 1-7% de la población es portadora de HBsAg. En ellas se encuentran el 43% de los casos y a nivel mundial son Japón , algunas zonas de Sudamérica, sureste de Europa y Asia Central. En esta Prevalencia se encuentra ESPAÑA (2% estimada). Se detallan a nivel Mundial (Figura 14) las zonas de Alta e Intermedia Prevalencia. ⁽⁷⁷⁾

Figura 14: Áreas con endemividad Intermedia y Alta VHB en el Mundo.

BOX 2. Geographic areas with intermediate* and high† hepatitis B virus endemicity

Africa: all countries
South Asia: all countries except Sri Lanka
Western Pacific: all countries and territories except Australia and New Zealand
Middle East: all countries except Cyprus
Eastern Europe: all countries except Hungary
Newly Independent States of the former Soviet Union: all countries
Western Europe: Greece, Italy, Malta, Portugal, and Spain
North America: Alaska Natives and indigenous populations of Northern Canada and Greenland
Central America: Belize, Guatemala, Honduras, and Panama
South America: Argentina, Bolivia, Brazil, Ecuador, Guyana, Suriname, Venezuela, and the Amazonian areas of Colombia and Peru
Caribbean: Antigua and Barbuda, Dominica, Dominican Republic, Grenada, Haiti, Jamaica, Puerto Rico, St. Kitts and Nevis, St. Lucia, St. Vincent and Grenadines, Trinidad and Tobago, and Turks and Caicos

* Hepatitis B surface antigen (HBsAg) prevalence of 2%–7%.

† HBsAg prevalence of ≥8%.

Fuente : ⁽⁷⁷⁾

A3. **Prevalencia BAJA (<1%)** . Son Áreas en las que menos del 1% de la población , es sólo la portadora de HBsAg . Se encuentra en ellas el 12% de los casos a nivel mundial , y tales Áreas son Canadá , EE.UU , otras zonas de Sudamérica , Norte de Europa y Australia.

En función de la Prevalencia , así se implantan las Estrategias de cara al Control de la enfermedad Hepatitis B y como podrá considerarse , está estrechamente ligada al nivel del desarrollo de los Países.

1.6.3 Mecanismos de transmisión

- B) “**Mecanismos de transmisión**”. Respecto a los mecanismos de transmisión también han sido correlacionados éstos con Áreas geográficas con distintas proporciones de Prevalencia. Así se han descrito :

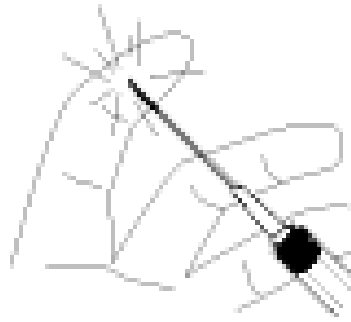
B1. En zonas de Prevalencia Alta , el principal mecanismo suele ser perinatal (transmisión vertical materno-perinatal , el familiar , y además el de infección asociada a asistencia sanitaria-IAAS).

B2. En zonas de Prevalencia Media , el mecanismo de transmisión suele ser familiar , y también considerado como sexual-ETS , ADVP-UDVP , y como infección asociada a asistencia sanitaria (IAAS).

B3. En zonas de Prevalencia Baja , se describe que el primer mecanismo de transmisión , en términos generales suele ser como enfermedad de transmisión sexual (ETS), seguido por ADVP-UDVP , y ocupacional (en personal sanitario).

Las posibles vías de transmisión del virus *VHB* entre seres humanos , hasta hoy conocidas , son las siguientes:^(66,67)

. -Transmisión parenteral: a partir del contacto directo con sangre o fluidos biológicos de un paciente infectado (asintomático o sintomático) a otra persona , a través de vía percutánea , o incluso a través de mucosas . Así se describen por pinchazo, tatuaje, piercing , acupuntura , usuarios drogas vía parenteral (UDVP), compartiendo maquinillas-cuchillas de afeitarse, cepillos de dientes El grupo de riesgo de UDVP (agujas-jeringas compartidas) es importante en Países con desarrollo medio-alto, en los que se describe un riesgo de hasta el 100% tras 5 años de adicción UDVP , en tales condiciones (al compartir jeringuillas).



- Transmisión perinatal: Ocurre desde la gestante portadora durante un embarazo , a su hijo. Están descritas: a) la infección **intraútero**, aunque la probabilidad de que pase el virus *VHB* la placenta es baja ; b) con mayor frecuencia sobre todo **durante el parto** ; y c) incluso **después del nacimiento** por el contacto madre-hijo en el entorno familiar (perinatal).

La transmisión materno-fetal es de mayor riesgo, cuando la madre es además de HBsAg positivo, también HBeAg positivo (doble antigenemia) , pues indica replicación viral y máxime en casos de concentración alta de DNA-VHB.⁽⁷⁸⁾

Cuando la madre portadora es HBeAg negativo , y **sólo HBsAg positivo** , el riesgo de transmisión es menor y según autores de un 32% (y de estos niños , el riesgo de pasar a evolución como infección crónica es menor del 10- 40%) según distintas publicaciones .

Sin embargo el riesgo aumenta hasta un 70-90% en caso que la madre sea al tiempo portadora con HBeAg positivo , con doble antigenemia (en estos casos , sí se produce con mayor frecuencia contagio y hasta un 90% de estos niños , pasarían a formas crónicas). Así , tanto mayor riesgo hay de transmisión materno-fetal , cuanto mayor es la “actividad replicativa” , del virus en la embarazada , y cuanto mayor cantidad de DNA viral exista en sangre en el momento del parto.

Con respecto a la amniocentesis , la probabilidad de transmisión también es baja , sobretodo si se realiza con una buena técnica y aunque la madre sea HBeAg positivo (doble antigenemia).⁽⁷⁹⁾

La cesárea , no parece impedir el contagio materno- fetal desde madre portadora. No hay evidencias de que pueda prevenirlo , por lo que hoy no está indicada la cesárea , por el sólo hecho del estado de portadora de la madre embarazada , pero en el Apartado Discusión de esta Tesis entraremos en mayor detalle al respecto.



Con respecto a la lactancia materna , no hay evidencia de que aumente el riesgo de transmisión , luego no está indicada suspenderla , cuando sólo es por este motivo. De hecho , parecen más importantes la nutrición y defensas inmunitarias que la madre puede transmitir al hijo a través de la “lactancia natural materna” , que el riesgo de contagio y por lo tanto es más beneficio favorecer en el hijo , un mejor estado inmunitario (a tener muy en cuenta sobre todo en madres de Países menos favorecidos). Aunque en diferentes estudios se ha encontrado DNA de virus *VHB* en calostro de madres portadoras , no hay relación entre este hallazgo y el desarrollo de hepatitis B crónica en niños que han lactado de estas madres. ^(80,66)

Se considera también transmisión perinatal-maternal a aquella infección que ocurre de madre a hijo , después del parto hasta los **5 años de edad**. El mecanismo exacto es desconocido , pero parece ser que es debido al contacto diario estrecho y de tipo persona a persona , en su entorno domiciliario-familiar.

.- Transmisión sexual: Es la vía más frecuente en Países de medio-alto desarrollo , destacando como factores importantes , el sexo no seguro (no protegido), la promiscuidad , prostitución, trabajadores del sexo , sexo hombre-hombre y la reiteración de actividad sexual con personas portadoras de *VHB*. Estudios epidemiológicos en varios de tales Países , informan que más del 50% de los casos de hepatitis aguda por *VHB* , son por contagio por vía sexual sin protección , lo que guarda relación con la mayor tasa para grupos de edad 20-44 años. En este sentido , salvo que la pareja no infectada esté vacunada frente a *VHB* , se recomienda el uso de preservativo en prácticas sexuales con portadores o con estado de inmunidad frente a *VHB* desconocido. Parece ser que incluso hasta en el 0,5-3% de parejas que adoptan medidas o sin contacto sexual de riesgo , se produce también contagio , probablemente por factores como contacto y convivencia diaria estrechos , si existe persona en la pareja que es portadora. Es importantísima la educación a la población , sobretodo adolescente y de ambos

sexos , en sus propios medios escolar y familiar, para que conozcan los riesgos y para evitar esta vía de transmisión (Educación para la Salud-EPS).



.- Transmisión nosocomial o infección asociada a asistencia sanitaria (IAAS).

El virus de la hepatitis B sobrevive en superficies fuera del organismo humano , siendo viable largo período de tiempo. El virus sigue siendo infeccioso unos 7 días fuera del cuerpo humano , y en concentraciones de hasta 100-1.000 viriones/mL , en los objetos sin sangre visible.⁽⁸¹⁾ Es por ello , que el estricto control y limpieza de instalaciones sanitarias , las rigurosas técnicas de Desinfección y Esterilización , así como la observancia permanente de las Precauciones Universales y de Contacto en su caso , y la buena praxis profesional siempre implementadas de forma rigurosa , son muy importantes medidas , para evitar el contagio asociado o relacionado a la asistencia sanitaria , tanto en el medio hospitalario como en los otros niveles asistenciales públicos y privados.

La higiene del personal en todo medio sanitario en su trabajo diario debe ser estricta , para evitar el posible contagio. Puede producirse a través de los dispositivos o de instrumental médico (en intervenciones quirúrgicas ...) o en los diferentes procesos asistenciales invasivos o de contacto con piel no intacta o mucosas. También de persona a persona , tanto de enfermos ingresados infectados (conocedores de ello o no) a Trabajadores de Atención de Salud (TAS - profesionales no inmune-susceptible) , como viceversa . Por ello es importante el cribado analítico y derivado de ello , la vacunación de todo el personal sanitario (TAS) , antes de su incorporación laboral e incluso en estudiantes para Titulaciones de Ciencias de la Salud. También debe ser riguroso el uso de material desechable , y la atención al material de “un sólo uso” etiquetado como tal por el Fabricante , ya que son muy importantes medidas de prevención . De igual forma deben ser rigurosas las técnicas de Esterilización y Desinfección para aplicar según cada caso ; y estricta toda praxis profesional por parte de toda persona profesional en Ciencias de la Salud , que aplica sangre o hemoderivados , transplantes o implantes , ciertas medicaciones de origen biológico o fármacos de envases

multidosis , o que realiza curas o algún acto invasivo o endoscópico , y siempre sobre todos sus asistidos.

Así se ha descrito un riesgo de transmisión , tras un contacto de riesgo biológico tipo pinchazo , siendo el más alto para hepatitis B , respecto a VHC y VIH, pues así se describe de un 30-60 % para el *VHB* si es sangre HBeAg positivo y 10-30% si es sangre HBeAg negativo y sólo HBsAg positivo ; 2-3% para *VHC* ; y de 0.2-0.3% para *VIH* ⁽⁸²⁾ . En este grupo se incluirían las transmisiones durante manipulaciones dentales y otras llamadas menores (sanitarias y no sanitarias), pero invasivas sobre el cuerpo humano. ⁽⁸³⁾

.- Transmisión persona a persona. Descrita como otra forma de transmisión horizontal, es vía de transmisión importante del *VHB* , debido a la existencia de personas “portadoras silentes” o “enfermos portadores con clínica” , y a la supervivencia del virus , lo que hace que el contagio con uso de material doméstico o de otros lugares pueda ocurrir , al compartir objetos punzantes o cortantes o incluso juguetes. Especialmente en los entornos familiares o de Instituciones cerradas o “instituciones de día” como Servicios Sociales u otros. Ésto es importante , sobretudo en niños que comparten juguetes o pueden contagiarse a través del contacto con sangre de pequeñas heridas. Se ha aislado el *VHB* en otros fluidos corporales , tales como saliva , sangre , semen y secreciones vaginales y en menor medida en sudor , leche materna, lágrimas y orina. La transmisión horizontal ha sido confirmada como vía de contagio , en casos conocidos de portadores o en enfermos que previamente fueron considerados como de fuente de contagio desconocida . Parece que la convivencia con enfermo o portador (a veces no conocedor) de *VHB* , aumenta el riesgo de contagio . Es por eso que se recomienda la vacunación de todos los familiares y convivientes , de “todo enfermo por *VHB*” , y además de los de “toda persona portadora asintomática de *VHB*” , como puedan ser los de una mujer “gestante portadora”.



.- Otras vías de transmisión:

. Transfusiones: hoy en día en nuestro medio es excepcional como mecanismo de contagio , debido al control analítico que la vigente Legislación (y también en todos los Países más evolucionados) exige respecto de las donaciones (transfusiones) y hemoderivados y trasplantes e implantes. Y también porque se someten obligatoriamente en su caso , y con estrictos controles de calidad, los hemoderivados a diferentes “procesos de inactivación viral”. Pero hay un porcentaje de riesgo , debido sobretodo al “período ventana” en una persona (nuevo infectado) tras la infección por este virus , en el cual no hay datos analíticos positivos que lo detecten precozmente. Hoy las técnicas analíticas buscan que este período ventana analítico negativo , sea el mínimo en el tiempo y por ello los Fabricantes-Laboratorios que comercializan estos reactivos diagnósticos , se afanan en ello y mejoran su Sensibilidad. Es importante además en la donación de sangre , excluir a donantes con prácticas de riesgo en los 3 meses previos a la donación de sangre. En este sentido , el mayor riesgo lo tienen los pacientes sometidos a transfusiones repetidas o hemoderivados, y entre otros , por enfermedades como la hemofilia o la talasemia que requiere factores de la coagulación. En España se ha descrito un riesgo postransfusional de 1 de cada 75.000 unidades transfundidas.

Trasplantes de órganos: al respecto , hoy en día , la vigente legislación , Ley 30/1979 de 27 de octubre de 1979 y RD 426/1980 de 22 febrero 1980 , no permite trasplantar órganos de pacientes HBsAg positivo , y en casos de HBsAg negativo pero antiHBc positivo , debe practicarse detección de DNA viral por PCR. Así se trasplanta siempre , con la explicación del riesgo al paciente y el Consentimiento previo del receptor o tutor . Hay que llevar en el receptor un seguimiento estrecho en el tiempo , para descartar contagio post trasplante.

Para la edad infantil , en nuestro medio , hoy en día , la situación especial de riesgo de infección debe siempre valorarse en ⁽⁸⁴⁾ :

. **Recién nacidos de madres portadoras del virus *VHB*** , como es descrita para esta Tesis.

. Inmigrantes legales o ilegales y refugiados-asilados en España.

. Adoptados procedentes de zonas de Áreas geográficas clasificadas como de Alta Prevalencia.

. Niños acogidos en Instituciones cerradas.

. Adolescentes con prácticas de riesgo , sexuales , piercings , tatuajes o drogadicción con agujas-jeringas compartidas ; o asistidos en Salud en establecimientos con riesgo.

1.6.4 Edades de mayor incidencia

- C) “**Edades típicas**” de infección.

Respecto a la “distribución por edades”, también han sido relacionadas, Áreas geográficas , con las distintas proporciones de Incidencia de Hepatitis B , y todo ello está en relación con la edad de probable infección por VHB. Así se han descrito :

C1. En zonas de Prevalencia Alta , la infección principalmente suele ser perinatal y en edad de primera infancia , aunque afecta a todos los grupos de edad.

C2. En zonas de Prevalencia Media , la infección suele ser perinatal y en la edad , joven y media adulta (patrón mixto). España está aquí situada epidemiológicamente (1995-2014).

C3. En zonas de Prevalencia Baja , la infección suele adquirirse en edad joven y media adulta.

“ La edad de la primoinfección es inversamente proporcional al riesgo de evolución a la cronicidad” , como ya hemos explicado antes, (**a menor edad** al contraer la infección *VHB* , existirá **mayor probabilidad de evolución hacia la cronicidad**) , de ahí que la tasa de progresión de una infección por *VHB* , a una “infección crónica” , se observe como del 90% tras contagio en período perinatal (aunque difiere notablemente si es de madre con doble antigenemia , respecto a si es sólo con HBsAg positivo) ; del 20-50% en contagios en primer año de vida y hasta los 5 años ; y del 5% si es en edad adulta. ^(79,83)

Si se contrae como perinatal o en la infancia , son estas las **edades de mayor riesgo evolutivo , hacia estadios de cronificación** , con las consecuencias clínicas y epidemiológicas , que ello puede comportar. Es por ello , que la “Estrategia de Intervención en evitación de la infección en RN de madres portadoras del *VHB*” , cobra especial atención en Países como el nuestro , con Prevalencia poblacional de portadores de tipo Intermedia-Baja , y como así quedaba determinada para España desde la OMS , y para los años descritos en este Estudio de Tesis.

La correlación entre “Zonas de Prevalencia” , “edad” y ”mecanismo de transmisión” descrito , se resume en la siguiente Tabla , de otra forma epidemiológicamente también muy orientativa (Figura 15). ⁽⁸⁵⁾

Figura 15 : Epidemiología y formas de transmisión del VHB.

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

Fuente : ⁽⁸⁵⁾

1.6.5 EDO (Enfermedad de Declaración Obligatoria).Consideraciones (España /Andalucía)

La hepatitis B como Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO)

.- Por Resolución de 22-dic-1981 , de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad (BOE 15/enero/1982), se actualiza la LISTA EDO (Enfermedades de Declaración Obligatoria en España) y en su Anexo I , sólo se cita inespecíficamente , una rúbrica denominada “Hepatitis víricas” , sin especificación de agentes virales productores , esta Lista sustituye a la figurada en el párrafo tercero de la Ley de Bases de Sanidad (1944) y modificaciones de 1946 (tenemos primera referencia en el R.D. de 10-enero-1919 sobre Declaración Enf.Infecciosas , tendente a crear una responsabilidad Local). Queda desde 1982 la rúbrica “hepatitis víricas” como NUEVA enfermedad y de Declaración Obligatoria (entre otras 15 nuevas enfermedades EDO) , pero “sin referirse en concreto a virus originario” de la enfermedad responsable.

Esta Resolución fue modificada por Real Decreto R.D. 2052/1982 al promulgarse Normas complementarias sobre EDO.

.- Es posteriormente en el R.D. 2210/1995 de 28 de Diciembre (BOE 24/enero/1996), cuando se estructura el vigente Sistema de Vigilancia Epidemiológica , con la creación de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) que entró **en vigor el 1/julio/1996.**

En su Anexo I , se especifican ya como EDO`s las hepatitis con especificación de dos agentes etiológicos (Rúbricas independientes) y así está “**Hepatitis B**” , que queda separada de la “Hepatitis A” . En otra Rúbrica se engloban las restantes etiologías virales de enfermedad hepatitis a declarar y queda como “Otras Hepatitis víricas”.

Desde tal fecha y por el citado R.D.2210/1995 , la Hepatitis B quedaba como Enfermedad de Declaración Obligatoria , pero “numérica semanal” y con Informe Anual desde la publicación de la citada Disposición para toda España (y por tanto Andalucía), aunque posteriormente cada Comunidad Autónoma ha ido a la “Declaración ordinaria” , obligatoria por el Médico que la asiste y a través de su Centro de Salud o del Hospital , según pertenencia profesional , e incluida la asistencia privada.

- En RENAVE desde el año 2005 se recibe información “individualizada” de los casos de Hepatitis B declarados en todas las Comunidades Autónomas (CC.AA.) de España , siendo en el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del Instituto de Salud Carlos III (ISC-III), donde se procede a su análisis y evaluación epidemiológica.

La infección por *VHB* , no siempre evoluciona con clínica como “enfermedad aguda” hepática , (antiHBc-IgM positiva y con HBsAg positiva) y transaminasas elevadas (que expresan afectación de la función hepática) . Al igual que la “afectación funcional hepática crónica” , ambas definirían la obligación de declarar como EDO al Sistema de Vigilancia Epidemiológica oficial en cada CC.AA. , por el Médico asistencial de cada enfermo , tanto en el nivel de Atención Primaria o privado , como en el medio Hospitalario (a través de la Especialidad de Medicina Preventiva) . Este Sistema de Vigilancia Epidemiológica , no registra habitualmente los casos que se suelen dar como “casos sin clínica /asintomática”(pero contagiosos); así como tampoco son EDO habitualmente recogidos los casos de enfermedad con clínica de “cirrosis” , y “neoplasias” por este virus , y rara vez se declaran las “crónicas”. Estimamos que hay pues una subdeclaración al Programa EDO de la Hepatitis B en España y Andalucía , tanto en 1995 como en 2014. No son pues recogidos en estos 20 años (1995-2014) , datos estadísticos completos y exactos de Incidencia de la Hepatitis B , por lo que no están publicados como datos oficiales epidemiológicos de específico interés en esta Tesis , ya que no han incluido a los “portadores asintomáticos” ni a las “gestantes portadoras”. Suelen quedar recogidas pues , sólo las “enfermedades con clínica” mayoritariamente “agudas” que son declaradas por los Facultativos asistenciales , como “hepatitis vírica B” y de acuerdo con la Clasificación Médica de la CIE -9^a (Clasificación Internacional de Enfermedades-9^a Revisión) .

La necesidad de una Armonización de la Vigilancia de las Hepatitis Virales en la Unión Europea , fue identificada por el Parlamento Europeo en 2006 , como una de las Prioridades para el European Centre Disease Control (ECDC) .^(73,86)

Como había enorme heterogeneidad entre las formas para vigilar la enfermedad según los diferentes Sistemas Nacionales de los Países miembros y de la Comunidad Europea y no existían criterios comunes , se estableció el “**criterio de definición para la EU**” en la Disposición llamada Decisión de la Comisión EU 2002/253/EC “*Hepatitis B (acute) case definitions*” , un criterio que fue luego revisado en otra Disposición , la EU

2008/426/EC “Hepatitis B (acute) case definitions” , para además incluir el “criterio *epidemiológico*” , sobre los dos anteriores “criterio *clínico*” y “criterio de *laboratorio*”.

La nueva definición de CASO con el objetivo de capturar también datos de las formas clínicas agudas y crónicas de hepatitis B , fue reemplazada en 2012 a través de European Commission **2012/506/EU de 8 de agosto** ⁽⁸⁷⁾ . Exige la captura de los casos , no sólo de enfermedad aguda , sino también crónica , tanto para Hepatitis B como C. ^(88,89)

A los efectos epidemiológicos en España, se publican los datos oficiales y que son los que se comunican a la Comunidad Europea para los comparativos , obteniéndose de la fuente de información RENAVE (que incluye los de Andalucía , así como los totales nacionales).

El Sistema RENAVE utiliza los casos bajo las **Rúbricas 070 (CIE-9^a)** , a través de :
1.- **EDO** (Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades de Declaración Obligatoria especificadas por la Autoridad Sanitaria) . Pero también utiliza información adicional complementaria obtenida en la revisión de otras fuentes , como son las siguientes.

2.- **SIM** (Sistema de Información Microbiológica) a partir de datos de resultados de Laboratorios , pero sólo de ciertos Hospitales adheridos , (alrededor de 40 en España) .

3.- **CMBD** (Conjunto Mínimo Base de Datos) , obtenidos por los diagnósticos al Alta hospitalaria (“principal diagnóstico al ingreso” , y “diagnósticos secundarios”) de acuerdo con CIE 9^a ⁽⁹⁰⁾ , obtenidos por Documentación Clínica Hospitalaria bajo las rúbricas : 070.2 “Hepatitis viral B con coma hepático” ; 070.3 “Hepatitis viral B sin coma hepático” ; con la siguiente subclasificación: aguda/inespecífica sin mención de hepatitis delta; aguda/inespecífica con hepatitis delta; crónica sin mención de hepatitis delta; crónica con hepatitis delta.

4.- **Causas de Muerte**. También pueden tener valor los datos obtenidos del CNE (Centro Nacional de Estadística) sobre las Causas de Muerte como registro individualizado y anónimo anual , de “causa básica de la defunción” y bajo los códigos para “hepatitis B agudas” : B16.0 / 16.1 / 16.2 / 16.9 ; y para “Hepatitis B crónicas” : B18.0 / 18.1 como CIE-10^a revisión OMS ^(91, 84)

Con respecto a la hepatitis B que es Enfermedad de Declaración Obligatoria , su Código Numérico en la Clasificación Internacional de las Enfermedades en su Décima Revisión (CIE-10^a) se recoge , según el cuadro clínico presente en el momento del diagnóstico , con las siguientes Rúbricas que deben conocerse (aunque hasta el día de la fecha generalmente se declaran los casos de Hepatitis B con las Rúbricas de la CIE 9^a). En la Tabla 1 , recogemos lo referente a ello con CIE-10^a.

Tabla 1. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10^a). (Rotulado en amarillo las relacionadas con enfermedad causada por VHB).

HEPATITIS VIRICAS (B15-B19)	
B15	Hepatitis vírica A
B15.0	Hepatitis vírica A con coma hepático
B15.9	Hepatitis vírica A sin coma hepático
B16	Hepatitis vírica B
B16.0	Hepatitis viral aguda B con coinfección por agente delta y coma hepático
B16.1	Hepatitis viral aguda B con coinfección por agente delta sin coma hepático
B16.2	Hepatitis viral aguda B sin virus delta con coma hepático
B16.9	Hepatitis viral aguda B sin virus delta y sin coma hepático
B17	Otros tipos de hepatitis víricas
B17.0	SuperInfección aguda por virus Delta y Hepatitis B
B17.1	Hepatitis viral aguda C
B17.2	Hepatitis viral aguda E
B17.8	Otros hepatitis víricas agudas
B18	Hepatitis vírica crónica
B18.0	Hepatitis vírica crónica B con Delta-Virus
B18.1	Hepatitis vírica crónica B sin Delta-Virus
B18.2	Hepatitis vírica crónica C
B18.8	Otras Hepatitis víricas crónicas
B18.9	Hepatitis vírica crónica sin especificar
B19	Otras hepatitis por virus
B19.0	Hepatitis vírica sin especificar con coma
B19.9	Hepatitis vírica sin especificar sin coma

Fuente : ⁽⁹¹⁾ OMS-CIE 10^a Rev.

.- La situación actual epidemiológicamente hablando en nuestro medio , para la enfermedad de Hepatitis B , es la de una tendencia a la reducción de la enfermedad , debido al efecto del Programa Universal de Vacunación Infantil . En España , es a través de las Comunidades Autónomas con “Competencias Transferidas” como se aplican en sus Servicios de Salud , las Estrategias de Prevención y concretamente lo ha sido mediante Vacunación en tres etapas , iniciándose en primer lugar sobre “grupos de riesgo” , posteriormente en “adolescentes” , y finalmente , (pero ya no en todas las CC.AA.) en “Calendario Vacunal Universal de la Infancia” . Existió gran disparidad de criterios , a nivel de las distintas CC.AA. respecto a la implantación de la vacunación frente a la hepatitis B en los Calendarios Infantiles (niños vs. adolescentes) , pero en términos generales las agrupamos en dos tipos , según lo llevado a cabo entre 1995-2014 para toda España:

- a) Hubo Comunidades que a los efectos de la “vacunación infantil” , sólo la aplicaban en lactantes en su primer año de vida (3 , 5 y 7 meses) y desde 1-1-1996 con la

pauta (2, 4 y 6 meses), con la condición de “catalogar detalladamente a las madres embarazadas” (SÍ/NO portadoras durante la gestación), y si no se conocía, se practicaba la analítica en la asistencia al parto, y de ello se deriva la actuación sobre el RN o lactante.

- b) En otras Comunidades, se decidió junto con el “despistaje del estado de embarazada-portadora”, aplicar la “vacunación a los RN” en el Hospital (dosis 0) y luego continuar las otras dos dosis en Atención Primaria en su primer año de vida, con la iniciación de la vacunación dentro del propio Hospital a los RN de todas las madres. Se toman dos posibles decisiones, como Pauta Vacunal de “Primovacuna” y según el estado de madre portadora (sí o no): a) de RN de madre positiva, pauta (0, 1 y 6 m); o b) de madre negativa pauta (0, 2 y 6m), pero ambas iniciadas en el Hospital de nacimiento del RN. En el HMI-Málaga, fue como en toda Andalucía del tipo citado en este punto con inicio desde el día del nacimiento a todos los RN.

En la mayoría de las CC.AA. se seguía lo que en EEUU se venía recomendando por el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP- Advisory Committee on Immunization Practices), el CDC (Center Disease Control), la AAP (American Academy of Pediatrics), la AAFP (American Academy of Family Physicians) y la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), y así se inició en Andalucía en 1995 y aún continúa vigente al finalizar el año 2014.

Al respecto debe conocerse que la importancia de una Estrategia Preventiva desde el nacimiento y en la edad pediátrica, generará beneficios, mucho más allá de las cifras actuales de las Tasas de Incidencia, por cuanto el éxito de la Estrategia se correlaciona más exactamente con las frecuencias de todas las evoluciones de las infecciones por VHB (asintomáticas, agudas, crónicas y neoplásicas).

En los EEUU también se ha conseguido este “descenso tanto en Incidencia como en Prevalencia” desde el inicio de la vacunación en 1981 a grupos de riesgo, pero sobre todo desde que en 1991 se comenzara este Programa, recomendando la vacuna infantil “iniciada a recién nacidos”.

La extensión del Programa Vacunal, en algunos Países como EEUU, se llevó no sólo a los RN de cada año, sino también a los menores de 18 años que no hubiesen sido vacunados. Es de destacar que en EEUU, la infección por VHB en niños y adolescentes, decreció un 89%, a los 10 años de implantación del Programa de Vacunación reseñado frente a la Hepatitis B. ^(23,93,94,95,96) Para toda la población se ha bajado la Tasa de incidencia desde 10.93 por 100.000 habitantes en 1985, a 1.85 por 100.000 habitantes en 2009. Se estima ha habido prevención en 20 años (1994-2013) de 4 millones de casos de infección, de 623.000 hospitalizaciones, y de 60.000 muertes.

En Europa para 2012 , se estima en 13 millones las personas infectadas ; la prevalencia de infectados en adultos de 1.8% ; y la Tasa de Incidencia de 3.5 por 100.000 habitantes según el ECDC.

En Málaga (Andalucía) , se inició en 1983 para los “grupos de riesgo” . Luego en septiembre 1994 para los “adolescentes” de 11-12 años . Y posteriormente para los “RN” y “lactantes” en Enero de 1995 , con aplicación de la primera dosis (0) en el Hospital.

Datos de interés Epidemiológico España.

Para el total de España y con datos del CNE desde la incorporación de las Vacunas , se ha observado una reducción anual en la Incidencia de Enfermedad por VHB. Respecto a enfermedad EDO-etología VHB (que en 1 de julio de 1996 por RENAVE empezó a serla) , **en 1997 se registra Tasa de Incidencia de 2,97** por 100.000 habitantes y empieza a descender año a año ; siendo en el 2000 de 2,23 por 100.000 ; en 2002 de 1,99 por 100.000 ; y sigue bajando hasta el año con menor Tasa registrada , que corresponde al **2005 con 1,52** por 100.000 habitantes , año en que se exige y efectúa “declaración individualizada” en todas las CC.AA . y se debe especificar que en todos los registros la Incidencia mayor fue en el sexo varón. De nuevo tras el año 2006 **empieza a subir la Tasa en años posteriores , llegando en 2008 a la cifra de 2,27** por 100.000 habitantes. Recordemos que éste fue año de mayor inmigración. Así se cifra que en 2008 , se constata el mayor pico de Tasa de Incidencia del segundo milenio , de notificación de Hepatitis B para el total de España. ⁽⁹²⁾

Tabla 2.Tasa de Notificación de casos de hepatitis B por 100.000 habitantes. España ,1997-2008

AÑO	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
TASA	2,97	2,69	2,37	2,23	1,95	1,99	1,90	1,78	1,52	1,82	2,10	2,27

Fuente : ⁽⁹²⁾ Boletín Epidemiológico Semanal (BES). ISC-III , 2010.

En 2009 , se notificaron 848 casos con Tasa de Incidencia notificación de 1,88 por 100.000 habitantes. En 2010 con 858 casos y Tasa de 1,86 por 100.000 habitantes. En 2011 , con 762 casos y Tasa de 1,65 por 100.000 habitantes. En **2012 con 585 casos y Tasa de 1,27** por 100.000 habitantes. En 2013 con 681 casos ; y en 2014 con 740 casos. Es la evolución temporal que exponemos en la (Tabla 3). ^(97, 98 , 99 y 100 , 101, 102)

Tabla 3: Casos Absolutos y Tasa de Notificación de casos de hepatitis B por 100.000 habitantes. España , 2009-2014

AÑO	2009	2010	2011	2012	2013	2014
TASA	1,88	1,86	1,65	1,27	P	P
CASOS	848	858	762	585	681	740

P= pendiente de publicación.

Fuente : (97, 98 , 99 y 100 , 101, 102)

En España , la Tasa de notificación de los últimos años de Hepatitis B como EDO oficial (y no de portadores) , desde año 1997 oscila entre 3 y 1,5 casos por 100.000 habitantes , predominando en el sexo hombre y en la edad 35-54 años , últimamente . Destacamos bajísima Incidencia en los niños menores de 2 años y así tan sólo se registraron 2 casos en tal edad en 2012 , para toda España.

Datos de interés Epidemiológico Andalucía.

En Andalucía las cifras registradas de casos notificados EDO , como hepatitis B , al Servicio de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía (SVEA) , dan Tasas de Incidencia , que fueron en 1997 de 3,52 por 100.000 ; en 2000 de 2,73 ; en 2002 de 2,24 ; en 2005 de 1,03 (el año más bajo en ese decenio) y de nuevo en paralelo a las cifras nacionales empieza a subir , siendo en 2008 de 1,75 la más alta , y luego continúa descendiendo.

En Andalucía , desde que se comenzara la vacunación en 1995 a RN (y adolescentes de 11-12 años en 1994) ; y tras 20 años de implantación de estos Programas , nos encontramos con que la población ampliamente protegida en la actualidad por la vacunación específica , es la comprendida entre 0 y 32 años de edad aproximadamente , dados los muy altos porcentajes de cobertura en Calendario Universal Infantil.

Lógicamente , la vacunación infantil y de adolescentes de los años anteriores , protegía a las edades jóvenes , por ello , se va desplazando a la derecha la representación gráfica de Incidencia para los casos EDO , recogiendo edad media de presentación para la última década de los años 90 en el grupo de edad 25-34 años , para ir desplazándose en los primeros años del nuevo siglo a mayor edad , esto es 35-44 años y con proporción 70/30 aproximadamente entre los sexos varón y mujer al referirnos a sexos. La franja más alta de edad (2014) es la comprendida entre 35-44 años .

Andalucía registra rango con las Tasas anuales más altas de 3,52 (1997) , 2,73 (2000) y con el registro más bajo de 1,03 para el año 2005, y se mantiene alrededor de 1-2 para el

resto de años. Como casos absolutos para 2012 en Andalucía se declaran 114 de los 585 totales de España , con predominio para el grupo de edad de 35-44 años. ⁽⁹²⁾

En Andalucía , para su distribución por Provincias , en los años 1997-2007 , se ha visto una disminución de casos Absolutos y Tasa de Incidencia , como se describe con detalle en las siguientes tablas , realizada según datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. También en gráficos de SVEA se observa lo mismo. Tablas 4 y 5. ⁽¹⁰³⁾

Tabla 4.Casos Absolutos EDO - Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007.SVEA

AÑO	Almería	Cádiz	Córdoba	Granada	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	Total Andalucía
1997	20	32	24	37	10	11	62	55	251
1998	15	17	9	30	6	22	31	23	153
1999	32	11	7	31	1	6	52	21	161
2000	54	37	5	14	3	15	58	15	201
2001	20	14	5	28	5	13	43	5	133
2002	50	16	1	19	6	12	42	19	165
2003	44	15	6	17	2	8	29	16	137
2004	15	14	4	23	1	9	35	20	121
2005	13	13	2	7	1	6	25	14	81
2006	10	15	2	12	2	4	18	20	83
2007	18	14	8	13	3	6	20	17	99

Fuente : ⁽¹⁰³⁾ Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Hepatitis B Andalucía . Años 1997-2007. Datos a mayo 2008.

Tabla 5.Tasa Incidencia (x100.000 hab) .EDO-Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007.SVEA.

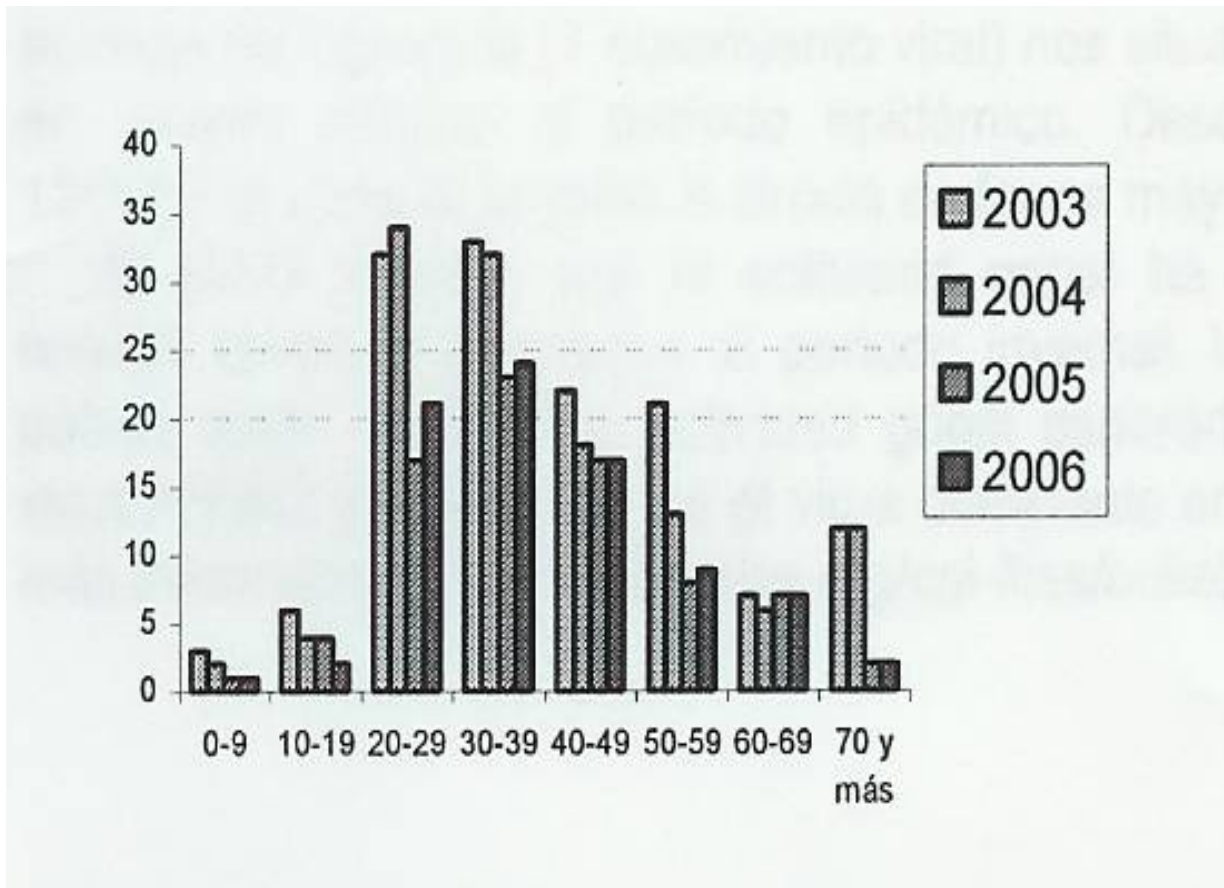
AÑO	Almería	Cádiz	Córdoba	Granada	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	Tasa Andalucía
1997	3.99	2.98	3.14	4.66	2.26	1.71	4.88	3.21	3.52
1998	2,79	1,52	1,18	3.65	1.3	3.42	2.41	1.33	2.08
1999	6.38	1.00	0.92	3.80	0.23	0.93	4.16	1.23	2.23
2000	10.06	3.31	0.66	1.71	0.65	2.33	4.51	0.87	2.73
2001	3.73	1.21	0.66	3.41	1.08	2.02	3.34	0.29	1.81
2002	9.32	1.38	0.13	2.31	1.30	1.86	3.26	0.76	2.24
2003	7.78	1.30	0.77	2.05	0.42	1.23	2.11	0.90	1.80
2004	2.59	1.2	0.51	2.73	0.21	1.38	2.5	1.12	1.57
2005	2.12	1.1	0.25	0.81	0.21	0.91	1.72	0.77	1.03
2006	1.57	1.26	0.25	1.37	0.41	0.60	1.21	1.09	1.04
2007	2.78	1.16	1.01	1.47	0.60	0.90	1.32	0.92	1.23

Fuente : ⁽¹⁰³⁾ Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Hepatitis B Andalucía . Años 1997-2007. Datos a mayo 2008.

A lo largo de estos años , la provincia que ha venido declarando una Tasa de Incidencia más alta en Andalucía , desde 1998 ha sido Almería , la que a su vez tiene mayores cifras de Inmigrantes de “países concretos y generalmente considerados como de Alta Endemicidad para VHB”.

Para Andalucía , respecto a sus Tasas y variables de edad y sexo , comentamos que para el Patrón de “distribución por edad” en los últimos años , como enfermedad específica se observa que evoluciona con desplazamiento de la Incidencia hacia la derecha , con predominio para el grupo 30-39 años de edad (Figura 16).⁽¹⁰³⁾

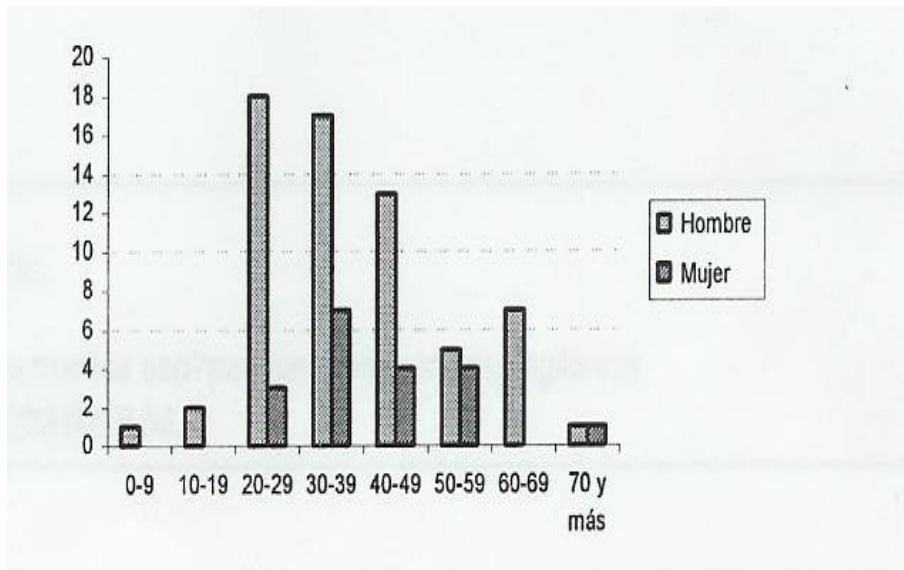
Figura 16. Casos absolutos EDO - Hepatitis B por grupos de edad. Andalucía 2003-2006



Fuente : ⁽¹⁰³⁾ SVEA. 13 abril 2007.

Respecto al patrón de distribución por sexo de presentación de enfermedad , a nivel global , es más frecuente en varones que en mujeres , sobretodo en varones jóvenes y entre 20 y 49 años. En Andalucía la enfermedad mantiene un predominio del sexo masculino ⁽¹⁰⁴⁾ (Figura 17)

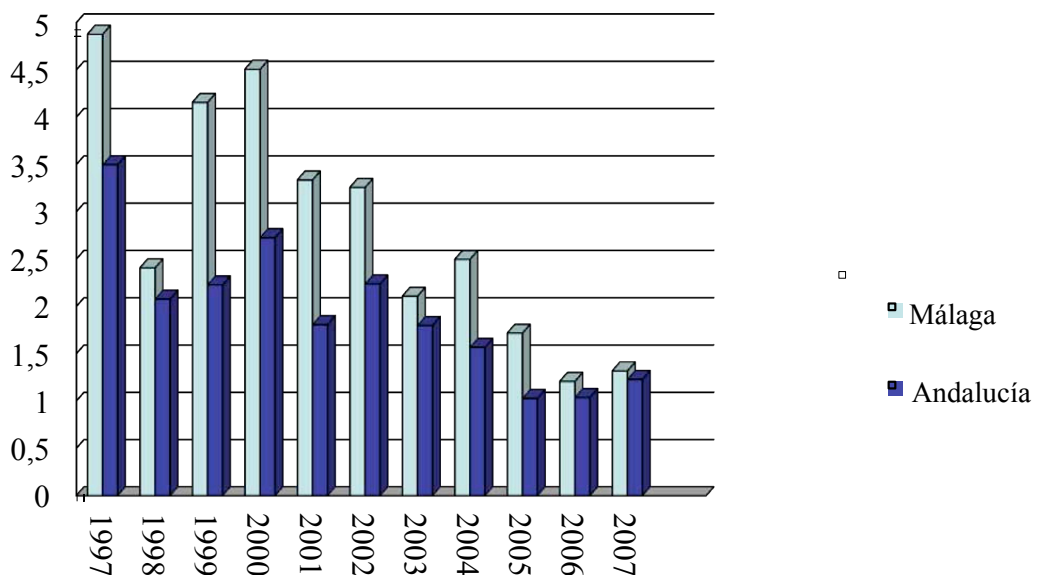
Figura 17. Casos de Hepatitis B por grupos de edad y sexo. Andalucía 2003-2006



Fuente : ⁽¹⁰⁴⁾ SVEA. 13 abril 2007.

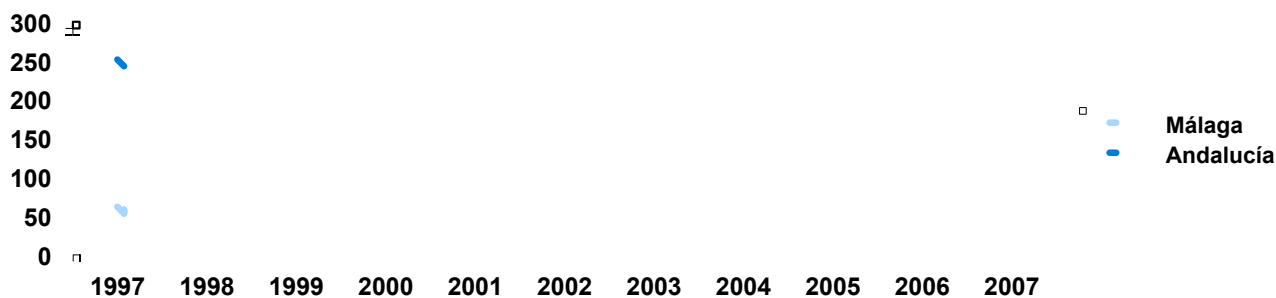
.- Málaga como Provincia no difiere y sus datos son muy próximos a los de España en su conjunto , respecto a sus Tasas y variables de edad y sexo que comentamos . Ha tenido una Tasa declarada , superior a la de Andalucía todos estos años y durante estos últimos ha habido un notable descenso de los casos declarados en 10 años. En el año 1997 la Tasa era de 4,88 por 100.000 habitantes y en 2007 era de 1,32 , manteniéndose alrededor de 1,5 anual (Gráficas 1 , 2) ⁽¹⁰³⁾

Gráfica 1 .Tasa Incidencia (x100.000 hab) .Comparativa Málaga vs. Andalucía 1997-2013. EDO-Hepatitis B declarados en Andalucía 1997-2007. SVEA



Fuente : ⁽¹⁰³⁾ Sistema de Vigilancia Epidemiológica Andalucía (SVEA).

Gráfica 2. Casos Absolutos nuevos EDO - VHB. Curva comparativa Málaga vs. Andalucía 1997-2007. Sistema de Vigilancia Epidemiológica Andalucía .SVEA.



Fuente : ⁽¹⁰³⁾ Sistema de Vigilancia Epidemiológica Andalucía (SVEA).

1.6.6 Consideraciones sobre inmigración

La inmigración de personas desde “países menos adelantados” es una realidad que se inicia notablemente en España a finales del siglo XX. Hoy está realmente presente pese a la crisis económica , aunque en menor número , pero en el tiempo entre los años 1995-2014 , es fenómeno a conocer en nuestro medio y en relación con madres gestantes asistidas en HMI del SAS en Málaga (todas “inmigrantes” pero ninguna refugiada desde País en guerra).

En tan amplio período , el SNS ha dotado de Tarjeta Sanitaria a las personas inmigrantes legales o no legales , pero sin embargo ha habido períodos de retirada de ella , como en 2012 ocurrió a las no legales. Debe destacarse que pese a ello , aún en los inmigrantes ilegales sin Tarjeta Sanitaria y en todas las CC.AA. y en el HMI, se siguió prestando asistencia a las Urgencias , “atención a la embarazada” , “parto” y puerperio , a las enfermedades infecciosas , así como a la atención a los “niños”, y en igualdad de condiciones que a las personas españolas.

El Exámen de Salud a inmigrantes en España, para documentación a tramitar en su legalización que era requerida , con resultados de examen de Salud , con cribados analíticos y/o clínicos , ha permitido conocer en este grupo poblacional (inmigración legal para su regularización de su situación en España) , la situación de “estado de portador” (presencia de HBsAg), e “infección pasada”(HBsAg negativo con antiHBc positivo) y “cuadro clínico” en su caso. Así se tiene publicado en España , el que para zonas como Comunidad País Valenciano, en 2001 Alicante-Cruz Roja para 488 inmigrantes , se obtuvieron resultados de “estado de portador”=1,2% ; y estado de

“infección pasada”=9,6% , aunque con variabilidad dependiente del Área geográfica de procedencia/nacionalidad. Respecto al “estado de portador” encontraron las menores cifras (0%) para procedencia de Centro y Sudamérica ; de 2,5% para África y Oriente próximo; de 2,1% para Europa del Este. Respecto a “infección pasada” también había variabilidad geográfica , siendo los valores del 5,6% para Centro y Sudamérica ; del 12,9% para África y Oriente próximo ; y del 13,7% para Europa del Este. ⁽¹⁰⁵⁾

En todo caso , debe comentarse que respecto a otras publicaciones de estas décadas , las cifras en la Comunidad Valenciana , están por debajo de la observada en otros trabajos de España para sus personas inmigrantes , donde se registran para el “estado de portador” valor del 3.7% en la Comunidad de Madrid y generalmente en inmigrantes Subsaharianos. ^(106,107)

Pero también hay descritos en España , valores menores a los de la Comunidad País Valenciano , como ocurre en Aragón 2000-2003 .En Aragón se situó la Prevalencia , en “Menores inmigrantes que ingresaron en Centros de Protección” , para “estado de portador” con valor 0,5% ; y para “infección pasada” en 4,9%. También este valor tiene la variabilidad en función del Área de procedencia/nacionalidad , y así para estos menores niños (n=184) con edades alrededor de 11 años , se obtuvieron valores para “infección pasada” de 0% para procedentes de América Latina ; 2,5% de África magrebí; 10,3% de África Subsahariana ; y 12,0% de Europa del Este. ^(108,109)

Es de tal interés la diferenciación respecto a la procedencia de las Áreas Geográficas mundiales , que la Academia Americana de Pediatría (AAP) , fijó criterios en 1997 , para que fuesen “Directrices Sanitarias para la evaluación de nuevos inmigrantes y residentes en Centros de Protección”. Lo fue por el hecho de proceder de “Países concretos” , puesto que en éstos , no había todavía a finales del siglo XX , Programas de Prevención de la Hepatitis B efectivos , entre otras enfermedades. ⁽¹¹⁰⁾

Además , la llegada progresiva de inmigrantes desde “Países con Prevalencia Intermedia o Alta” , y técnicas diagnósticas cada vez más perfeccionadas , nos harán conocer en los próximos años , una modificación de la Incidencia de la enfermedad y una distribución distinta por la variable “persona”. Así ya se ha descrito un aumento , en Países que con Baja Incidencia , recogen casos por la existencia de grupos étnicos de inmigración o refugiados , como en la colonia asiática en EEUU ; o en España ^(67,111) en las de África subsahariana , de Europa del Este y Asiática.

Esta investigación de la “tendencia , respecto de gestantes portadoras de HBsAg” , es la que se va a llevar a cabo en nuestro Estudio , como más adelante detallaremos, para identificación en relación a los niños nacidos en Hospital HMI del C.Haya de Málaga , para los que se estima una reducción de casos de “madres HBsAg positivas de origen español” y una concentración de casos de RN de “madres de origen en Países definidos por la OMS como de Alta Endemicidad” , asistidas a parto en el Hospital , como así se espera en hipótesis.

1.7. Gestantes y Prevalencia HBsAg en España

1.7.1. Datos comparativos

Con especial interés vamos a analizar publicaciones en la Literatura científica que aportan datos sobre el valor de la “**Prevalencia de gestantes Portadoras HBsAg** a los efectos comparativos”.

En Andalucía (Granada), se publicó de los años 1986-89 el valor de Prevalencia HBsAg para embarazadas asistidas en Atención Primaria , obteniéndose valor para “estado de portadora” = **3,1%** y esto era , antes del inicio de la Estrategia Vacunal en Andalucía. Hay notable diferencia entre “población gitana”, y “no gitana” , en las que llega a ser la Prevalencia de 10% y 1,6% ($p=0,00082$) respectivamente. ⁽¹¹²⁾

En Navarra , en 1991 se registró en embarazadas , Tasa de Prevalencia HBsAg con valor de **0.7%**. ⁽¹¹³⁾

En Asturias (Gijón) en 1997-99 , también se estudia la Prevalencia de HBsAg en gestantes , donde obtienen Tasa de prevalencia de **0,8%** ⁽¹¹⁴⁾

En Castilla-León para el año 2001 referido por su interés a mujeres gestantes , ($n=2.919$), se aplicaron diferentes técnicas serológicas para conocimiento de Prevalencia de ciertas enfermedades infecciosas , pero en concreto también se valoró para VHB el “estado de portadora” (HBsAg positivo). El valor obtenido para VHB como Prevalencia del “estado de portadora” , fue del **0,38%** , siendo el 54,5% de las embarazadas positivas no conocedoras de su estado de portadora VHB , hasta que se descubre en el cribado durante la gestación. ⁽¹¹⁵⁾

En Cataluña en 2004 , estudian la Prevalencia de HBsAg en gestantes , por muestreo aleatorizado obteniendo valor de **0,1%** , que es similar a los Países nórdicos europeos , esto es , de “Baja endemicidad”. ⁽¹¹⁶⁾

En 2004 , en Elche y comarca (Alicante) , se obtiene Prevalencia de portadoras HBsAg en gestantes , con valor de **1,03%** , si bien hay diferencia entre las gestantes “extranjeras inmigrantes” y las “españolas” , con cifras de 1,2% vs. 0,9%. ⁽¹¹⁷⁾

Más recientemente en Granada (2007-2008) , se estudian 4.169 gestantes del Área Sanitaria norte, como comparativo para “autóctonas” e “inmigrantes”. En total para ambos grupos , se obtiene Prevalencia de portadoras de **0,64%** ⁽¹¹⁸⁾ . Para esta prevalencia de 0,64% encuentran que existe diferencia entre gestantes extranjeras (2,6%) y españolas (0,47%). Para doble antigenemia , se cita que son portadoras así , el 3,1% de todas las portadoras , pero cuando desagrega sólo gestantes españolas , no obtiene portadoras con doble antigenemia (0%). Por áreas geográficas mundiales de

procedencia para las gestantes todas , describe que las de Asia obtienen como porcentaje de portadoras (8,1%) (destaca China) , Europa Este (6,9%) (destaca Rumanía) , y Subsahara (5,9%).⁽¹¹⁹⁾

1.7.2. Informes y Recomendaciones

Debemos considerar que respecto al control de la trasmisión de gestante a hijo , han existido Informes y Recomendaciones al respecto y así señalamos las del Ministerio de Sanidad (la última de 2014).

En 1993 el Ministerio de Sanidad y Consumo elaboró un “Informe sobre el Control serológico de infecciones de transmisión vertical en la mujer embarazada”.

En 2009 , la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) , elabora en su serie “Protocolos Asistenciales “, el denominado “Control prenatal del embarazo normal” , donde hace Recomendación sobre VHB en gestantes.⁽¹²⁰⁾

En 2010 , por el Ministerio de Sanidad (España) , se elabora la Guía para Atención al Parto Normal.

En 2014 , la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad , publica este Documento dentro de la compilación de Guías de Práctica Clínica del Servicio Nacional de salud (SNS) , que lo es , como ayuda para la toma de decisiones en la Atención Sanitaria , pero “describe que no es de obligado cumplimiento” , ni sustituye el juicio clínico del personal sanitario. Complementa la GPC sobre Atención al Parto Normal anteriormente publicada en 2010 por el SNS. Con ella se ayuda a consolidar la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS y el Proyecto GuíaSalud. La actual (2014) es denominada “GPC de atención en el embarazo y puerperio” , especificando la Clasificación de la “Calidad de la Evidencia” y la “Graduación de la Fuerza de las Recomendaciones” mediante el Sistema Grade (Grading of Recommendations of Assesment Development and Evaluations). Recoge el “ Conjunto de recomendaciones” basadas en una Revisión Sistemática de la evidencia , y en la evaluación de los “riesgos y beneficios de las diferentes alternativas , con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a las pacientes” .^(121,122)

De ella recogeremos puntos de interés a los efectos de la valoración de concordancia , entre lo contenido en la GPC-2014 del Ministerio , y esta Tesis.

En tal GPC , embarazo o gestación se define , como “período durante el que el embrión se desarrolla y crece en el interior del cuerpo de la madre y cuya duración comprende desde la fecundación del óvulo hasta el momento del parto”. Describe y especifica en “Atención durante el Embarazo (Visitas y

seguimiento durante el embarazo , organización de los cuidados prenatales)” en su punto número 17 (de los 83 que contiene): ¿Cuál es la utilidad del cribado universal por VHB en gestantes y en qué momento del embarazo debe realizarse?. En las “Recomendaciones en Consulta Preconcepcional , en el apartado Enfermedades Infecciosas” especifica: “En mujeres que planifican su embarazo y que no están inmunizadas frente a la hepatitis B , se SUGIERE la vacunación antes del embarazo”.⁽¹²¹⁾

Al citar en Parámetros Útiles, el “cribado de infecciones durante el embarazo”, se describe lo siguiente , como con *FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN EN EL SISTEMA GRADE= TIPO FUERTE* :

- a) **Fuerte:** *Se recomienda ofrecer un cribado de hepatitis B a todas las mujeres embarazadas durante su primera visita.*
- b) \checkmark : *Se sugiere que en los casos en los que la gestante presente HBsAg positivo , sea remitida al Servicio correspondiente para estudiar si es portadora asintomática o padece hepatopatía crónica con el fin de instaurar tratamiento si procede y programar su seguimiento.*

También “en las portadoras o afectadas por VHB , se sugiere valorar cribado de VHC”.

En el apartado Alcances y Objetivos , en el punto “Situaciones que requieren atención adicional “ y en concreto en “Patologías Previas”, sitúa aquí entre otras , a la “infección por virus hepatitis B”.

En el apartado “ Utilidad del cribado universal de infección VHB” establece , el que fue identificada una revisión sistemática (RS) de la U.S.Preventive Service Task Force (USPSTF) para formular recomendaciones sobre el cribado del VHB durante el embarazo y que estudió Lin en 2009.⁽¹²³⁾

Revisada la Bibliografía para esta Tesis , es de interés el que resaltemos la revisión sistemática (RS) efectuada por Lee C. en 2006.⁽¹²⁴⁾

La revisión Cochrane incluye todos los ECA (ensayo clínico aleatorizado) , identificados en la RS y es en la que se basó también la USPSTF (USA) para formular sus Recomendaciones. Era su objetivo determinar los beneficios y riesgos de la vacuna de la hepatitis B , “sóla” o en “combinación con la IGHB” , en el manejo de transmisión vertical/perinatal del VHB. Se identificaron 29 ECA publicados hasta el año 2004 con algunas limitaciones metodológicas y por ello sólo se incluyeron 3 ECA doble ciego. De estos ensayos , 5 compararon la “vacuna de la hepatitis B” con “placebo” ; otros 5 compararon la “vacuna derivada de plasma (VDP)” frente a la “vacuna recombinante (VR)” ; otros 5 compararon “dosis altas” y “bajas” de vacuna ; otros 10 compararon (OR) la “vacuna sólo” frente a una “combinación de vacuna con IGHB” ; y el resto compararon “diversas estrategias” de administración . En la mayoría

de los ECA (18) solamente se incluyeron gestantes portadoras de HBeAg y en 3 también se incluyeron gestantes HBeAg negativo , pero portadoras. Debemos describir que ninguno de los ECA se desarrollaron en Países europeos, sino en Países con prevalencia alta de Hepatitis B.

Un análisis combinado de los resultados de 5 ECA , mostró que la “vacuna” comparada frente a “placebo” , redujo significativamente el riesgo de transmisión vertical (5 ECA , 403 participantes y **RR 0,28**; IC-95% = 0,20 - 0,40).

La “combinación de la vacuna con IGHB” , mostró un mayor beneficio , que la “vacuna sólo” , en la reducción de riesgo de transmisión vertical (10 ECA , RR 0,54; IC -95% = 0,41 - 0,73).

Teniendo en cuenta estos resultados , la USPSTF (USA) en 2009, “recomienda realizar un cribado de hepatitis B a todas las gestantes durante la primera visita del embarazo (y además al final del mismo si ha habido factores de riesgos)” , independientemente que la mujer se haya vacunado anteriormente o que se conozcan resultados negativos de pruebas anteriores . Ello se efectuará mediante la determinación serológica del HBsAg ya que , los test analíticos han mostrado una Sensibilidad (S) y Especificidad (E) del 98%.

Consideramos efectuar esta Introducción de interés al respecto , en lo que referiremos en esta Tesis. Todo esto nos permitirá considerar pues en DOS PARTES diferenciadas :

.- los **Resultados** a lo largo de 20 años (1995-2014) , de lo implantado por el SAS como Estrategia para Prevención de la Hepatitis B en los niños , estudiando en una PRIMERA PARTE la **Vacunación en su Cobertura como dosis inicial en el Hospital (día 0)** ; y en una SEGUNDA PARTE , los referidos a sólo Recién nacidos de madre portadora HBsAg positivo en cuanto a lo actuado como **Inmunoprofilaxis Mixta Pasiva-Activa**.

.- También en una TERCERA PARTE , nos aproximaremos al estudio viral de las **características genotípicas del virus VHB** encontrado , sobre limitado número de gestantes portadoras.

1.8 Genotipia del virus

1.8.1 Cepas mutantes

La clonación molecular del *VHB* en Medicina se consiguió a partir de 1979 en suero de pacientes y se determinó la secuencia completa de su DNA. ^(13,14,15)

En la actualidad se conocen 8 genotipos del *VHB* en todo el Mundo , denominados con letras del alfabeto (*A- H*). La diferenciación se debe a las diferencias mayores de un 8% en la composición genómica de los nucleótidos del DNA viral. Estos Genotipos se han podido describir gracias a la posibilidad de descifrar la “secuencia genómica” del *VHB* , de la que existen trabajos descriptivos actuales con mucho detalle ^(125,126) , que reflejan de los distintos Genotipos , su distribución mundial y los mapas .

Para resumir y acercándonos a lo que en esta Tesis interesa , respecto de este Apartado , definimos estos 8 Genotipos con una serie de peculiaridades de comportamiento viral que parecen relacionarse. ^(40,67,126,127,128,129,130)

Genotipo A: se describe como pandémico y es más frecuente en Europa occidental y Norteamérica. Se relaciona con mejor respuesta al Interferón (IFN), menor lesión hepática , y mejor evolución clínica. Se describen 2 *subgenotipos A* (*A1* y *A2*).

Genotipo B: más frecuente en Sudeste asiático , Japón , China y Oceanía. Se relaciona con mejor respuesta a IFN , menor lesión hepática y mejor evolución. Se describen 4 *subgenotipos B* , con mayores frecuencias en :

- *B1* en Japón
- *B2* en China y Vietnam
- *B3* en Indonesia
- *B4* en Vietnam

Genotipo C: más frecuente en Lejano Oriente , Oceanía , China y África. Se relaciona con peor respuesta al IFN , mayor lesión hepática y peor evolución. Se describen 4 *subgenotipos C*, principalmente en:

- *C1* en Japón y Corea
- *C2* en China , sudeste Asiático y Bangladesh
- *C3* en Oceanía
- *C4* en aborígenes de Australia

Genotipo D: más frecuente en Región Mediterránea , Sur de Europa , Oriente Medio e India. Se relaciona con peor respuesta al IFN , mayor lesión hepática y peor evolución. Dentro de él se describen 4 *subgenotipos D* . El *D4* parece predominar en Oceanía.

Genotipo E: descrito en África y sus repercusiones clínicas no están bien conocidas.

Genotipo F: descrito en Estados Unidos y Centroamérica. Su repercusión clínica se desconoce. Empieza a detectarse en Europa por la inmigración, como cepas exóticas en ciertos Países.

Genotipo G: descrito en Estados Unidos y Francia. Está filogenéticamente claramente separado de los Genotipos antes citados. Su repercusión clínica se desconoce.

Genotipo H: descrito en Sudamérica. Su repercusión clínica se desconoce. Son de más reciente conocimiento los genotipos *G*^(131,132); y *H*.^(133,134,135)

Esta distribución geográfica, hace ver que algunos de los genotipos señalados pueden ser propios de determinadas Regiones del mundo. Las cepas del Genotipo/Subtipo *F/adw4* son las más cercanas filogenéticamente a los *Hepadnaviridae* de la marmota y del pato, lo que sugiere que el *VHB* podría haberse originado en el continente americano.

En la siguiente tabla 6⁽¹²⁶⁾, se expone resumen de las localizaciones geográficas de diferentes Genotipos virales, Subgenotipos, y Asociaciones con ciertos Subtipos antigénicos, descritos sobre medio millar de cepas de *VHB* a nivel mundial en 2004.

Por su interés respecto a lo discutido en la Literatura científica, sobre las posibles repercusiones en ciertas cepas virales *VHB*, que presentasen algunas mutaciones, por las que “pudieran escapar a la acción” de ciertos fármacos, vacuna, e IGHB, revisamos ello, pues en la Tesis se persigue una cierta aproximación a lo que ocurre en virus *VHB* en gestantes asistidas en el HMI. Todo ello de cara a explicar la posibilidad de Resistencia o Escape a la Inmunoprofilaxis Mixta, que se aplica en el HMI en la Estrategia del SAS.

Las Mutaciones son numéricamente muy importantes en *VHB* porque éste se multiplica por RNA intermedio, mediante Transcriptasa Inversa que carece de función de corrección (*proof reading*). Hay mutaciones descritas en la literatura en todos los genes del *VHB*, aunque las bien caracterizadas se encuentran en los gen *preCore/C*, gen *Polimerasa*, y gen *preS/S*. De ellos describimos a continuación características de interés. Se han descrito varios tipos de cepas mutantes de *VHB* en los últimos años. Las más importantes son las “mutantes *pre-Core*” y las “mutantes de escape”.⁽⁶⁶⁾

Tabla 6. Origen geográfico de 568 cepas VHB de acuerdo a Genotipos , Subtipos.

Origin	Subtype	Subgenotype/genotype				Unassigned	Subtotal
		A1	A2				
South and East Africa, India	<i>adw2</i>	27 (2)	8			0	35 (2)
Europe, USA, Canada, Germany ^a	<i>adw2</i>	3	47 (4)			2	52 (4)
Mexico, Central America, Philippines	<i>adw2</i>	2	3 (1)			0	5 (1)
Central and South Africa	<i>ayw1</i>	9	1			1	11
Germany ^a , India	<i>ayw1</i>	0	0			2	2
Subtotal		41 (2)	59 (5)			5	105 (7)
		B1	B2	B3	B4		
Japan, China, Vietnam	<i>adw2</i>	24 (1)	49 (2)	0	0	2	75 (3)
Indonesia, Polynesia, Hawaii	<i>adw2</i>	0	1	4 (2)	0	1	6 (2)
Vietnam, Lombok	<i>ayw1</i>	0	0	0	10 (2)	1	11 (2)
Thailand	<i>adw3</i>	0	1	0	0	0	1
Subtotal		24 (1)	51 (2)	4 (2)	10 (2)	4	93 (7)
		C1	C2	C3	C4		
Japan, China, Vietnam, Indonesia, Tibet	<i>adw2</i>	8 (1)	0	1	0	1	10 (1)
Japan, Hawaii	<i>adw3</i>	1	0	0	0	1	2
Korea, Japan, China, Thailand, Laos	<i>adrq+</i>	56 (8)	13 (1)	1	0	6	76 (9)
Oceania, Hawaii, Malaysia, Bangladesh	<i>adrq+</i>	2	1	0	0	2	5
France, Costa Rica, Germany ^a	<i>adrq+</i>	2	4	0	0	1	7
Oceania, Hawaii, New Zealand, Japan	<i>adrq-</i>	0	0	12	0	0	12
Germany ^a	<i>adrq-</i>	0	0	1	0	0	1
Vietnam, Korea, Japan, Alaska	<i>ayr</i>	5	3	0	0	0	8
Northeast Australia	<i>ayw3</i>	0	0	0	2	0	2
Subtotal		74 (9)	21 (1)	15	2	11	123 (10)
		D1	D2	D3	D4		
Sweden, Spain	<i>adw3</i>	0	1	0	0	1	2
Sweden, Latvia, France, Germany ^a	<i>ayw2</i>	13 (1)	0	2	1	4	20 (1)
Mediterranean area, Middle East, India	<i>ayw2</i>	21 (6)	0	2	1	5	29 (6)
South Africa, Somalia	<i>ayw2</i>	0	0	3	5 (1)	1	9 (1)
Oceania, Australia, China, Japan	<i>ayw2</i>	3	0	0	9	2	14
Brazil, Alaska	<i>ayw2</i>	0	0	3	0	0	3
India, Japan	<i>ayw3</i>	0	9	0	0	1	10
Africa	<i>ayw3</i>	0	1	0	0	0	1
Alaska, Central America, Mexico	<i>ayw3</i>	0	1	2	0	1	4
Europe, USA, Tajikistan, drug addicts	<i>ayw3</i>	0	10 (2)	20 (8)	0	6	36 (10)
MS-2, USA	<i>ayw4</i>	0	3 (3)	0	0	0	3 (3)
Subtotal		37 (7)	25 (5)	32 (8)	16 (1)	21	131 (21)
		E					
West Africa, Madagascar	<i>ayw4</i>	38 (5)					38 (5)
France, Germany ^a , Japan ^a	<i>ayw4</i>	3					3
Subtotal		41 (5)					41 (5)
		F1	F2				
Central America	<i>adw4</i>	9 (2)	2				11 (2)
South America, Polynesia	<i>adw4</i>	4	23 (7)				27 (7)
Spain, France, Alaska, Japan ^a	<i>adw4</i>	4	4 (1)				8 (1)
Central America, South America	<i>ayw4</i>	1	3				4
South America	<i>adv</i>	0	1				1
Subtotal		18 (2)	33 (8)				51 (10)
		G					
SA, Europe	<i>adw2</i>	6 (3)					6 (3)
		H					
Nicaragua, Mexico, USA	<i>adw4</i>	14					14
		A/D	C/D	C/?			
Recombinant strains							
India	<i>adw2</i>	1	0	0			1
Tibet	<i>ayw2</i>	0	1	0			1
Vietnam	<i>adw2</i>	0	0	2			2
Total							568 (63)
Simian HBV strains ^b							62

Strains in parentheses are identical to other strains and not used in the phylogenetic analysis.
^a Country of author, strain with unknown origin. ^b Three strains belonging to human genotypes.

Fuente : (126)



1.8.1.1 Mutaciones en gen *preCore-Core*

Las sustituciones de aminoácidos (expresados en letras) en la posición numérica concreta , las especificamos como mutaciones y corresponden en su significado a : A=Alanina , D=Ácido aspártico , E=Ácido glutámico , G=Glicina , I=Isoleucina , L=Leucina , M=Metionina , N=Asparagina , R=Arginina , S=Serina , T=Treonina , V=Valina.

Cepa mutante pre-Core/Core (HBeAg negativo). Son variantes del *VHB* que “no producen HBeAg”. Se deben a una mutación puntual en la región *pre-Core* , que frecuentemente es consecuencia de una sustitución de una glicina (G) , por una **arginina** (R) en el nucleótido 1896 (G1896R) , lo que produce un codón de terminación prematura (detención) en la región *pre-Core* y que detiene la expresión de la proteína HBeAg. Estas variantes *pre-Core* y *core* interrumpen la producción de HBeAg durante la replicación viral. No pueden producir HBeAg. Anulan la síntesis de HBeAg , sin influir en la replicación del virus. Suelen estar estas Mutantes asociadas con los Genotipos *B* , *C* , y *D*.

Cuando en el paciente , durante la seroconversión en la que lo habitual es , negativización de HBeAg por la aparición de anti-HBe , las cepas con mutación *pre-Core* (no hacen lo habitual) , escapan al control inmunológico , se hacen predominantes y proliferan , haciendo “perpetuo el daño hepático”. Por eso , muchos pacientes “con cepas HBeAg negativo” , hacen “hepatitis crónicas activa más agresivas” y responden peor al Interferón (INF) y Lamivudina. En algunos Países se dan hepatitis fulminantes con muerte por estas variantes de *VHB* (vg. , en Japón). En el momento del diagnóstico , la tercera parte de estos casos presentan cirrosis , y sólo el 9% presenta remisión espontánea.

Por el contrario , se han visto estas variantes no sólo en enfermos con hepatitis crónica , sino también en “portadores asintomáticos” , sin que se haya conocido explicación a la falta de manifestaciones clínicas. La probabilidad de “hepatitis crónica con negatividad para HBeAg” , se relaciona con la “duración-persistencia” del virus en la persona , lo que puede explicar el predominio de estos enfermos , en Áreas geográficas en las que predomina la transmisión vertical-perinatal RN de madre portadora (larga duración de la infección en la vida de tal niño , luego adulto).

- En las variantes “*core*” que también se pueden dar en “hepatitis crónica HBeAg negativo” , las mutaciones son en otros nucleótidos y así tenemos en (A1762T) , en la que **treonina** sustituye a la alanina y (G1764A) , en la que **alanina** sustituye a la glicina , en la DNA-polimerasa del *VHB*.

La infección por “esta cepa mutante de *VHB*” se caracteriza por aislarse en pacientes que pueden tener infecciones crónicas por *VHB* , que aunque estén en fase replicativa (es decir , tienen DNA-VHB en suero) , no tienen HBeAg positivo y sí tienen antiHBe y HBsAg positivo. Predomina en países de Asia y Mediterráneo, así como en sexo

masculino, y se sugiere guarda relación con la “duración” desde una primoinfección en edades más tempranas y por ello se observan en Áreas geográficas de mayor transmisión vertical-perinatal. Es más frecuentes en los *Genotipos B, C y D*.

Hay que sospechar “cepa HBeAg negativa mutante” en un enfermo con los siguientes datos analíticos “con enfermedad crónica hepática” por *VHB*: HBsAg positivo, HBeAg negativo, antiHBe positivo, y DNA-*VHB* positivo con niveles relativamente bajos en plasma.

1.8.1.2 Mutaciones en el *gen S*: Mutante de escape

Se producen estas variantes de *VHB*, por una “mutación a nivel de la región” que codifica la síntesis del HBsAg. La variación genómica es una “sustitución en el nucleótido de posición concreta”.

Las mutaciones en este gen, cambian la conformación en el “*determinante a*”, que se localiza entre los aminoácidos 124-147 del HBsAg (como doble bucle). Los cambios se registran de dos formas:

- 1) desde posición 143 a 145, como en el caso del codón del “*determinante a*” con la mutación G145R (glicina sustituida por **arginina**);
- 2) o en toda la región del “*determinante a*”, en posición 124-147.

Comentamos que en el segundo bucle (139-147) se encuentra el objetivo para que actúen los anticuerpos neutralizantes antiHBs, tanto en el “virus salvaje” como en el “virus con mutaciones”. Pero al virus con mutaciones, los anticuerpos antiHBs no los neutralizarían. Esta “*mutación de escape*” aquí, puede ser la que permite la multiplicación del *VHB* aún en presencia de antiHBs, que no neutraliza al “virus mutado”. Esto puede ocurrir como inducción de la mutación, por vacuna recombinante o por IGHB.

Estas cepas pueden darse en:

. Individuos “vacunados” frente a *VHB* previamente (casos raros) y que desarrollaron hepatitis tras un contagio. Ello ocurrió a pesar de haber tenido una buena respuesta inmunológica a la vacuna (antiHBs positivo a título protector), pero estos anticuerpos no pueden neutralizar a las cepas mutadas, que son responsables del daño hepático que manifiesta clínica.

. Individuos transplantados (que tenían hepatopatía terminal por *VHB*), que han sido (para prevenir la recidiva en el aloinjerto), “tratados con anticuerpos IGHB vía intravenosa”, de alta potencia en el momento del trasplante y en postoperatorio, pero

en los que su cepa *VHB* mutada así , hace fracasar la aplicación de Inmunoglobulina específica (IGHB intravenosa).

Ésto puede sugerir que la “presión inmunológica” , hace que se seleccionen cepas mutantes , que “escapan” a la protección inmunológica de los anticuerpos específicos que pasivamente se le facilitan en forma de IGHB a ciertos enfermos hepáticos por VHB.

Hay que sospechar “mutante de escape” , con los siguientes datos analíticos en “enfermo con enfermedad crónica hepática por *VHB*”: HBsAg positivo y antiHBs positivo al mismo tiempo.

La mutante asociada a la monoterapia con Lamivudina (análogo de nucleósido) que se presenta como tipo “triple mutación (rtV173L / rtL180M / rtM204V)” , produce además cambios en la superficie , por las mutaciones en el *Gen S* (sE164D / I195M) , que dan lugar a una “reducción en la unión” entre el antiHBs y el virus así mutado , siendo una “mutante de escape” a la vacuna.^(137,138,139,140,141,142,143,144,145)

1.8.1.3 Mutaciones en el *gen Polimerasa*

Otras Mutaciones de interés para resistencia expresada en enfermos “tratados largamente con fármacos antivirales”

- 3.1) Asociada a Resistencia frente a tratamientos antivirales “análogos de nucleósidos” , así como a persistencia del virus.
 - . Resistencia a Lamivudina. Más frecuentemente , la “resistencia a lamivudina” lo es por mutaciones tipo rtM204V/I en la posición 204 de la Polimerasa-transcriptasa inversa. También está descrita en posiciones como L180M y rtV173L.
 - . Resistencia a Telbivudina . Está asociada a mutaciones rtM204I y a la doble rtL80I/M204I .
 - . Resistencia a Emtricitabina . Está asociada a la mutación rtM204I/V.
 - . Resistencia a Entecavir . Requiere la presencia de “múltiples mutaciones” y así tenemos que se produce en presencia al mismo tiempo de las siguientes: rtM204V , rtL180M , rtT184S/A/I/L , y rtS202G/I.

- 3.2) Asociada a Resistencia a “análogos de nucleótidos”.
 - . Resistencia a Adefovir .Están descritas por mutaciones rtN236T y rt A181T/V.
 - . Resistencia a Tenofovir .Está descrita por mutación rtA194T.

1.8.2 Mutaciones de interés / Resistencia a Inmunoterapia IGHB/Vacuna

A veces , algunas de las mutaciones , dan lugar a fallos no sólo a ciertos tratamientos antivirales orales como son “análogos de nucleótidos o de nucleósidos” , autorizados para manejar ciertos estadios crónicos en la enfermedad por VHB , sino también a fallos frente a la aplicación correcta de la “inmunoterapia pasiva” (anticuerpos monoclonales o IGHB) y también frente a la “vacuna específica recombinante” , como hemos citado en el punto 1.8.1.2 .

Tiene especial interés valorar esto, en fallos que pudiesen acontecer , a pesar de la Inmunoterapia Mixta aplicada correctamente en tiempo y pauta , en RN hijos de ciertas madres portadoras.

En dos Regiones de Italia , se describió ⁽¹⁴⁶⁾ , fallos en niños y adultos , en los que se encontró HBsAg en presencia de antiHBS , tras aplicación de vacunación completa e IGHB . Era pequeño número el caso de hijos de madres portadoras , sugiriendo que “el antígeno circulante presenta una confirmación epitópica inusual y no es neutralizado por los anticuerpos de superficie anti-*a*” . Estas observaciones sugirieron la emergencia de una “variante” del virus , con resistencia a vacuna y/o IGHB (mutante de escape de especial interés).

1.8.3 Mutaciones / Resistencia a fármacos antivirales

Posiciones de aminoácidos de Resistencia

El conocimiento de las “*Variantes con mutaciones*” concretas en ciertas posiciones numéricas para aminoácidos específicos , lleva al ajuste de los tratamientos con los fármacos antivirales de la hepatitis B concretos. Expresamos las mutaciones , y en negrita resaltamos las de mayor interés como mutaciones con resistencia a Lamivudina (Tabla 7).

Tabla 7. Mutaciones del *VHB* que expresan Resistencia a antivirales orales.

Antiviral	169 I ₍₁₎	173 V ₍₁₎	180 L ₍₁₎	181 A ₍₁₎	184 T ₍₁₎	194 A ₍₁₎	202 S ₍₁₎	204 M ₍₁₎	236 N ₍₁₎	250 M ₍₁₎
Lamivudina		L	M	T				V/I		
Adefovir				T/V					T	
Entecavir	T		M		S/A/I/L		G/I	V		V
Telbivudina								I		
Tenofovir						T				
Emtricitabina								I/V		

(1): Aminoácidos citados en la fila , corresponden a los de la cepa de Consenso original.

Fuente : ⁽¹⁴⁷⁾

En las denominaciones de las mutaciones debe conocerse que han tenido nueva nomenclatura y así especificamos que : la V555I , es ahora denominada **V207I** ; la antes

M552V es ahora, rtM204V ; la antes M552I, es ahora rtM204I ; y la antes L528M , es ahora rtL180M. (rt= retrotranscriptasa).

Actividad y Resistencias de los fármacos con actividad antiVHB

La aparición de nuevos fármacos con actividad antiVHB , persigue no sólo una “mayor eficacia terapéutica” con reducción/negativización de la carga viral , sino la mejor en cuanto a “menos producción colateral de efectos adversos” , y quizás a una terapia combinada de “más fácil administración”. Al respecto , expresamos las principales características de los hoy conocidos para poder manejar (Tabla 8).

Tabla 8 .Características de antivirales frente a , *VHB* que expresa Mutaciones de Resistencia

Antiviral	Potencia Intrínseca	Barrera Genética	Tasa de Resistencia
Lamivudina	++	+	+++
Adefovir	+	++	++
Entecavir	+++	+++	+
Telbivudina	+++	+	++(*)
Tenofovir	+++	+++	+

(*): R cruzada con lamivudina

Fuente ⁽¹⁴⁷⁾ . Mensa J. Guía Terapéutica Antimicrobiana 2014

1.9 Sobre fármacos antivirales VHB

1.9.1 Limitaciones en uso de antivirales orales en embarazada

Los medicamentos antivirales principales disponibles actualmente , frente al virus de la hepatitis B son :

- 1) “Análogos de nucleósidos” , como Lamivudina , Telbivudina , Entecavir y Emtricitabina
- 2) “Análogos de nucleótidos” , como Adefovir y Tenofovir.

Las mutaciones que se están describiendo tienen especial importancia respecto a los antivirales , por cuanto pueden estar asociadas a “fenómenos de resistencia a la medicación” , aplicada a enfermos crónicos con criterios de inclusión , en los que se intentaba aplicar nueva medicación antiviral (dados los graves efectos adversos presentados tras etapas de manejo de IFN- pegilado y Ribavirina).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en su Boletín Mensual Julio 2014 Ministerio de Sanidad , SS. e I. – Madrid , revisa las

Indicaciones Terapéuticas del más moderno antiviral frente a *VHB* , el Entecavir y concluye: ⁽¹⁴⁸⁾

1.- Indicación Nueva (para edad pediátrica) .

Entecavir (*Baraclude*-nombre comercial). Indicado para tratamiento de la infección crónica por *VHB* en pacientes PEDIÁTRICOS de 2 a <18 años , que NO hayan recibido tratamiento previo con análogos de nucleósidos , y CON enfermedad hepática descompensada , y replicación viral activa , y ALT persistentemente elevada , y signos histológicos de inflamación activa y/o fibrosis.

2.- Indicación previamente autorizada.

Infección *VHB* crónica en ADULTOS con : a) Enfermedad hepática descompensada y evidencia de replicación activa , ALT persistentemente elevada y pruebas histológicas de infección activa y/o fibrosis. b) Enfermedad hepática descompensada.

Es importante conocer que el gran esfuerzo en la aplicación desde el Hospital tras nacer hijo de madre portadora , lleva el valor añadido de conseguir la negativización para HBsAg y para la protección inmunológica específica en relación a evitar que quedase como portador el RN. Es valor añadido el evitar el “riesgo de Reactivación Secundaria” de *VHB* la aplicación de ciertas Terapéuticas Inmunosupresoras , que pudieran aplicarse en edades mayores . Otras patologías intercurrentes tributarias de ello (neoplasia , autoinmunidad , trasplantes ...) pudieran requerir terapia inmunosupresora y sería ello problemático , si hubiese quedado desde niño lactante como “portador con infección crónica *VH*”.

Deseamos exponer estos detalles que acrecientan , vistos los avances extraordinarios de la Medicina y Farmacia , el valor de la detección y aplicación de la Inmunoterapia Mixta en RN de madre portadora , así como la vacunación en la edad infantil , en la población de nuestro medio con muy alta esperanza de vida.

1.9.2 La complicación como reactivación secundaria en portadores *VHB* , tributarios de terapia inmunosupresora a lo largo de su vida

Reactivación secundaria a Terapias Inmunosupresoras

Al respecto recientemente , la European Association for the Study of the Liver (EASL) y también la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) , en sus Guías de Prácticas Clínicas , establecen sus Recomendaciones para “el manejo de la infección crónica por *VHB* y terapias inmunosupresoras”, si se prescriben al tiempo.

Por ello , la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AMPS- Ministerio de Sanidad-2014) , indica a los profesionales sanitarios que vayan a prescribir tratamiento inmunosupresor o quimioterápico a sus pacientes , “la necesidad de realizar cribado de *VHB* (HBsAg y antiHBc)” , antes de iniciar el tratamiento.

Tres grupos de pacientes han sido definidos , como que pueden de forma secundaria tener reactivación de su basal “infección por *VHB*” , como consecuencia de sus terapias inmunosupresoras , quimioterapia o con agentes citotóxicos administrados .

- Grupo 1 : para quimioterapia por tumor sólido o hematológico
- Grupo 2 : para tratamiento con inmunomoduladores o tratamientos biológicos
- Grupo 3 : para tratamiento inmunosupresores por transplantes órgano sólido

Los siguientes medicamentos ya han sido descritos como asociados a la “Reactivación Secundaria del *VHB*” en paciente portador con:

- 1- Quimioterapia tradicional: ciclofosfamida , metotrexate , mercaptopurina , flurouracilo , gemcitabina , vinblastina , vincristina , etopóxido , docetaxel , bleomicina , mitomicina , doxorubicina y epirubicina.
- 2- Anticuerpos monoclonales : rituximab , ofatumumab , tocilizumab , ustekinumab y alemtuzumab.
- 3- Anti-TNF: adalimumab , certolizumab , etanercept , golimumab e infliximab
- 4- Corticoesteroides: dexametaxona , prednisona , prednisolona y metil-prednisolona.

En el Boletín Mensual de julio de 2014 de la AEMPS-Ministerio de Sanidad. Madrid ⁽¹⁴⁸⁾ , quedan establecidas las RECOMENDACIONES por las que la AEMPS adapta las Recomendaciones Oficiales de la European Association Study Liver (EASL) y de la Asociación Española Estudio Hígado (AEEH) , y especifica lo siguiente:

Antes de estas terapias inmunosupresoras , el Facultativo especialista asistencial deberá efectuar “cribado serológico” y en base a ello , adoptar respecto a la hepatitis B , las siguientes posiciones terapéuticas tras los resultados analíticos siguientes obtenidos:

- 1) Seronegativos *VHB*. Recomendación de vacunación
- 2) Seropositivos (antigenemia o antiHBc positivo)
 - 2.1- HBsAg positivo
 - 2.2- HBsAg negativo , pero antiHBc positivo.

En ambas situaciones efectuar detección de DNA-*VHB* /PCR y efectuar tratamiento con Análogo de Nucleótido hasta 12 meses después de finalizar la terapia inmunosupresora.

2.1- HBsAg positivo:

a) HBsAg positivo y PCR/DNA/VHB<2000 UI/mL (Bajos): Si es tratamiento inmunosupresor en “corto período” de tiempo , administración de Lamivudina.

b) HBsAg positivo y PCR>2000 UI/mL (Elevados) y/o se va a realizar tratamiento inmunosupresor en “largo período” de tiempo , administración de Entecavir o Tenofovir.

2.2- HBsAg negativo y antiHBc positivo:

a) PCR “detectable= positivo”. Administración igual que los pacientes englobados arriba como 2.1 (HBsAg positivo).

b) PCR “No detectable= negativo”:

.- Medir de forma general periódicamente cada 1-3 meses transaminasas y DNA-VHB. Cuando “se inicie reactivación” , administración de Análogo de Nucleótido.

.- Con Neoplasias Hematológicas en tratamiento con Rituximab y/o regímenes combinados , si no se puede realizar periódicamente mediciones de PCR , iniciación de la administración de Lamivudina.

- 3) AntiHBc positivo en T.M.O (trasplante de médula ósea) o de células madres . Administración de Análogo de Nucleótido (tiempo no bien definido).
- 4) Trasplante de hígado de donante HBsAg negativo y anti HBc positivo, administración de Análogo de Nucleótido durante tiempo indefinido.

Considerando los criterios de la AASL (USA) y de la EASL (Europa) , no debe considerarse el tratamiento antiviral en portadora VHB asintomática con transaminasas repetidamente normales ; y sí en infectadas con clínica de VHB crónica , de más de seis meses de evolución , con replicación viral superior a 100.000 copias/mL , elevación de transaminasas , y actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática y no presenten contraindicaciones.

Con todo lo expuesto una vez más , resaltamos el valor añadido de la Estrategia contra Hepatitis B , desde la gestación y en todo RN , y especialmente como “Inmunoterapia Mixta” para RN de madre portadora , así como para todos los otros RN y niños , como “vacunación” en evitación de infección por VHB en edades mayores , que pudiera perjudicar “opciones de terapia” biológicas o inmunosupresoras para otras enfermedades que contrajesen a lo largo de su vida. Es por ello por lo que además en esta Tesis , consideramos muy valiosa la Estrategia del SAS contra la hepatitis B en Andalucía , iniciada en el Hospital desde el nacimiento .

1.10 Estrategia Vacunal frente a VHB en Recién nacidos HMI- Málaga

1.10.1 Soporte en Disposiciones Legales

España es Nación en Europa Occidental con amplia experiencia en el campo de la Vacunología , en la que en la década de los 90 (siglo XX) se implanta en niños la vacuna frente a la Hepatitis B , y por ello deseamos incardinar tal acontecimiento como Hito en nuestro medio.

Tenemos que referirnos a las vacunaciones que en España se inician con :

- .- 1) Para fiebre tifoidea , en 1887 , (Dr.Ferrán).
- .- 2) La vacunación antivariólica (escarificación) que es obligatoria en 1903 , ya que venían registrándose 6.500 muertes/año en España.
- .- 3) Para la rabia , en 1905. Iniciada con vacuna Högyes y luego Semple
- .- 4) La vacuna anticolérica viva se utiliza en 1911 (Dr.Ferrán) inyectable.
- .- 5) La vacuna F.tifoidea en 1913 , se instaura en los Ejércitos y Armada.
- .- 6) Al ingreso , en los Ejércitos son obligatorias las vacunas contra F.tifoidea , viruela y tétanos en 1920.
- .-7) Para estudios en las Escuelas públicas , es obligatoria la vacuna contra la viruela con revacunación a los 6-7 años desde 1921.
- .- 8) Es obligatoria contra la difteria en 1943 para niños de edad 1-2 años.
- .- 9) En 1944 , por la Ley de Bases de Sanidad , quedan como obligatorias las vacunas contra viruela y difteria.
- .- 10) En 1951, se ensaya aplicación con vacuna inyectable frente a poliomielitis (VPI)
- .- 11) Tras la vacunación contra la viruela , es la vacunación contra otros virus (Poliovirus), frente a los 3 poliotipos de la enfermedad poliomielítica (*VP-1/2/3*) , la que de verdad aborda vacunalmente la prevención de una tan grave enfermedad de la infancia. Llegó a ser tan importante como problema de Salud Pública y Pediatría , que en 1963 dejaba en España más de 2.000 paráliticos poliomielíticos cada año , dimensión que ahora no entenderíamos. En Mayo de 1963 se puede situar este inicio vacunal y

como Programa de Vacunación Universal de España (20-nov-1963) y con cargo a los presupuestos económicos del Estado , habiéndose aplicado bajo la Dirección General de Sanidad (Ministerio de la Gobernación) con sus Médicos del Cuerpo Médico de Sanidad Nacional y del Cuerpo Médico de Puericultores del Estado , y en los Pueblos con los Médicos de APD (Asistencia Pública Domiciliaria) y desde las direcciones en todas las Jefaturas Provinciales de Sanidad y en coordinación con los Jefes Locales de Sanidad en los Ayuntamientos de menor tamaño y con la Beneficencia Municipal y Casas de Socorro en los de mayor tamaño y capitales de provincia. Se dirigía a los niños con edades entre los 3 meses y los siete años y se inició la Campaña Universal Vacunal Antipoliomielítica con la “vacuna Sabin VPO atenuada viva” administrada en un terrón de azúcar , primero monovalente y luego trivalente oral.

.- 12) En 1965 , se introduce la vacuna triple frente a difteria , tétanos , tos ferina , como vacuna DTPe (componente tos ferina de células enteras). Se introduce para ambos sexos la del “sarampión monovalente vacuna viva atenuada” (inyectable). También en 1965 , la BCG (con cepa *Mycobacterium bovis*) se aplica intradérmicamente a recién nacidos , y a los niños con prueba de Mantoux negativo a los 5-14 años como escolares.

.-13) En 1975 se implanta el primer Calendario Sistemático de vacunaciones en la infancia con VPO-3 ; DTPe ; viruela ; sarampión ; y rubeola (para niñas 12 años). Este año se cambia la vacuna de sarampión a cepa Schwarz.

.- 14) Más adelante en tal década ya en forma combinada como “triple vírica” (inyectable) , se aplica para ambos sexos frente a sarampión , rubéola y parotiditis , siendo preparado vacunal en forma de “vacuna triple vírica atenuada”.

.- 15) Respecto a vacunaciones en recién nacidos , antes de la vacuna contra la hepatitis B , hemos de comentar que sólo se aplicó en España la vacuna contra la tuberculosis y hasta la década de los ochenta en el siglo XX en que se suspendió para España (excepto en el País Vasco). Se aplicaba a todo recién nacido la vacuna Bacilo Calmette-Guerin (BCG) como vacuna frente a la tuberculosis en forma viva atenuada intradérmica , dentro del Programa contra la Tuberculosis que se llevaba a cabo a través del Patronato Nacional Antituberculoso , desde sus Dispensarios Antituberculosos Estatales y con los Especialistas de Aparato Respiratorio-Tisiólogos , Médicos y Enfermeras de la Lucha Antituberculosa. También con cargo al Presupuesto del Estado.

.- 16) Es en época reciente tras promulgarse la **Constitución Española de 1978** , cuando se empiezan a aprobar los Estatutos de la diferentes Autonomías que estructuran las CC.AA. y las dos Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla. Las “transferencias de competencias” desde el Estado , en materia de Sanidad e Higiene , empiezan a realizarse en base al art 148.21º de la Carta Magna.

.-17) Las competencias del Estado trasferidas a Andalucía quedan concretadas mediante **Real Decreto (RD) 1118/1981** de 24 de abril de 1981 de Presidencia del

Gobierno. (BOE 15 de junio de 1981 y BOJA 15 de agosto 1981) sobre “traspaso de competencias , funciones y servicios a la Junta de Andalucía” .

En diferentes Disposiciones Legales Autonómicas se van definiendo en el tiempo , los Programas de aplicación de sus diferentes Estrategias Vacunales especialmente para la infancia. Así como en las Leyes de Salud de cada una de las Comunidades Autónomas (CC.AA.).

Las vacunaciones quedan contempladas dentro de la Salud Pública y en los paquetes de “transferencias de competencias desde el Estado Central a cada una de las CC.AA.”, de forma que paulatinamente van estableciéndose los Planes Vacunales Autonómicos.

.- 18) En 1983 para España por Real Decreto 3179/1983 , se inicia la vacunación frente a hepatitis B con preparado de origen plasmático (primera generación) , sólo para “grupos de riesgo especificados”. La fabricación del preparado vacunal era de primera generación , derivada de origen plasmático (VDP) y con limitación en su fabricación.

.- 19) En 1986 ya se autoriza la nueva vacuna recombinante genética de (segunda generación) , frente a la hepatitis B que es la que actualmente se utiliza en España y la utilizada en esta Tesis (1995-2014).

.- Es por ello que tenemos que referirnos a partir de este punto , a lo de interés en nuestro medio de Andalucía.

.- 20) La **Orden de 14 de Mayo de 1984** (BOJA nº 52 de 25 de Mayo 1984) ,en la que se establece la nueva **puesta en marcha** de vacunaciones para Andalucía , que había tomado el relevo de las competencias vacunales desde el Estado en 1981 , y ahora se reorganiza desde la propia Comunidad Autónoma.

.- 21) La primera **modificación** a la anterior Orden , tiene lugar por **Resolución de 7 de Mayo de 1990** de la Consejería de Salud. (BOJA nº 39 de 15 de Mayo de 1990) (*Derogada* por Orden de 22 de diciembre de 1995. BOJA de 30 de diciembre de 1995).

En estas fechas todavía no se hablaba de Vacunación Sistemática frente a virus de la Hepatitis B , solo se da para esta vacuna , aplicación individual y dirigida a “personas pertenecientes a ciertos Grupos de Riesgos”.

.- 22) La **Circular de 23 de junio de 1992 (Circular SC-7/92)** del Servicio Andaluz de Salud (SAS) , regulaba la Vacunación contra la Hepatitis B de Andalucía , quedando definidos “12 Grupos de Riesgo” a los que se vacunaría ya con la vacuna recombinante (VR) de segunda generación , obtenida por ingeniería genética (recombinación) y con cargo a los Presupuestos Públicos Estatales de la Comunidad. Tienen una gran penetración a través de los Servicios de Medicina Preventiva de los Hospitales del SAS , para personal asistencial , se alcanza gran experiencia con ella , y sirve de base para los Programas ampliables que posteriormente abordan el SAS y la Consejería de Salud de la Junta.

.- 23) Por **Orden del 11 de Mayo de 1994** de la Consejería de Salud (BOJA 22 de mayo de 1994) , se **introduce la vacunación antihepatitis B** en el Calendario de Vacunaciones Sistemáticas de Andalucía . Se opta en **Instrucción del SAS de septiembre 1994** por el grupo poblacional de escolares ambos sexos del Curso sexto de Educación Primaria (11 años-**adolescentes**) , a aplicar en el medio escolar y se inicia en septiembre de 1994. Se suspendió de forma universal en los alumnos matriculados el Curso académico iniciado en septiembre de 2006.

A los efectos históricos , citamos estas dos Normativas , pero conociendo que tanto la Circular como la Orden arriba citadas , han sido *Derogada* por Orden de 22 de diciembre de 1995. BOJA de 30 de diciembre de 1995 , que más adelante comentamos.

.- 24) Por **Orden de 7 de noviembre 1994** , de la Consejería de Salud (BOJA 16 de noviembre de 1994) , se dictan las Normas para detección de las madres portadoras del virus de la Hepatitis B (VHB) , además de Rubéola , Sífilis y seropositividad al VIH , en los controles periódicos del embarazo. En la Sección primera desarrolla lo relativo a Hepatitis B con detalle y se concreta por primera vez en el BOJA , que se procederá a la vacunación frente a la Hepatitis B en 6 grupos de casos. Así consta como uno de ellos el de “ hijos/as de madres con antígeno de superficie del VHB (AgHBs) , detectados en los marcadores serológicos realizados durante la gestación”.

.- 25) La **Instrucción de la Dirección Gerencia del SAS de 20 de diciembre 1994 (Sevilla)** , sobre aplicación de la Vacunación antiHepatitis B en **Programas de Recién Nacidos. Circular SC 390 /94**. En ella se inicia históricamente cuanto en esta Tesis se estudia . Acompaña el documento de 22 de diciembre de 1994 que contiene **Instrucciones para la vacunación sistemática antihepatitis B a recién nacidos** , en Andalucía dictadas por el Servicio Andaluz de Salud. (**Anexo 3**)

.- 26) **Comunicación del Jefe de Servicio de Salud de la Delegación Provincial Consejería de Salud en Málaga , de 27 de diciembre de 1994** en la que tras informar de la reunión de 22/12/1994 convocada en la Dirección Gerencia del SAS en Sevilla , se dirige como escrito número 26.120 de 28/12/1994 a los Directores Gerentes de los Hospitales de la provincia de Málaga , dando traslado al asunto: **Vacunación de antihepatitis B en recién nacidos a iniciar el 1 de enero de 1995. (Anexo 4)** .Derivada de esta Comunicación , se establece **Acta Implantación Programa V.H.B. en Recién Nacidos en el Hospital Materno-Infantil de Málaga (29 diciembre de 1994) . (Anexo 5)**. (Es a partir de esta fecha cuando se sitúa el inicio de nuestro Estudio).

.- 27) Por **Orden del 26 de septiembre de 1995** de la Consejería de Salud , se creó la **Comisión Asesora** sobre vacunaciones y enfermedades susceptibles de Vacunación en Andalucía (BOJA nº 133 , de 19 de octubre de 1995).

.- 28) Por **Orden de 22 de diciembre de 1995** de la Consejería de Salud (BOJA nº 168 de 30 de diciembre de 1995) (**Anexo 6**) , **se adapta** el Calendario-marco de Andalucía , al del Consejo Interterritorial de Sanidad. Entrará en Vigor el 1 de enero de 1996. En el **Artículo 2** se especifica “ *La distribución de las dosis vacunales antes de los dos años , según la edad , será la siguiente :*

-“ *Recién nacido : la primera dosis de HB , que se administrará antes del alta hospitalaria*”... (2) y (6)...

...“*En el caso de los hijos de madres portadoras de HB :*

- *La primera dosis de vacunas antihepatitis B se acompañará de una dosis de inmunoglobulina que se aplicará en las primeras doce horas tras el nacimiento.*

- *La segunda dosis de dicha vacuna , se administrará al mes de la primera dosis*

- *Y la tercera a los seis meses de la primera (pauta 0-1-6)*”.

y en ella se *derogan* la Resolución 7 de mayo de 1990 y la Orden de 11/05/94 de la Consejería (como hemos comentado más arriba).

.- 29) Por **Orden de 9 de febrero de 1998** de la Consejería de Salud (BOJA de 21 de febrero de 1998) se **modifica el Calendario** de Vacunaciones (Hib) y deroga la Orden de Consejería de 22-diciembre-1995. *Derogada* por Orden de 6 de febrero de 2004. BOJA de 17 de febrero de 2004.

En Andalucía , la **Ley 2/1998 de 15 de junio** , ordena los servicios y actuaciones de asistencia sanitaria pública y privada y **se crea el Servicio Sanitario Público** de Andalucía , definido en su artículo 43 . Entre sus orientaciones establece “*el derecho a la protección de la salud a través de la prevención de las enfermedades y la atención sanitaria*”.

.- 30) Por **Orden de 7 de octubre de 1999** de la Consejería de Salud (BOJA de 19 de octubre de 1999) se **modifica el Calendario** de Vacunaciones.

.-31) Por **Orden de 7 de junio de 2000** de la Consejería de Salud (BOJA de 20 de junio de 2000) se **modifica el Calendario** de Vacunaciones. *Derogada* por Orden de 6 de febrero de 2004. (BOJA de 17 de febrero de 2004).

.-32) Por **Orden de 6 de febrero de 2004** de la Consejería de Salud , se efectúa actualización en el Calendario de Vacunaciones para Andalucía (BOJA de 17 de febrero de 2004). Por la que se establece **nuevo Calendario Vacunal Infantil** . En ella se *derogan* la Orden de 9 de febrero de 1998 y la Orden de 7 de junio de 2000.

.-33) Por **Orden de 1 de septiembre de 2006** de la Consejería de Salud (BOJA de 13 de septiembre de 2006) **se modifica** el Calendario para Andalucía conforme a lo acordado dentro del Consejo Interterritorial de Salud en el Ministerio de Sanidad , ya que se adhiere la Comunidad Autónoma de Andalucía . Resaltamos que hay algunas modificaciones , pero por lo acertado quedaba , que no se modifica para nada , la “Estrategia Vacunal frente a VHB en Recién Nacidos” respecto a la previa de enero de

1995 y febrero 2004 , continuando vigente y de la que detallamos su gestación administrativa en Andalucía.

Esta Estrategia Vacunal es la que es motivo de esta Tesis en su aplicación en el Hospital Materno Infantil de Málaga durante los 20 años transcurridos entre 1995 y 2014.

.-34) Por **Orden de 10 de septiembre de 2008** de la Consejería de Salud (BOJA de 17 de septiembre de 2008) se **modifica el Calendario** de Vacunaciones . Otra también **Orden de 10 de septiembre de 2008** de la Consejería de Salud (BOJA de 14 de octubre de 2008) corrige errores de la anterior , sobre modificación en el Calendario de Vacunaciones.

.-35) Como Legislación Básica nacional , **la Ley 33/2011 de 4 de octubre** , de Salud Pública y en su artículo 6, establece el derecho a una “**Cartera de Servicios básica y común**” que incluye , entre otros , un “**Calendario Único de Vacunación**” que acordará el Consejo Interterritorial de Salud , según queda definido en el artículo 19.3.a.; y en el art.6.4 (derecho a la igualdad). (BOE 5-oct-2011)

.-36) Así mismo en la **Ley 16/2011 de 23 de diciembre** , de Salud Pública de Andalucía (en su artículo 13 punto c), establece el derecho de los ciudadanos “*a ser inmunizados contra las enfermedades infectocontagiosas , de acuerdo con los criterios establecidos por la Autoridad Sanitaria competente*”.(Ver art.70.c y 70.f). (BOJA 31-12-2011)

.-37) Por **Resolución de 24 de julio de 2013** de la Dirección General de Salud Pública , Calidad e Innovación del Ministerio de Sanidad ,Servicios Sociales e Igualdad (BOE de 6 agosto de 2013), se publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS , sobre el **Calendario Común de Vacunación Infantil en España (Anexo 7)** que queda establecido de este modo como norma general , siempre con la consideración de las excepciones que por motivos epidemiológicos se produzcan. La única vacuna a aplicar en España en el “*mes 0 es la primera dosis de hepatitis B , con pautas que diferencia para RN de madres no portadoras (0-2-6) , y para niños de madres portadoras (0-1-6)*”.

Nos interesa recalcar en esta Tesis , que tal Resolución establece que a los efectos de la vacuna de *hepatitis B* , se especifica : *que es de aplicación en pauta 0-2-6 meses de vida (como se ve se inicia en el recién nacido , dosis 0) ; pero en niños de madre portadora (HBsAg) , la pauta es distinta , 0-1-6 meses de vida (como se ve se inicia también en el recién nacido , dosis (0)) ; y la segunda dosis es al mes de vida (1) ; y la tercera dosis al sexto mes de vida (6)*. Para los dos grupos en todos los casos , se inicia el día (0) al nacer y así se refrenda en el año 2013 , lo que se viene aplicando en Andalucía desde 1-enero-1995.

.-38) En 1 de enero de 2014 , el Calendario de Vacunaciones 2014 , de la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud (de la Consejería de Igualdad , Salud y Políticas Sociales de la Junta de **Andalucía**), publicado luego con fecha 03-

febrero-2014 (**Anexo 8**) , comienza a estar vigente a partir de ésta (01-enero-2014) al **aplicar el Calendario Común de Vacunación Infantil del Ministerio de Sanidad**. Continúa en el Calendario de Andalucía-2015.

.-39) Consideraremos a los efectos referenciales de similitud , los Calendarios del Ministerio de Sanidad , y de Andalucía , con los de EEUU- 2015 y de la Asociación Española de Pediatría (AEP-2015).

1.10.2 Antecedentes de la implantación del Programa vacunal VHB en Andalucía y en HMI

Apéndice Histórico sobre la gestión administrativa en Andalucía de “la Estrategia Vacunal frente a VHB en Recién Nacidos”:

.- 1) En julio 1994 , se celebra una Conferencia de Consenso en Madrid por variadas Asociaciones Científicas de España que publican Documento técnico sobre Estrategia a seguir frente a la Hepatitis B , teniendo especial punto de interés , “la aplicación en Recién Nacidos” , entre otros grupos (Anexo 1).

.- 2) Un hecho histórico lo constituye el encargo del SAS y Consejería de Salud de la Junta de Andalucía , a un Grupo de Trabajo de destacados profesionales del Estado español de diferentes CC.AA. (Pediatría , Neonatología , Medicina Preventiva , Microbiología , Obstetricia – Ginecología , Farmacia Hospitalaria , Salud Pública , y Administración Sanitaria), para Reunión Técnica que les lleve a formular unas Recomendaciones que pudieran servir de base , a futuras decisiones de la Administración Sanitaria de Andalucía , con el objetivo de la “Vacunación contra la hepatitis B de forma Universal a la Infancia” , dentro del Programa Vacunal de Andalucía , y que de tal forma se pudiera implantar.

Por su interés en este trabajo de Tesis , “se recopila la Documentación sobre los antecedentes concretos de su historia y como se puso en marcha también en el Hospital Materno Infantil (HMI) de Málaga , la Estrategia Vacunal frente a VHB en RN”.

Convocada desde los Servicios Centrales del SAS en Sevilla , la Conferencia de Consenso de Vacunación Sistemática Antihepatitis B a Recién Nacidos , tiene lugar en Marbella (Málaga) los días 17 y 18 de noviembre de 1994. (**Anexo 9**). Se elabora la *Formulación de Recomendaciones* y queda redactada con los 13 puntos específicos y se traslada a la Dirección General del SAS en Sevilla , al frente de la cual se encuentra como Director Gerente el Dr. Ignacio Moreno Cayetano , siendo Consejero de Salud Dr. Jose Luis García de Arboleya y Tornero. Todo fue elevado por escrito por el Jefe de Servicio de Planificación Operativa del SAS en Sevilla, Dr. Rafael Pereiro Hernández.

Estudiada la Formulación de Recomendaciones (noviembre 1994) , elaborada por este Grupo de Trabajo (que coordinaron los catedráticos de la Facultad de Medicina

Prof. A.Martinez Valverde , Pediatría-Jefe Departamento del Hospital Materno Infantil; y Prof. F.Calbo Torrecillas ,Microbiología, y Jefe de Servicio Medicina Preventiva del Hospital C.Haya) ; la Dirección Gerencia del SAS en Sevilla en fecha de 20 de Diciembre del mismo año 1994 , ACUERDA que a partir de PRIMERO DE ENERO DE 1995 , SE INICIARÁ LA VACUNACIÓN ANTIHEPATITIS B , A TODOS LOS RECIEN NACIDOS DE LA COMUNIDAD DE ANDALUCÍA , como Estrategia complementaria , a la ya puesta en marcha para adolescentes escolares de 6º de EGB (Enseñanza General Básica) en el citado curso escolar.

Queda establecido en ese Acuerdo el que *“ la primera dosis vacunal debe ser administrada antes del alta hospitalaria del recién nacido y las dosis siguientes en los Centros de Atención Primaria. Al ser el Hospital responsable de la primera dosis vacunal a todos los RN , es necesario incidir en las distintas pautas de inmunización para hijos de madres portadoras HBsAg y de madres no portadoras”*, que serán pautas diferenciadas.

Deben interconectarse los Niveles diferentes de Atención Sanitaria de la Administración Sanitaria Pública y de los Hospitales Privados , y se tendrá especial atención a los de seguimiento de embarazo en Documento de :

- a) De seguimiento del embarazo reflejado en el “Documento de Salud de la Embarazada”
- b) El de “Diagnóstico Precoz de Metabolopatías Congénitas” , en todo RN mediante prueba de talón; y
- c) El de la Cartilla de Salud Infantil.

.-3) En la provincia de Málaga , siendo en la Delegación Provincial , Jefe del Servicio de Salud D. Antonio del Corral García , con fecha 27 de diciembre de 1994 , se da traslado de las Instrucciones del SAS , y ellas se hacen llegar a todos los Hospitales (públicos y privados) de la provincia de Málaga y a sus Distritos Sanitarios. Tiene lugar Entrada por Registro del Hospital Regional C.Haya el 28 de Diciembre de 1994 , con Nº de Registro 26.129 , a efectos de lo que hay que aplicar en el HMI.

Hay que valorar las fechas en que se está (Navidades)(Anexo 4).

.-4) La Subdirección Médica del H. Materno Infantil (Dr. Francisco Taboada) y la Subdirección de Enfermería (DUE Dña Antonia Vargas) , convocan Reunión Técnica Urgente en el HMI para el día 29 de diciembre de 1994 (Navidades) , con el objetivo de “la puesta en marcha del Programa de VHB a Recién Nacidos en el HMI de Málaga”. Tienen que coordinarse pues Pediatría-Neonatología (Dr.Manuel García del Río), Laboratorio Análisis Clínicos (Dr.Francisco Sanchez Rubio), Medicina Preventiva (Dr.Francisco Calbo Torrecillas y Dr.José Bautista Navajas) y la Subdirección Económica (D.Arturo García). Tras la Reunión Técnica , la Dirección Médica establece tras su aprobación , el que QUEDE OPERATIVO el Programa Vacunal a RN (de

referencia), desde las 0 horas del día **UNO DE ENERO DE 1995 en el Hospital Materno Infantil del H.C.Haya.**

Y es así , como se inicia el Programa de Prevención Sistemática de la Hepatitis B de niños, de acuerdo con las Instrucciones de Servicios Centrales del SAS en Sevilla y cómo se articula en el Hospital Materno Infantil de Málaga , entre el Departamento de Pediatría que dirige D. Antonio Martínez Valverde a su vez Catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de Málaga ; el Departamento de Tocoginecología Dr.Mario Abheshera ; el Servicio de Análisis Clínicos Dr. Francisco Sanchez Rubio y Dra. Reyes Fernandez ; y el Servicio de Medicina Preventiva Dr.Francisco Calbo Torrecillas , a su vez Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina y con el Personal de Enfermería-DUE (Cecilia Elena García, Blanca González García y Carmina Peralta Arrabal).

El Programa diferencia pues desde el primer día de la vacunación , la indicación y aplicación vacunal en :

- 1- Recién nacido de “madre negativa para HBsAg”. Pauta sólo vacunal monovalente (dosis 0) , y luego combinada para las dosis 2ª y 3ª (0,3,7 meses edad), significando que en años posteriores se cambió a (0-2-6 meses edad).
- 2- Recién nacido de “madre positiva para HBsAg” (portadora de VHB). A estos RN de madre HBsAg positiva , se les debe aplicar IGHB , en sus primeras horas de vida (antes de las 12 horas) , junto con la iniciación de su primovacunación frente a VHB (con Engerix-B) monovalente (dosis 0), en muslo contralateral . No es sólo vacunarles lo que se persigue , sino mediante aplicación de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa, conseguir una negativización antigénica viral de HBsAg ,al tiempo que su protección para toda su vida iniciando la síntesis de anticuerpos antiHBs (neutralizantes específicos) . Ésto es quedar “*inmune-protegido*” y “*además no portador*” , tras completar su primovacunación con pauta (definida como 0-1-6) con vacuna de segunda generación recombinante genética , que se inició (en el día 0 de su vida) y antes de su Alta en el Hospital de nacimiento (Anexo 5). La dosis de los meses (0 y 1) serán con preparado monovalente (VHB) , y la dosis del mes 6 con preparado combinado.

.-5) Transcurrido un año de implantación del Programa en toda Andalucía , se convoca una Reunión Técnica de seguimiento por los Servicios Centrales del SAS para coordinación entre asistencia Hospitalaria y Atención Primaria del SAS , de Andalucía , que tiene lugar en Cádiz en Marzo de 1996. (**Anexo 10**)

Han transcurrido 20 años de 1995 a 2014 , de la Estrategia Vacunal frente a la hepatitis B , aplicada como actuaciones iniciadas en el HMI-SAS-Málaga , y son estas últimas las que constituyen el Estudio de esta Tesis en su evolución y puntos críticos.

2.- HIPÓTESIS

Este trabajo de Tesis Doctoral plantea las siguientes Hipótesis que no podrían ser concluidas antes de 10 años al menos , de rodaje del Programa de Vacunación Universal Sistemática para los RN en el HMI del SAS-Málaga y que cifrábamos en :

2.1 Parte I

Gestantes, investigación de portadoras. Cribado analítico. Portadoras HBsAg ; portadoras HBsAg y HBeAg. Cobertura vacunal en Todos los RN vivos

1ª- En el HMI-SAS-Málaga , dentro de la Estrategia para Control de la Hepatitis B ¿Qué población de **embarazadas portadoras de HBsAg** tendríamos en la asistencia en nuestro medio?. ¿y de **doble antigenemia**?. Para poder tratar ¿ “qué porcentaje de sus Recién Nacidos”? , y “¿cuál sería la evolución temporal” y su significación estadística durante 20 años consecutivos , tras la implantación por el SAS en el HMI?.

2ª- ¿Qué porcentaje de “**aplicaciones vacunales a RN, respecto al total de RN vivos**” se derivaría de indicación escrita en Historia Clínica Perinatal , efectuada por Pediatría-Neonatología tras el nacimiento?

3ª- ¿Qué porcentaje de “**Consentimientos Firmados**” tras la información oportuna , se obtendría respecto de madre (padre o tutor) , de cada RN a vacunar y como condición previa a su aplicación como Proceso de Enfermería en el propio Hospital, **diferenciando , RN de madre portadora vs. de no portadora?**

4ª- ¿Qué “**Porcentaje de Cobertura Vacunal**” , con valoración anual , se conseguiría en nuestro medio para vacunados “recién nacidos de madre negativa” , y “además de madre positiva” como primera dosis Hospitalaria , sobre los 6.000 estimados RN cada año en el HMI?. “Valoración de la Cobertura de Entrada” al Programa Vacunal Infantil frente a la hepatitis B , desde el **Hospital en la dosis (0)**.

2.2 Parte II

Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa para RN vivos de madre portadora. Diferenciación de RN de gestantes españolas vs. extranjeras. Cobertura exacta. Control serológico postpauta completa , en Grupo limitado de Seguimiento . Valoración de la Eficacia de la Estrategia IT Mixta en tales RN

5ª- Para el total de “**RN hijos de madres portadoras positivas**” , teniendo presente la influencia del Fenómeno Inmigratorio ¿cuál sería la tendencia evolutiva respecto a la asistencia al parto , para RN hijos de madres portadoras positivas HBsAg “españolas vs. extranjeras”?.

6ª- Respecto a los RN de madre portadora HBsAg , ¿qué porcentaje sería atendido con la “aplicación exacta de **Cobertura con Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa**” (IGHB + vacuna dosis pediátrica) antes del Alta Hospitalaria?.

7ª- Para los “RN de madre portadora positiva” , ¿podría llevarse el “Seguimiento” de la aplicación de la pauta completa (IGHB , más primovacunación 0-1-6) , “para al menos un Grupo de Seguimiento en la experiencia temporal de 20 años” ? . Para este Grupo ¿ podría contrastarse a la edad de 9-15 meses , mediante **control serológico post pauta completa de primovacunación** , su estado de “negativización de HBsAg” y de “seroconversión a antiHBs positivo” , como expresión de la “**Eficacia Protectora** de su Inmunoprofilaxis” , por lo actuado sobre ellos?. Tanto para seguidos RN hijos de madre portadora “con sólo HBsAg” , como para los seguidos de madre “con doble antigenemia”.

2.3 Parte III

Genotipia viral y Mutaciones de virus VHB circulantes en nuestro medio , para Grupo reducido de Muestras Serológicas de portadoras. ¿“Existen mutantes de escape”?. Genotipos / Subtipos antigénicos que predominan en nuestro medio.

8ª- ¿Podríamos proceder “**parcialmente a un estudio en Centro Viroológico Nacional de Referencia en Madrid**” sobre la **Genotipia** específica del virus de

hepatitis B obtenidos de “sólo algún Grupo de madres portadoras positivas en el momento del parto”? . ¿ Nos permitiría ello conocer al menos “orientativamente qué *Genotipos*” de virus del *VHB* circulan mayoritariamente en gestantes portadoras , a las que se asiste en nuestro medio?.

9ª- ¿Habría alguna “singularidad que fuese de interés , respecto a los *Genotipos/Subtipos* de los **virus circulantes en nuestro medio (HMI)**” , respecto a los descritos para población en España de portadores por el Instituto Salud Carlos III- Majadahonda?.

10ª- ¿Habría **Mutaciones** y en su caso entre ellas , “Mutantes de escape” (Resistencia) para la Inmunoterapia Mixta IGHB y/o Vacuna recombinante , en los casos aislados dentro del Grupo concreto de nuestra serie , en que se diagnosticasen estas cepas variantes , como se describe en la Literatura? . ¿ Se ha conseguido , para los RN de tales madres portadoras la “desaparición -negativización de *VHB*” , y el estado “inmune –protegido” de sus RN , como expresión de **Eficacia de la Estrategia aún en cepas variantes?**.

11ª- Suponiendo que hubiese tipia heterogénea en cepas *VHB* de madre portadora con **infección productiva** , para los Genotipos encontrados ¿ en qué tipo de virus conseguimos su desaparición -negativización , con el actual preparado vacunal recombinante genético de última generación , que disponemos para tratar (de forma Mixta Pasiva-Activa) a los RN de tales portadoras en nuestro medio?

12ª- ¿**Estamos ante un buen Programa de Control de la infección- enfermedad HB** , como expresión de la actuación contra la circulación del *VHB* en nuestro medio , antes de aspirar a la erradicación?. ¿Podría avalar esta Estrategia Vacunal de Andalucía , una Pauta Vacunal con inicio en el RN como dosis (0) , en el Hospital HMI antes de su Alta , a los efectos de un aspecto dentro del Calendario Único Vacunal para toda España del Ministerio de Sanidad?

13ª- Transcurridos veinte años de implantación y desarrollo de la Estrategia iniciada desde el Hospital , ¿es en estas fechas **concordante con** las Posiciones- Recomendaciones de los más relevantes Organismos Internacionales específicos? . O por el contrario ¿hay discordancias y debe reconsiderarse?.

3.- MATERIAL Y MÉTODO

Para este Estudio , se han revisado todos los documentos Clínicos en Medicina Preventiva del HMI-SAS- Málaga, en los que quedaban registrados separadamente los “RN de madre negativa” y respecto de los “RN de madre portadora positiva de HBsAg”.

3.1 Detección del estado de portadora de HBsAg en la gestante

Para el período comprendido entre 1 enero 1995 y 31 diciembre 2014 (20 años), se han estudiado , las Historias correspondientes a los **126.201** nacimientos de recién nacidos (RN) vivos , asistidos en el HMI de Málaga y sus “datos de Medicina Preventiva” respecto a analítica para antigenemia HBsAg positiva o negativa en todas sus madres , asistidas a parto por el Servicio de Obstetricia del Hospital. Las Historias de las gestantes eran por Medicina Preventiva estudiadas en todos los casos , para valorar el resultado serológico del marcador de infección de la Hepatitis B “**antígeno de superficie HBsAg**” (siempre realizado en el Laboratorio Hospitalario de Análisis Clínicos) , bien a partir de que estuviese recogido en la Cartilla de Salud de la Embarazada , (por Atención Primaria para seguimiento del concreto embarazo) , o bien por Obstetricia . Si no estuviese recogido al ingreso para el parto , se valoró el resultado analítico obtenido de muestra de sangre extraída en el propio Servicio de Obstetricia y analizado también por el Servicio de Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Maternal , con carácter urgente en su caso. Recordamos que los inmunoensayos enzimáticos para HBsAg , fueron descritos en 1971 por Engwall y Perlmann , así como por Van Weemen y Schuurs. Los de fase sólida “sándwich” por Wisdon , Wolters (1976) y Wei (1977). Los más modernos con anticuerpos monoclonales por David , Drouet y Couroucé (1982).

En el Laboratorio de Análisis Clínicos del HMI , se empleó durante los diez primeros años , el ensayo fase sólida “sándwich” para detección del HBsAg Auszyme-Abbot ; y con posterioridad se pasó a tecnología COBAS de Roche Diagnostics. (**Anexo 11**)

Tras conocer Obstetricia el resultado analítico de portadora No/Sí , en la Historia Perinatal de todo RN , quedaba recogido por Neonatología-Pediatría “el estado de la madre como negativa o portadora positiva”. Valorados el total de 126.201 RN vivos en el período de 20 años , permitiría ello conocer el total , separando el grupo de “Recién nacidos de madre no portadora” (que sería lo habitual) , del de “RN de madre Sí portadora” (n=**621**) y este segundo grupo de RN sería el de una especial “atención tras el parto” .

Lo sería también la “evolución” de los RN de “madre portadora HBsAg positiva” de al menos un Grupo de Seguimiento (n=**201**).

En los casos de antigenemia positiva en suero de gestante , se valoraba también el HBeAg , para concluir No/Sí doble antigenemia.

Fueron RN de madre portadora con doble antigenemia un total de **19** casos.

Ante tal información y de acuerdo con la Estrategia Vacunal establecida con implantación desde el 1 de enero de 1995 (que lo era para todos los RN en Andalucía) , se debían seguir , una de las dos líneas de actuación , según fuese “neonato de madre no portadora” , o “neonato de madre positiva portadora”. Se valoraba ello en el seguimiento de la serie temporal de los 20 años de Estudio , respecto de lo actuado en el nivel asistencial Hospital Materno Infantil de Málaga.

Como comentamos en el punto 3.8 , respecto a la valoración para confirmación del estado de portadora-infección crónica VHB desde las muestras serológicas que daban (validación) positivas para HBsAg en el Laboratorio del HMI , se enviaron sólo algunas para constatar la Especificidad de los resultados analíticos de tal Laboratorio como Control Quality Extern.

Se ha podido estudiar en colaboración con el Centro Nacional de Microbiología (Servicio de Microbiología Diagnóstica-Dr.Echevarría JM) en Majadahonda –Madrid , las muestras de suero de algunas madres HBsAg positivas de nuestra serie tomadas al parto, asistidas para ello en el Hospital Maternal SAS Málaga y todo ello dentro de unas limitadas posibilidades económicas (muestras limitadas , han sido **43**) , pues se trataba de complejas técnicas de Virología molecular y que fueron dirigidas por tal Virólogo.

3.2 Protocolo para RN de madre HBsAg negativa

Para los RN de madre negativa , si no había contraindicación de Neonatología , tras el reconocimiento al Neonato , “quedaba prescrita la aplicación de la primera dosis de vacuna frente a la hepatitis B con la pauta 0-3-7 en los primeros años y luego 0-2-6 meses de vida (en años posteriores)” , debiendo aplicarse la “dosis del día cero (0)” en el propio Hospital Materno- Infantil por el Servicio de Medicina Preventiva y antes del alta del RN. Si el RN tenía peso < 2000 gramos , esta primera dosis vacunal para RN de madre negativa , quedaba postpuesta , para aplicación al cumplir 1 mes de edad cronológica. Si el peso era < 2.000 gramos , y se seguía la indicación de Neonatología , se estimaba el poder ser vacunado también antes del Alta.

La vacuna era facilitada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria y adquirida por el SAS desde los Servicios Centrales en Sevilla. Desde el primer día siempre ha sido “vacuna recombinante genética-segunda generación” monovalente para dosis 0 , bien de **10** microgramos en 0,5 mL. como Engerix B-GSK (**Anexo 12**); o de **5** microgramos en 0,5 mL. como HB-VaxPro de Sanofi-Pasteur-MSD (**Anexo 13**) , para aplicación intramuscular en el neonato por el personal de Enfermería de Medicina Preventiva , en la Unidad donde se encontraba hospitalizado el RN bien de Tocología (lo habitual) o en Neonatología.

Los datos registrales eran recogidos por Enfermería de Medicina Preventiva , tras su aplicación en masa muscular vasto externo (tercio medio anterolateral externo del muslo) , previa información a la madre (o en su caso padre o tutor) , y recogida de Consentimiento Informado que queda por escrito en la propia Historia Perinatal . Se han

valorado no sólo las “cifras **Absolutas** de vacunados” a los efectos de “cobertura vacunal con dosis 0 intrahospitalaria” en todos los RN de madre no portadora , sino también el “**Porcentaje** de cobertura” en tal grupo y “**evolutivamente**” en la serie temporal. A cada madre se le facilitaba por escrito , de acuerdo con las Instrucciones del SAS , Hoja Verde en la que se contenía lo aplicado como dosis 0, al tiempo que se les informaba que tal documento tenía que ser entregado en su Centro de Salud , para continuar allí la aplicación de las dosis correspondientes a los meses 2 y 6 de vida (preparado vacuna combinada con componentes varios , entre ellos VHB) y siempre en su Centro de Salud. Con ello , se registraban tales datos en el Calendario Vacunal Infantil para cada lactante en su consulta correspondiente de Pediatría de Atención Primaria para esta vacuna , y para continuación de todas las demás. Debía valorarse la entrega de la “Hoja de Negativa a la vacunación”, que se facilitaba también por el Hospital directamente a la Delegación Provincial de Salud , para la posterior opción de captación por los equipos de Atención Primaria correspondientes.

En nuestra serie de niños del Estudio , eran lo general casos de “RN de madres HBsAg negativo” , que en el Hospital sólo inician la primera dosis de su primovacuna , dentro de la pauta específica .

Además era lo especial asistir a los RN en los que también especialmente centraremos el Estudio de esta Tesis al ser nacidos “de madres portadoras de HBsAg positivo” , de cuyos resultados analíticos y riesgo de cronificación , tras la Estrategia Vacunal comentaremos detalladamente .

3.3 Protocolo para RN de madre HBsAg positiva portadora

Para los “RN de madre positiva portadora HBsAg” estaba establecida la segunda línea de actuación , para lo que tras la información concreta dada a la madre (padre o tutor) del RN concreto , se obtuvo también el Consentimiento Informado por escrito , para proceder a la aplicación de la Estrategia Vacunal prescrita por Neonatología.

Ésta consistía en :

- a) La aplicación de 1 dosis intramuscular (i.m.) , en masa muscular vasto externo (tercio medio anterolateral externo) de “Inmunoglobulina hiperinmune de origen humano de la Hepatitis B (IGHB)” (**Anexo 14**) .
- b) Además también se aplicará en todo caso , independientemente de su peso al nacer (mayor o menor de 2.000 gramos) , la “primera dosis de vacuna” por vía intramuscular , pero en punto anatómico distinto al de la IGHB (muslo contralateral) y sin mezclarse ambos preparados.

Todo esto en las primeras horas del primer día de vida del RN. Ésto es la “Inmunoterapia Mixta Pasiva - Activa” en el día 0 , a aplicar en el Hospital (IGHB más vacuna).

Las siguientes dosis (2ª y 3ª) y sin IGHB (sólo ya de vacuna) , debían aplicarse en su Centro de Salud tras el Alta hospitalaria , con una pauta distinta a la de los niños de madre negativa , y que era la “pauta de primovacuna 0-1-6” (es decir , la segunda

como monovalente dosis al mes de vida , y la tercera dosis en vacuna combinada al 6º mes de vida). Lo habitual , debía ser que las dosis 2ª y 3ª (de los meses 1 y 6) , se apliquen en su Centro de Salud por Pediatría de Atención Primaria , pero con el riguroso seguimiento cronológico especificado.

Así se le entregaba (constancia de lo actuado en el HMI) en la Hoja correspondiente a la madre para entregar en su Centro de Salud.

Para las demás vacunas (distintas a las de hepatitis B) , tanto para nacidos de madres no portadoras , como de portadoras , debía iniciarse su Calendario Vacunal en el mes 2º de vida del RN y en su Centro de Salud por Pediatría (en los primeros años lo era en el tercer mes de vida).

Para los “RN de madre portadora , pero prematuros con peso < 2.000 gramos” , aparte de la dosis (0) hospitalaria , después se aplican otras tres dosis independientemente y completan la pauta de primovacunación con “cuatro dosis vacunales” (las dos primeras con preparado monovalente).

El seguimiento podía hacerse tanto en el Hospital por Medicina Preventiva , como en Atención Primaria del SAS . Para este Estudio , se revisarían todos los documentos clínicos de Medicina Preventiva , en los que quedaban registrados los “RN de madre portadora” , a los que se les debía aplicar en el Hospital y antes de su Alta hospitalaria (tras prescripción Neonatológica y tras recoger el Consentimiento Informado) , los datos correspondientes a la aplicación de la vacuna dosis 0 y de la IGHB antes del Alta hospitalaria.

3.4 Consentimiento Informado de madres para aplicación vacunal en todos los RN

La madre (en su caso padre/tutor) , de todos los RN que durante este período deben recibir la vacuna antihepatitis B , son correctamente informadas previamente , de la aplicación de la vacuna y de su utilidad. La información era dirigida de forma específica para cada uno de los dos grupos , según el estado analítico de la gestante:

a) Grupo RN “de madre HBsAg negativo” , a los que se aplica 1ª dosis vacunal (dosis 0) Hospitalaria en las primeras horas de vida y completan su primovacunación en Pediatría Atención Primaria, con la pauta específica . Éstos “no requieren control serológico” postvacunación completada.

b) Grupo RN “de madre HBsAg positivo” , a los que se aplica la primera dosis vacunal (de la pauta 0,1,6) e IGHB en las primeras horas de vida en el HMI , y completan su primovacunación en Pediatría Atención Primaria. Éstos “requieren control serológico” tras completar su primovacunación (9-15 meses de edad).

El procedimiento de información y Consentimiento Informado lo es ajustado a lo siguiente , durante la estancia Hospitalaria de la madre y su RN (si la gestante es no portadora HBsAg) , y en las primeras 24-48 horas , todo RN con peso > 2000 gramos , recibirá primera dosis vacunal , de vacuna hepatitis B. En todo caso de RN madre

portadora HBsAg positiva , además de la primera dosis vacunal , el RN recibirá IGHB en las primeras 12 horas.

Estas indicaciones e información a las madres gestantes (en su caso padre o tutor) , la realiza el Pediatra y/o Medicina Preventiva. Se recoge tanto la firma del Consentimiento , como la indicación clínica Neonatológica en la Historia Clínica del RN. Lo es para aplicación de vacuna sólo (dosis 0) , con o sin IGHB (según el grupo de riesgo al que pertenezca el RN), por el Servicio Medicina Preventiva (equipo de Enfermería).

Desde la Ley de Autonomía del Paciente , L41/2002 de 14 de noviembre de 2002 , que entró en vigor en mayo de 2003 , ésta es tenida en consideración (BOE 15-noviembre-2002). Así mismo se tiene en consideración la Orden de Consejería de Salud de Andalucía de 8 de julio 2009 (BOJA 6-agosto-2009).

Para ello todos los días (de lunes a sábado incluido) , Medicina Preventiva- área de Enfermería , acude a las plantas de Hospitalización de Maternidad y Neonatología, a aplicar esta Estrategia Vacunal a los RN , tras comprobar indicación del Pediatra-Neonatólogo y Consentimiento Informado de las madres. En los últimos años , desde 01-junio-2011 (Acta HMI de 26-mayo-2011) para converger con el Programa del SAS sobre Alta Precoz en Obstetricia , los domingos y festivos son aplicadas por Obstetricia, pero bajo control y registro de Medicina Preventiva a todos los efectos.

Existe un apartado en la Historia Clínica Perinatal de todos los RN en HMI de Málaga (**Anexo15**), donde consta campo uniformado , para recoger Consentimiento (madre) , Indicación vacuna VHB (Neonatología),y lo Actuado como Aplicación (Medicina Preventiva). En caso de IGHB (al no ser indicación estándar para todo RN , como sí lo es la vacuna) , lo indica por escrito específicamente en la Historia Perinatal , el Pediatra. Recogemos este campo del documento-Historia Perinatal del RN (Figura 18).

Figura 18. Campo-apartado de Consentimiento de Vacunación VHB (en Historia Perinatal) de TODO RN.HMI.Málaga

VACUNACIÓN VHB

1. Servicio de Pediatría (Neonatología) Fecha

Reconocido este neonato por (nombre y apellidos):

Dp/ Vacuna antihepatitis B. Aplicación IM anterolateral muslo. Firma:

2. Servicio de Medicina Preventiva

Aplicada DOSIS vacunal de LOTE

..... microgramos en muslo a las horas del DÍA

Fdo. D. Enfermería:

3. DOY CONSENTIMIENTO

El padre, madre, tutor. D/Dª DNI

Firma:

3.5 Valoración de las Coberturas vacunales en todos los RN

Se obtienen las “Coberturas Vacunales” respecto a la aplicación de la primera dosis hospitalaria (dosis 0) al nacimiento de todos los RN vivos , tanto de madre positiva como de negativa.

Éstas coberturas lo serán en términos de “casos absolutos” de aplicaciones , así como de los “porcentajes” , respecto al “total de RN vivos” , habidos en el Hospital mensual y anualmente. Esta información debe tramitarse administrativamente a la Delegación Provincial de Salud , a través de la Gerencia del Hospital mensualmente.

3.6 Valoración de las Coberturas de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa en RN de madre HBsAg positiva

Registro independiente debe llevarse para valorar “la aplicación completa” de la “Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa” , respecto a la aplicación de la IGHB , y de la vacuna dosis 0 en el Hospital y antes del Alta. Tanto el valor “absoluto” de ambas aplicaciones , como el de sus “porcentajes” pero referidos sólo, al “total de RN de madres portadoras HBsAg” , definirán éstos las valoraciones de Cobertura para IGHB (I.Pasiva) y para vacuna (I.Activa). Se persigue “evitar la infección crónica” y sus posibles consecuencias clínicas en los RN de madre portadora , que como tal pudiesen quedar , caso de no aplicar desde su nacimiento tal Estrategia Preventiva frente a esta patología infecto-contagiosa , generadora incluso de enfermedad crónica y en ocasiones hepatocarcinoma primario a lo largo de su futura vida.

3.7 Valoración en Grupo con Seguimiento intrahospitalario. Control analítico post- aplicación Inmunoterapia Mixta completa en RN de madre HBsAgpositiva

Se les informaba por Medicina Preventiva , de la necesidad del “seguimiento de los niños nacidos de madre portadora positiva” , al finalizar su completa pauta de primovacunación , para comprobar la Eficacia. En Medicina Preventiva del Hospital o bien en su Pediatría de Atención Primaria , se puede llevar el seguimiento a los efectos de constatar que se habían cumplido , todas las aplicaciones cronológicamente de la pauta completa de primovacunación 0-1-6 meses , para que además se constataste mediante una extracción analítica de sangre del lactante , entre los meses 9 y 15 de su vida , si había habido (determinación analítica) , su negativización de HBsAg y positivización de antiHBs (anticuerpo frente al antígeno de superficie de la Hepatitis B) a título superior a 10 mUI/mL (título protector de seroconversión postvacunal) (**Anexo 16**). Ello nos llevaría a la catalogación individualmente, de Eficacia de la Inmunoterapia

Mixta en el RN de madre portadora y queda definido en su caso tal RN, como “Inmune-Protegido”.

El Grupo con Seguimiento por Medicina Preventiva en el Hospital para RN de madre portadora lo fue en **201 RN** y lo sería para dos objetivos:

- 1) “Valoración del Cumplimiento Completo del Protocolo de tal Estrategia Vacunal”, iniciado con IGHB y Vacuna dosis 0 en el HMI (dosis siguientes del lactante en Atención Primaria-Pediatría).
- 2) “Valoración de la Eficacia Protectora con respuesta inmune positiva a la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa”, tras la finalización completa y la determinación analítica (llevada a cabo por el Laboratorio de Análisis Clínicos) en su control - seguimiento, definiendo que quedó “Inmune-Protegido”, o en caso contrario “Portador” o “Susceptible-no inmune”, para decidir clínicamente al respecto y seguimiento por Pediatría.

3.8 Valoración en CNM-Majadahonda de “Control Quality Extern” de algunas muestras de gestantes portadoras

Se consideró la oportunidad de efectuar “Control Quality Extern” para confirmación de la positividad /reactividad” respecto del resultado positivo HBsAg detectado en el Hospital-Laboratorio Análisis Clínicos , para “algunas muestras de suero de gestantes-portadoras”, que se enviaban además para estudio de Genotipia/Subtipia.

Para ello se enviaban sólo algunas muestras (**n=43**) para la realización en su caso , no sólo de test Inmunoenzimático (EIA) , sino también del test de Ensayo de Neutralización (EN) , en el Laboratorio de Virología de Majadahonda (Dr.Echevarría JM).

Las muestras fueron estudiadas de nuevo en el Laboratorio de Referencia para confirmación de la presencia del HBsAg como “Control Quality Extern”, mediante :

- 1º) Ensayo EIA (inmunoenzimático) , automatizado con amplificación de señal por quimioluminiscencia (Vitros ECi Ortho Clinicals Diagnostics.Raritan , NJ.USA) , con umbral de detección en 0.125 UI/mL.

Las muestras fueron catalogadas con resultado positivo , si se obtuvo en el suero de la gestante valor ≥ 1 U/ECi. A su vez se subdividieron en :

- 1.1-**Confirmado HBsAg** con resultado ≥ 15 U/ECi.
- 1.2-**Bajo título HBsAg** con resultado < 15 U/ECi y hasta 1 U/ECi.
- 1.3-**Negativo HBsAg** con resultado < 1 U/ECi.

- 2º) Para estudio más detallado se procedió a estudiar en otro Ensayo (era el **Ensayo de Neutralización**) , aquellos sueros que en EIA automatizado , dieron los resultados de **Bajo título HBsAg** con resultado < 15 U/ECi y hasta 1 U/ECi , y los de **Negativo HBsAg** con resultado < 1 U/ECi . La presencia de HBsAg según “test de Ensayo de Neutralización” , lo fue con Anticuerpos policlonales (antiHBs) , cuyo umbral de

Sensibilidad es aproximadamente 0,08 nanogramos (ng) de HBsAg/mL. Se consideró confirmado cuando se obtuvo lectura base mayor o igual a 0,025 A , acompañada de $\geq 50\%$ de Neutralización.

Además se estudiaba en tales sueros **antiHBs y antiHBcTotal**. La detección de estos dos últimos lo fue mediante método automatizado en enzimo fluorimetría (ELFIA) (Vitros ECI, Ortho Clinical Diagnostics. Raritan, NJ.USA)

Fueron estudiadas 43 muestras de sueros mantenidos en congelación desde la toma hasta su estudio , en el Centro Nacional de Referencia y todas eran correspondientes a una serie limitada de gestantes positivas HBsAg (validadas en el Laboratorio de Análisis Clínico del Hospital HMI).

Criterios de inclusión “Estado portadora infección crónica VHB confirmado”:

Era clasificado suero de “portadora positiva , si la muestra reunía alguno de estos tres criterios” que señalamos ; y para todo restante caso , la clasificación era, como “negativo por confirmatorio” (aunque había que clasificar los denominados positivos pero con Baja Reactividad HBsAg).

Criterio 1 : **HBsAg ≥ 15 U/ECi por EIA.**

Criterio 2 : **Ensayo de Neutralización positivo** (lectura de base $\geq 0.025A$ y además $\geq 50\%$ de Neutralización) y además **antiHBs negativo y antiHBc Total positivo.**

Criterio 3: **Ensayo de Neutralización positivo** y además **nPCR-DNA-VHB positivo.**

3.9 Valoración en CNM-Majadahonda de muestras limitadas para Genotipia *VHB*. Genotipo / Subtipos antigénicos , y asociaciones (gestantes portadoras)

Respecto del interés de la valoración de los “Genotipos/Subtipos de virus de la Hepatitis B” en nuestro medio , debe conseguirse (dentro de las limitaciones presupuestarias económicas) , en el Centro Nacional de Microbiología en Majadahonda Madrid (Ministerio de Sanidad) y en su Servicio de Diagnóstico Microbiológico (Virología) que dirige el Virólogo Dr.J.M. Echevarría Mayo , el que se procesen “cierto número” de muestras de suero de gestantes portadoras crónicas del VHB tomadas en el momento del parto.

Para estudio de *Genotipos y Subtipos* había que partir de muestras “HBsAg positivo” y además con “ infección productiva” , esto es “con detección de virus completo , para a partir de su genoma viral” , poder valorar datos para su tipia genómica.

- Para el estudio de viremia en las 43 muestras , se realizó en el CNM-Majadahonda , la “**detección de DNA del VHB**” , mediante método PCR anidada (n-PCR) centrada en un fragmento de la Región ORF-S (marco de lectura abierto para el gen del antígeno de superficie o de envoltura HBsAg) , que codifica los aminoácidos 112-212 del HBsAg. De las muestras enviadas (n=43) del Grupo de Seguimiento (sueros de madres positivas) , concretamos que en **19** sueros , pudo detectarse el genoma viral . Se consideró oportuno en estas 19 muestras PCR-DNA-VHB positivas , proceder a la

valoración tanto del “*Genotipo* como del *Subtipo* y sus *Asociaciones*” respecto de *virus circulantes VHB* en nuestro medio , aunque fuese en muestras limitadas.

.- Se elabora árbol filogenético con “asignación de genotipo” , a las muestras en las que se detectó el virus *VHB* y su genoma viral.

Se determinó :

1) Genotipo viral , mediante “Hibridación reversa” del amplificado obtenido con test de **LiPA** (Line Probe Assay)-HBV- Innogenetics S.A. Para *cuantitativo* , “amplificación genómica” de PCR . La PCR anidada lo es con iniciadores de secuencias conservadas de la región *P* del genoma *VHB* con sensibilidad analítica 1.000 copias/mL.

2) Además se procedió a la “**Secuenciación Directa**” del fragmento amplificado , para determinación tanto del *Genotipo* viral , como del *Subtipo* antigénico , sobre la secuencia de bases obtenida.

La asignación del Subtipo antigénico del HBsAg , se efectuó con los “criterios de asignación” publicados por Echevarría (2005). (Figura 19).⁽¹⁴⁹⁾

Figura 19 : Asignación del Subtipo de HBsAg en gestantes portadoras (PCR-DNA-VHB positivo) (n=19). CNM.HMI

APÉNDICE I. Asignación del subtipo de HBsAg.

Criterios de asignación (ver Echevarría JM et al.. J Med Virol 2005; 76:176-184) :

122 K/R para d/y; 160 K/R para w/r; 127 P/T/L-1 para w1-2/w3/w4; 134-159 F-A/Y-G para ayw1/ayw2; 177 V/A para q+/adq-; 178 P/Q para q+/adwq-, aywq-

Muestra	122	160	127	134	159	177	178	Subtipo
486	R	K	T	T	G	V	P	ayw3
487	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
488	R	K	L	F	G	V	Q	ayw4q-
489	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
494	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
496	K	K	P	F	A	V	P	adw2
499	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
500	K	K	L	F	G	V	Q	adw4q-
501	R	K	I	Y	G	V	P	ayw4
502	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
505	K	K	P	F	A	V	P	adw2
506	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
507	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
514	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
517	K	K	H	Y	G	V	P	adw?
518	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
526	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
527	K	K	P	F	A	V	P	adw2
528	K	K	P	F	A	V	P	adw2

Sinesio Delgado, 6
28029 Madrid
ESPAÑA

Teléfono 91 387 78 00
Fax
e-mail:

Se agrupan los diferentes genotipos de VHB identificados para valorar las proporciones circulantes virales en el HMI , como expresión de lo que acontece en nuestro medio , al menos orientativamente.

3.10 Valoración en CNM-Majadahonda de muestras limitadas para Mutaciones (gestantes portadoras)

3.10.1 Estudio de Mutaciones en Grupo definido

Posteriormente se analizaron las secuencias para la detección de presencia de “Mutaciones” . Se estudió la presencia de Mutaciones en **19** muestras (nPCR -DNA- VHB-positivas) con diagnóstico de “infección productiva” de las enviadas a tal Centro Nacional . Se orientó el estudio hacia la presencia de aquellas que pudiesen predecir por cambios (observados en ciertas posiciones de codones numéricas-aminoácidos) , relación con fenómenos de una concreta resistencia a la Inmunidad vacunal y/o a un fracaso de la Inmunoterapia Mixta aplicable en recién nacidos . También descrita en fracasos de la IGHB por vía intravenosa en trasplantados hepáticos como referencia .
.- Fueron pues dos los procedimientos utilizados : “Hibridación reversa” y “Secuenciación”. Si se identificaron *Genotipos* no concordantes entre los dos procedimientos , se realizó la Revisión Manual del Cromatograma para confirmar la secuencia , y en su caso se repitió la secuenciación a partir de un nuevo amplificado obtenido de la muestra original de la gestante concreta. Todas las Mutaciones observadas , se confirmaron también sobre Revisión Manual del Cromatograma.

3.10.2 Estudio de Mutaciones de especial interés (Resistencia a Inmunoterapia) en Grupo definido

La valoración de Mutaciones en los genomas identificados , pudieran ser de interés a los efectos de valorar una posible “ ineficacia protectora” , tras la aplicación de Inmunoterapia Mixta (IGHB/vacuna recombinante genética) a los RN de madres portadoras (con presencia de virus *VHB* con mutaciones específicas).

Especial atención se prestaba a detectar aquellas Mutaciones descritas en la Literatura científica , como “asociadas a ineficacia de IGHB y/o vacuna recombinante” aplicadas a RN-hijo de madre portadora , esto es , resistencia para la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa, con la pauta que se venía aplicando en la Estrategia Vacunal de Andalucía y del HMI.

No fueron motivo de análisis las mutaciones específicas de variantes asociadas a Resistencia para los fármacos antivirales (análogos de nucleósidos , ni análogos de nucleótidos).

En caso de identificarse alguna “mutación que pudiese estar asociada a resistencia a IGHB y/o vacuna” (ocurrió en **dos casos** de gestantes portadoras del grupo del HMI enviadas a CN-Majadahonda) , valoramos en su caso mediante seguimiento clínico-

analítico de tales RN , si hubieran tenido relación con la “ Eficacia o no” de la Inmunoterapia aplicada en el Hospital Materno Infantil en nuestra serie temporal.

3.11 Método Estadístico

Un tema primordial en esta Tesis es la valoración de las “tendencias de los porcentajes” de interés , encontrados en los 20 años del Estudio. Se ha realizado en colaboración con Bioestadística (Prof. Dra. Francisca Rius. Facultad de Medicina de la UMA) .

Las figuras en primer lugar , proporcionan una excelente apreciación visual de la evolución en el período.

Es variable muy importante la “Prevalencia de RN de madres portadoras HBsAg , respecto del total de RN vivos”.

Otras variables analizadas han sido “Porcentaje de Cobertura Vacunal en todos los RN nacidos vivos” ; “Porcentaje de Consentimiento maternal para la Inmunización Activa de los hijos” ; “Porcentaje de Cobertura de aplicación de Inmunoterapia Mixta en los RN de madre portadora” ; y en todo caso , los “Porcentajes de las aplicaciones en el Hospital HMI antes del Alta” del RN del Hospital.

Al presentar la serie de Prevalencias anuales , se puede observar el ascenso , descenso , o valor constante , en la dinámica evolutiva de las variables estudiadas en relación con la actuación intrahospitalaria , conforme a la Estrategia Vacunal del SAS definidas para el HMI de Málaga.

El “estudio estadístico de las tendencias” , en el período , se ha realizado mediante el uso de las técnicas de “regresión lineal” , considerando , como “ variable-dependiente” los respectivos “**porcentajes**” encontrados ; y como “ variable-independiente” o predictora , el “**año**” de la serie específicamente comprendido entre 1995 y 2014.

En cada uno de los casos , se ha calculado el “ **coeficiente de correlación lineal**” , su “ **significación**” mediante el análisis ANOVA , y por último los “**coeficientes de regresión**” del modelo para la ecuación. Coeficiente de regresión negativo , constataba indicador de relación inversa , esto es indicador de “descenso” en la tendencia .Y coeficiente positivo , era indicador de “ascenso” en la tendencia.

Se ha determinado el “grado de significación de las distintas evoluciones” para las Prevalencias temporales de RN de madres portadoras positivas , según fuesen españolas o extranjeras ; y la relación total vacunados *v.s* total RN , mediante el uso del “contraste de hipótesis Chi cuadrado”.

Para cada tabla/gráfica , expresamos el “ coeficiente de correlación” (**r** = positivo o negativo con su valor , siendo más alto , cuanto mas próximo esté al valor = 1) ; la significación estadística , valor (**p**) es a partir de $p < 0,05$; y el coeficiente de regresión según sea positivo o negativo , nos expresa la tendencia de ascenso o descenso respectivamente.

Los cálculos estadísticos se han realizado mediante el uso del software estadístico SPSS-V.20.0.(SPSS for Windows. SPSSInc , Chicago, USA). Esta sistemática nos permite apreciar las “tendencias de la evolución de las Prevalencias”. Los resultados que se presentan , permiten conocer el sentido epidemiológico de una tendencia en la serie temporal.

3.12 Preparados vacunales HB de segunda generación (Vacuna recombinante genética)

La Consejería de Salud-SAS a través del Servicio de Farmacia Hospitalaria HMI , facilita el preparado vacunal de segunda generación recombinante genética .Se aplicó en los diez primeros años el preparado vacunal de segunda generación recombinante genética Engerix B 10 microgramos (GSK) ; y posteriormente , HBVAXpro 5 microgramos (SP-MSD). Ambos preparados se aplicaban por vía intramuscular , y pertenecen al código en la F.Eur ATC-J07BC01. (**Anexos 12 y 13**).

3.13 Preparado IGHB

También facilitada por el Servicio de Farmacia Hospitalaria , para el manejo del componente de Inmunoterapia Pasiva , se utilizó IGHB para aplicación intramuscular (i.m.) como preparado F.Eur ATC-J06BB04 , en dosis de 40 UI/Kg peso del RN , ó 0,5 mL , Igantibe 200 UI/mL (Lab Griffols) , en las primeras 12 horas de vida , del RN (**Anexo 14**).

4.- RESULTADOS

Consideramos éste , el Apartado de nuestro Trabajo , donde especialmente , sacamos datos para Conclusiones , de un Estudio realizado durante un número de años importante (20 años) , tras la implantación de esta Estrategia Vacunal por el SAS . El Estudio se ha realizado desde el primer año de implantación de la Estrategia vacunal en RN de madres “no portadoras” y “portadoras de *VHB*” en HMI de Málaga (año1995) , hasta el pasado año (2014), sumando un total de 20 años , en los que han nacido 126.801 RN vivos . El objetivo de este Programa – Estrategia frente a *VHB* en RN es , además de dotar (al igual que a todo RN) de anticuerpos antiHBs frente a *VHB* de por vida , NEGATIVIZAR en sangre de los “RN- hijos de madre con HBsAg positivo”, el virus de la Hepatitis B .

Resumiríamos pues , que nuestra Estrategia Vacunal , entre los años 1995-2014 , ha sido valorar :

- 1) La aplicación (dosis 0) en los “RN de madre no portadora”, iniciada en la Maternidad
- 2) Incidir sobre la población de niños “RN hijos de madre HBsAg positivo” , aplicando en ellos la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa con la inmunoglobulina específica anti*VHB* (IGHB), en las primeras 12 horas de vida y la Vacuna anti*VHB* dosis (0) hospitalaria (de la pauta 0-1-6 m para todos estos RN , cualquiera que sea su peso). Seguimiento en grupo limitado para valorar la eficacia.
- 3) Una aproximación al conocimiento de Genotipia del virus identificado en algunas gestantes portadoras.

Los Resultados globales y observaciones, basándonos en las Hipótesis que a principio de este Trabajo nos planteábamos , son los que a continuación describimos.

4.1. PARTE I :

COBERTURAS VACUNALES DE LA DOSIS 0 PARA TODOS RN VIVOS

4.1.1 Sobre los nacimientos habidos en HMI 1995-2104

A título introductorio , expresamos la población pediátrica nacida de toda madre gestante , que ha sido motivo de estudio en el HMI a los efectos de esta Tesis.

Durante el período de Estudio 1995-2014 han nacido en el HMI un total de **126.201 RN vivos**.

Para los cinco primeros años de este período de Estudio (1995-1999) se llevó un comparativo entre los RN vivos totales habidos en toda Andalucía , con los habidos en el HMI de Málaga , para valorar el porcentaje de RN en el HMI de Málaga , respecto al

total de Andalucía. Los valores son los que expresamos (Tabla 9) . Fueron el 7,86% , sobre todos los nacimientos registrados en los Hospitales Públicos y Privados de la Comunidad Autónoma de Andalucía , de donde obtenemos la carga correspondiente al HMI de Málaga que siempre se ha mantenido , alrededor del 7-8% de los nacimientos de toda Andalucía.

Tabla 9 . Comparativo RN vivos . HMI-Málaga vs. Andalucía. 1995-1999

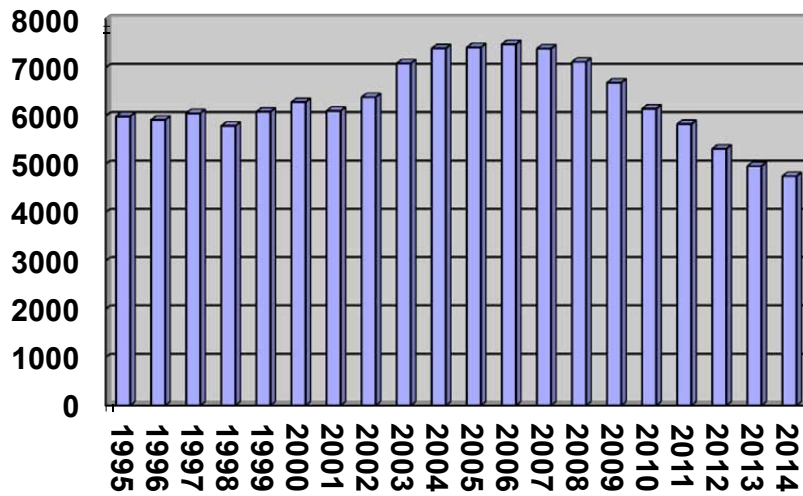
Año	RN vivos Andalucía	RN vivos HMI-Málaga	% en HMI Málaga
1995	79.010	5.991	7,18
1996	76.210	5.919	7,76
1997	76.450	6.054	7,91
1998	74.364	5.796	7,79
1999	73.441	6.082	8,28
Total	379.475	29.842	7,86

Especificamos en cifras absolutas el total de RN vivos en el HMI durante todo el período de Estudio (1995-2014) y su representación por años (Tabla 10)(Gráfica 3).

Tabla 10. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

<i>AÑO</i>	<i>RN vivos</i> HOSPITAL MATERNO INFANTIL . MÁLAGA
<i>1995</i>	5.991
<i>1996</i>	5.919
<i>1997</i>	6.054
<i>1998</i>	5.796
<i>1999</i>	6.082
<i>2000</i>	6.282
<i>2001</i>	6.102
<i>2002</i>	6.386
<i>2003</i>	7.087
<i>2004</i>	7.398
<i>2005</i>	7.419
<i>2006</i>	7.484
<i>2007</i>	7.392
<i>2008</i>	7.118
<i>2009</i>	6.686
<i>2010</i>	6.144
<i>2011</i>	5.832
<i>2012</i>	5.320
<i>2013</i>	4.958
<i>2014</i>	4.751
TOTAL	126.201

Gráfica 3. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014



Sobre los totales anuales de RN vivos en el HMI , observamos un descenso en sus cifras absolutas en la serie temporal. Nuestros resultados han sido analizados estadísticamente y puede observarse que “No hay regresión lineal en el número total de recién nacidos por año , de toda la serie temporal. Línea de **tendencia descendente** . **Estadísticamente NO significativa** , (p=0,449)”. (Gráfica 4)(Tabla 11).

Gráfica 4. Tratamiento Estadístico. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

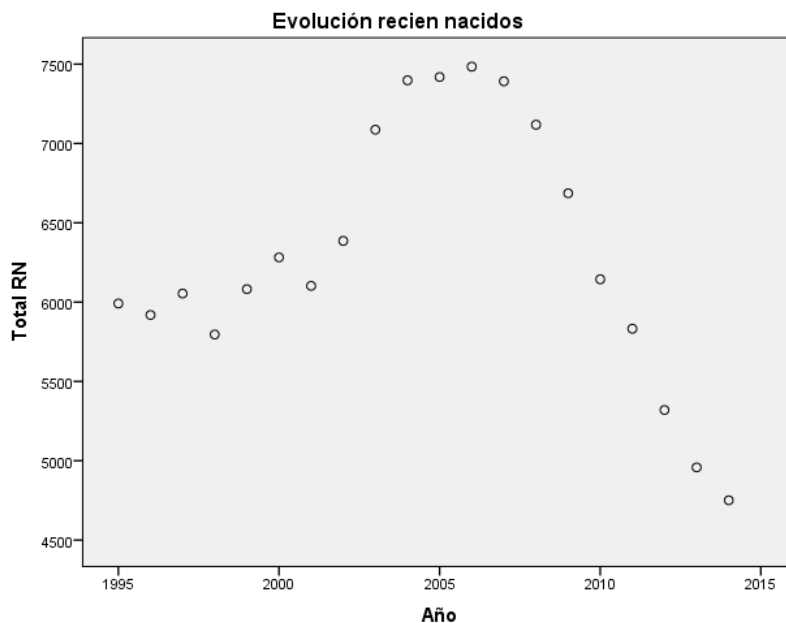


Tabla 11. Tratamiento Estadístico Regresión. TOTAL RN vivos HMI . Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014.

Regression

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,179	,032	-,022	821,167

ANOVA

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	403637,703	1	403637,703	,599	,449
	Residual	12137663,247	18	674314,625		
	Total	12541300,950	19			

Coefficients

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	55694,600	63830,511		,873	,394
	Año	-,24,637	31,843	-,179	-,774	,449

4.1.2 Coberturas vacunales para todos los RN

De acuerdo con las Instrucciones del SAS , el día 1 de enero 1995 en todos los Hospitales públicos de Andalucía se iniciaba la Estrategia Vacunal frente a la Hepatitis B para atención a dos grupos concretos de RN

- 1.- Vacunación que sería aplicada en el Hospital , con la condición de que previamente se conociese , que la “madre no estaba infectada como portadora del VHB”. Vacunación Intrahospitalaria de todos estos RN , con la dosis (0) , de la pauta de primovacunación de tres dosis , en forma (0, 3 y 7 meses de vida) , con el tiempo se pasó a pauta 0-2-6 , con preparado vacunal de segunda generación recombinante genética . En su forma monovalente , a utilizar siempre en la dosis 0 intramuscular.

La dosis 0 se aplica en el Hospital Materno Infantil antes del Alta , con el Consentimiento Informado de la madre (padre o tutor) , y se les da información para su continuación vacunal en el lactante , de las dosis números 2 y 3 en su Centro de Salud. Para ello además el Hospital conecta con periodicidad

mensual con la Delegación Provincial de Salud a los efectos de la coordinación correspondiente y estadísticas interniveles.

- 2.- Si por el contrario el RN lo era de madre con analítica de “portadora de HBsAg”, debía ser considerado este RN , de forma bien diferenciada y debía ser asistido en el Hospital con Inmunoterapia Mixta que incluía IGHB (en las primeras 12 horas de su vida) y la vacuna como primera dosis (dosis 0) en el día 0 de su nacimiento y en todo caso antes de su Alta hospitalaria. Debe completar la primovacunación con las dosis segunda y tercera de la pauta 0,1,6 meses en su Centro de Salud (cuatro dosis totales si el peso al nacer es < 2.000 gramos).

Se aplicó durante los primeros 15 años la vacuna ENGERIX B de 10 microgramos (GSK) (**Anexo 12**), y posteriormente HBVAXPRO de 5 microgramos (Sanofi - Pasteur- MSD) (**Anexo 13**).

4.1.2.1 En Casos Absolutos

Han sido aplicadas las dosis vacunales del día 0 , a **126.018 nacidos vivos** , todos sobre los 126.201 RN en este período de 20 años en el HMI . No fueron vacunados 183 RN vivos con dosis 0 en el Hospital por : a) 163 negativa de los padres o fuga ; b) y 20 por pertenecer a Ensayo Clínico de Neonatología en los que estaba programada la aplicación de la primera dosis en el mes 2º de vida dentro de la pauta 2-4-6 con preparado de vacuna combinada conteniendo entre otros el componente VHB (Ensayo Clínico / E.C. preprogramado).

En este grupo de 126.018 , quedan englobados también los 621 RN vivos de madre HBsAg positiva portadora para protocolo diferenciado.

Como resultado de ésto , nos referiremos a la Cobertura de la dosis vacunal (0) , sobre la sumatoria de 126.018 RN vivos totales y aplicada en el Hospital antes del Alta de los RN.

Se especifican las dosis vacunales en “términos absolutos” aplicadas anualmente en el Hospital y antes del Alta hospitalaria de los RN Todos (Tabla 12)(Gráfica 5).

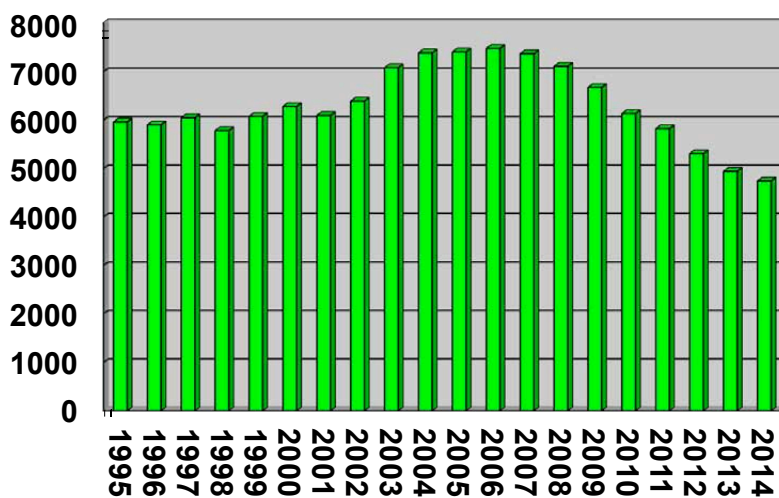
Como puede observarse , en el primer año de la Estrategia , se aplicaron en el Hospital aproximadamente 6.000 dosis antes del Alta hospitalaria , para ir alcanzando línea de “tendencia ascendente” , llegando a un máximo en el año 2006 con 7.481 dosis aplicadas a tales RN.

A partir de este año 2006 empieza una línea de “tendencia descendente” respecto a las aplicaciones vacunales , llegando a un mínimo de toda la serie con 4.742 dosis aplicadas a tales RN en el año 2014. Todo esto último en relación con el descenso de las cifras de nacimiento en este Hospital , observadas desde 2007.

Tabla 12 .TOTAL RN vivos vacunados VHB . Primera dosis vacunal (0) aplicada en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

<i>AÑO</i>	<i>RN VACUNADOS HMI. MÁLAGA</i>
<i>1995</i>	<i>5.961</i>
<i>1996</i>	<i>5.905</i>
<i>1997</i>	<i>6.048</i>
<i>1998</i>	<i>5.786</i>
<i>1999</i>	<i>6.076</i>
<i>2000</i>	<i>6.280</i>
<i>2001</i>	<i>6.094</i>
<i>2002</i>	<i>6.382</i>
<i>2003</i>	<i>7.082</i>
<i>2004</i>	<i>7.390</i>
<i>2005</i>	<i>7.410</i>
<i>2006</i>	<i>7.481</i>
<i>2007</i>	<i>7.384</i>
<i>2008</i>	<i>7.109</i>
<i>2009</i>	<i>6.676</i>
<i>2010</i>	<i>6.134</i>
<i>2011</i>	<i>5.825</i>
<i>2012</i>	<i>5.310</i>
<i>2013</i>	<i>4.943</i>
<i>2014</i>	<i>4.742</i>
<i>TOTAL</i>	<i>126.018</i>

Gráfica 5 .TOTAL RN vivos vacunados VHB . Primera dosis vacunal (0) aplicada en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014



4.1.2.2 En Porcentajes

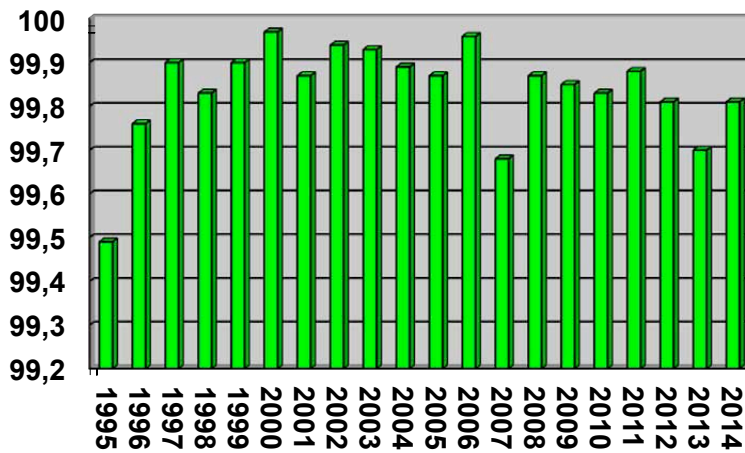
Respecto al total de todos los RN cada año en el HMI , hemos obtenido el “porcentaje de RN con aplicación vacunal” (intrahospitalaria post- nacimiento) de la dosis vacunal (0) y antes de su Alta hospitalaria , habiendo obtenido como media el valor de **99,85%** vacunados , para la serie temporal total de 20 años.

Representamos estos resultados porcentuales (anualmente) para todo el período de Estudio (20 años), (Tabla 13)(Gráfica 6).

Tabla 13. Distribución anual y evolución del Porcentaje de Cobertura Vacunal , para el Total de RN vivos, como primera dosis vacunal (0) , aplicada en HMI antes del Alta. 1995-2014.

<i>AÑO</i>	<i>% RN VACUNADOS HMI . MÁLAGA</i>
<i>1995</i>	99.49
<i>1996</i>	99.76
<i>1997</i>	99.90
<i>1998</i>	99.82
<i>1999</i>	99.90
<i>2000</i>	99.96
<i>2001</i>	99.86
<i>2002</i>	99.93
<i>2003</i>	99.93
<i>2004</i>	99.89
<i>2005</i>	99.87
<i>2006</i>	99.96
<i>2007</i>	99.89
<i>2008</i>	99,87
<i>2009</i>	99,85
<i>2010</i>	99,83
<i>2011</i>	99,88
<i>2012</i>	99,81
<i>2013</i>	99,70
<i>2014</i>	99,81
<i>TOTAL</i>	<i>99,85</i>

Gráfica 6 . Distribución anual y evolución del Porcentaje de Cobertura Vacunal , para el Total de RN vivos, como primera dosis vacunal (0) , aplicada en HMI antes del Alta. 1995-2014



Es una excelente Cobertura vacunal , la conseguida prácticamente desde el primer año de la implantación en 1995 y durante toda la serie temporal.

Hemos realizado análisis estadístico (Gráfica 7) (Tabla 14) observando la línea de tendencia entre los porcentajes alcanzados en la aplicación vacunal dosis 0 intrahospitalaria , respecto del total de RN que ha habido durante la serie temporal 1995-2014 en el HMI. Para este alto porcentaje de cobertura vacunal alcanzada como dosis 0 intrahospitalaria , hemos obtenido valor de “**tendencia constante , estadísticamente significativa** con $p < 0.0001$ ”.

Gráfica 7. Tratamiento Estadístico. TOTAL Vacunados RN vivos (dosis 0). Casos Absolutos. Distribución por años.HMI Málaga 1995-2014

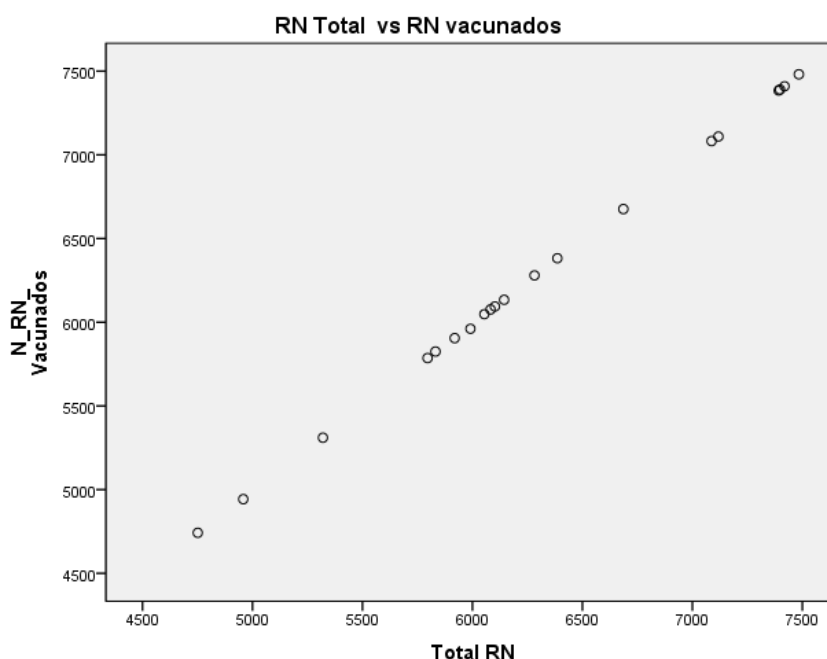


Tabla 14 . Tratamiento Estadístico. TOTAL Vacunados RN vivos (dosis 0). Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014.

Regression

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	1,000 ^a	1,000	1,000	5,746

a. Predictors: (Constant), Total RN

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	12597263,541	1	12597263,541	381568,921	,000 ^b
	Residual	594,259	18	33,014		
	Total	12597857,800	19			

a. Dependent Variable: N_RN_Vacunados

b. Predictors: (Constant), Total RN

Coefficients^a

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-23,213	10,318		-2,250	,037
	Total RN	1,002	,002	1,000	617,713	,000

a. Dependent Variable: N_RN_Vacunados

4.1.3 Sin Cobertura vacunal para todos los RN

Durante el período de Estudio 1995-2014 han nacido en el HMI un total de 126.201 RN vivos. De acuerdo con las Instrucciones del SAS el día 1 de enero 1995 en todos los Hospitales públicos de Andalucía se iniciaba la Estrategia Vacunal frente a la Hepatitis B , siendo “recomendable el Consentimiento Informado de la madre”.

4.1.3.1 En Casos Absolutos

En la serie temporal en el HMI , queda registrada la cifra “absoluta de NO cobertura vacunal” de **183 RN vivos** , para el total de RN.

Se especifican las cifras de RN que quedaron “sin cobertura vacunal de la dosis (0)” , en términos Absolutos anualmente y para el total de la serie en el Hospital , antes del Alta hospitalaria de los RN (Tabla 15)(Gráfica 8).

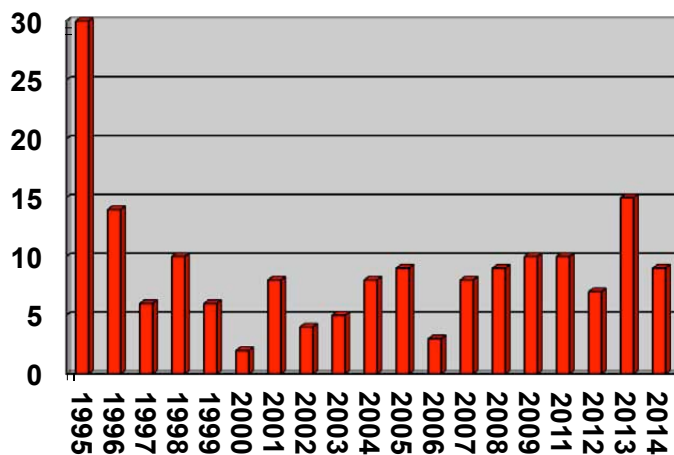
Tabla 15 . TOTAL RN vivos SIN cobertura vacunal (dosis 0) aplicable en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014

AÑO	RN NO VACUNADOS (*) HMI . MÁLAGA
1995	30
1996	14
1997	6
1998	10
1999	6
2000	2
2001	8
2002	4
2003	5
2004	8
2005	9
2006	3
2007	8
2008	9
2009	10
2010	10
2011	7
2012	10 (**)
2013	15 (**)
2014	9
TOTAL	183

(*): Sobre el TOTAL de RN vivos en el HMI

(**): Año de Ensayo Clínico Ajeno. Para RN de madre no portadora

Gráfica 8. TOTAL RN vivos SIN cobertura vacunal VHB ,primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Casos Absolutos. Distribución por años.1995-2014



4.1.3.2 En Porcentajes

En el total de la serie temporal , se obtiene un “porcentaje sin cobertura vacunal” , de tan sólo el **0,15%** para todos los RN vivos en el HMI durante estos 20 años de Estudio.

Como puede observarse para el rango, en el primer año (1995) de la Estrategia , NO se aplicaron en el Hospital en un total de 30 RN , antes del Alta hospitalaria de tal año (0,50%) ; para ir alcanzando “línea de tendencia descendente” llegando a un mínimo en el año 2000 , con sólo 2 RN en los que No hubo cobertura vacunal (0,03%).

Para el resto de años , puede comprobarse una línea oscilante dentro de los términos reducidísimos de no cobertura (Tabla 16) (Gráfica 9).

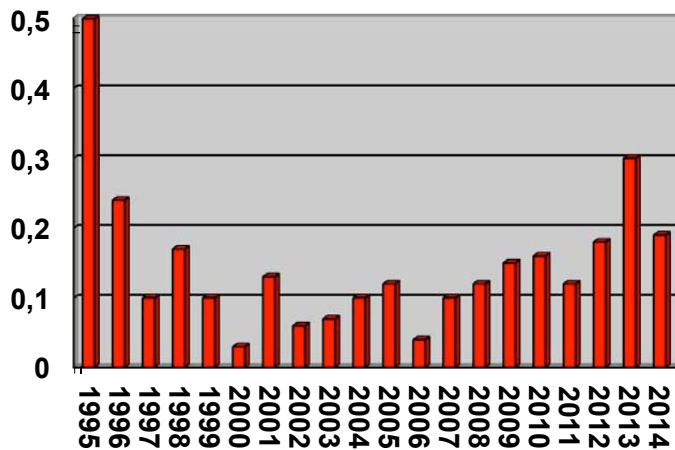
Tabla 16. Porcentaje RN vivos SIN cobertura vacunal VHB ,primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Distribución por años.1995-2014

AÑO	RN NO VACUNADOS (*) HMI . MÁLAGA
1995	0,50
1996	0,23
1997	0,10
1998	0,17
1999	0,10
2000	0,03
2001	0,13
2002	0,06
2003	0,07
2004	0,10
2005	0,12
2006	0,04
2007	0,10
2008	0,12
2009	0,15
2010	0,16
2011	0,12
2012	0,18 (**)
2013	0,30 (**)
2014	0,19
TOTAL	0,15

(*): Sobre el TOTAL de RN vivos en el HMI

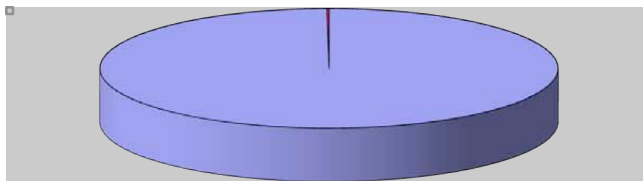
(**): Año de Ensayo Clínico Ajeno.(Para RN de madre no portadora)

Gráfica 9. Porcentaje RN vivos SIN cobertura vacunal VHB , primera dosis vacunal (0) aplicable en HMI antes del Alta. Distribución por años. 1995-2014



En gráfica sectorial acompañamos en términos porcentuales , lo comparativo entre el **excelente valor** de SÍ cobertura vacunal alcanzado , respecto al mínimo valor de NO cobertura , **al referirnos al TOTAL de RN vivos** (más adelante expresaremos lo conseguido como cobertura alcanzada en población específica de RN de madres portadoras) (Gráfica 10).

Gráfica 10. Porcentaje RN vacunados vs. RN no vacunados. HMI Málaga 1995-2014



En azul , vacunados =99,85% ; en rojo , no vacunados =0,15%.

Para una excelente Cobertura vacunal , como ha sido la conseguida prácticamente desde el primer año de la implantación en 1995, la NO aceptabilidad poblacional (no cobertura vacunal) de la Estrategia vacunal a los RN atendidos en el HMI , ha sido mínima , con **tendencia desdendente** desde el primer año 1995 , en el que estimamos que dada la rapidez en la implantación , había falta de información general en la población , y que ha sido notablemente muy mejorada en el transcurso de esta serie temporal. Valoramos como muy positivo el que en la propia Unidad de hospitalización

de Obstetricia y de Neonatología , hubiese información entre las madres , sobre la ausencia de efectos adversos en los RN a los que ya se les había aplicado la vacuna , así como sobre el beneficio individual que se adquiere para su vida posterior. Se facilitaba información sobre no sólo la protección individual , sino al tiempo de la protección de rebaño o colectiva como protección poblacional.

. Respecto a Coberturas Vacunales frente a la Hepatitis B , el Ministerio de Sanidad ⁽¹⁵⁰⁾ , tiene publicada las Series Básicas de Primovacunación Completas anualmente y recopilamos las encontradas entre 2003 y 2013 (Tabla 17) , que son las que especificamos , pero haciendo constar que para Hepatitis B no figura dato estadístico de la dosis intrahospitalaria dosis (0) exclusivamente , sino la pauta completa (3 dosis) y para el total de España.

Tabla 17. Series básicas. España. Porcentaje cobertura Vacuna Hepatitis B. Primovacunación completa (las 3 dosis), para la infancia en el primer año de vida

AÑO	COBERTURA VACUNAL (%)
2003	97,6
2004	96,9
2005	96,1
2006	96,6
2007	96,3
2008	96,5
2009	95,5
2010	96,5
2011	96,6
2012	95,8
2013	95,2

Fuente : Ministerio de Sanidad ⁽¹⁵⁰⁾

Como se observa , son altos los Porcentajes , respecto a las Coberturas alcanzadas con las tres dosis aplicadas en el primer año de vida , siendo el máximo valor el de 97,6% para el año 2003 (debe destacarse que no son porcentajes de Cobertura de la primera dosis en el Hospital).

. Deseamos comentar lo comparativo entre los resultados obtenidos en el HMI de Málaga y en los EEUU , pero **con datos de la dosis (0) aplicada antes del Alta hospitalaria en RN** (todos los nacidos) .

En los EEUU , donde se establece el Calendario Vacunal infantil y se especifica la “aplicación de la primera dosis frente a hepatitis B al nacimiento (dosis 0) y antes del Alta hospitalaria o antes del tercer día de vida” (al igual que en este Trabajo) , se han publicado los resultados 2008-2009 , y al tiempo el Objetivo para tal cobertura a alcanzar en la población americana recién nacida para el año 2020 , que queda en el fijado porcentaje del 85%.

Recogemos lo publicado por los CDC como Cobertura ya conseguida de esta dosis 0 entre los años últimos 2008 y 2013 y la comparamos (Tabla 18) , con la conseguida para las mismas fechas en el HMI (como parte de nuestro Estudio). Se observa el incremento paulatino en la aproximación al objetivo del 85% de vacunados al nacimiento antes del Alta hospitalaria en los EEUU ⁽⁶⁸⁾ .“Por encima” , en el comparativo siempre en la serie , estuvo lo alcanzado en el HMI-Málaga.

Tabla 18. Comparativa PORCENTAJE Cobertura Vacunal RN 2008-2013, entre HMI Málaga y Cobertura Vacunal United States. NIS (National Immunization Survey)

AÑO	Cobertura de aplicación primera dosis vacunal (0) en el Hospital antes del 3º día vida (RN)	
	HMI-SAS Málaga (%)	NIS – USA (%) (*)
2008	99,87	55,3
2009	99,85	60,8
2010	99,83	64,1
2011	99,88	68,6
2012	99,81	71,6
2013	99,70	74,2
2014	99,81	-

(*) En Programa “Healthy People 2020” es target (objetivo) el 85% , para EEUU.

Fuente : ⁽⁶⁸⁾ <http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020>

Apreciamos el excelente Porcentaje de Cobertura Vacunal alcanzada en el mismo período , respecto a EEUU , y además en este HMI-Málaga , se mantienen en meseta para todo el período 2008-2014 y siempre por encima del 99% . Diferencias en Porcentajes muy altas y a favor del HMI Málaga.

4.1.4 Consentimiento Informado para la aplicación

4.1.4.1 De la Vacunación

Todas las madres (o en su defecto o por barrera idiomática , los padres o tutores) de los RN que durante este período han recibido la vacuna VHB , han sido correctamente informadas , de la opción de aplicación de la vacuna y de su utilidad .

Las de “RN de madre HBsAg negativa” en concreto , sobre la aplicación de la 1ª dosis vacunal Hospitalaria en las primeras horas de vida , como dosis a la edad de 0 mes (0) , y sobre el que completarán su pauta , en Pediatría de Atención Primaria, hasta completar la pauta específica .

De igual forma a las de “RN de madre HBsAg positiva” , también se les informaba sobre la correcta aplicación de la iniciación con primera dosis vacunal hospitalaria (0) de una pauta vacunal específica 0-1-6 (junto con gammaglobulina específica IGHB en las primeras 12 horas de vida) ; y también , sobre las que se complementaran ya en forma de sólo vacuna y como 2ª dosis (1m) y 3ª (6m) en Pediatría de Atención Primaria.

Para el TOTAL de los RN 126.201 el Consentimiento Informado (C.I.) estaba registrado :

- a) de forma **negativa** para la aplicación de la Estrategia Vacunal en **183** nacidos , y “todos fueron pertenecientes a grupo de RN de madre negativa” en el que se requería el Consentimiento como criterio de inclusión.

Tan sólo 183 casos , no firmaron el C.I. y por ello no les fue aplicada vacunación en el Hospital como dosis 0.

Por otro lado debe reflejarse que de estos 183 casos con negativa familiar a la aplicación vacunal , 20 lo fueron por indicación de Pediatría al ser seleccionados para Ensayo Clínico pediátrico (y en el que se requería como criterio de inclusión, no estar vacunado con dosis 0 hospitalaria de VHB). Así lo era porque se iniciaría el “Ensayo Clínico con vacuna combinada” en pauta 2-4-6 y por tanto fueron incluidos en este grupo .

En total 183 RN de madres no portadoras sin Consentimiento Informado y que , quedaron sin cobertura en el Hospital de la dosis (0) como vacuna monovalente frente a hepatitis B.

La NO autorización para aplicar la Estrategia Vacunal (no Consentimiento Informado) , supuso el **0,15%** sobre el total de RN vivos (Tabla 19)(Gráficas 11,12). En ninguno de estos casos , se aplicó lógicamente , y como tal se informaba individualizadamente a la Delegación Provincial de Salud (estadística mensual desde Medicina Preventiva) , a los efectos de gestión posterior por el equipo de Atención Primaria del Distrito Sanitario correspondiente , para valorar , una estrategia de captación (en su caso) respecto al total de vacunados para ofrecerles el Calendario Vacunal infantil en tal nivel asistencial. Observamos que el

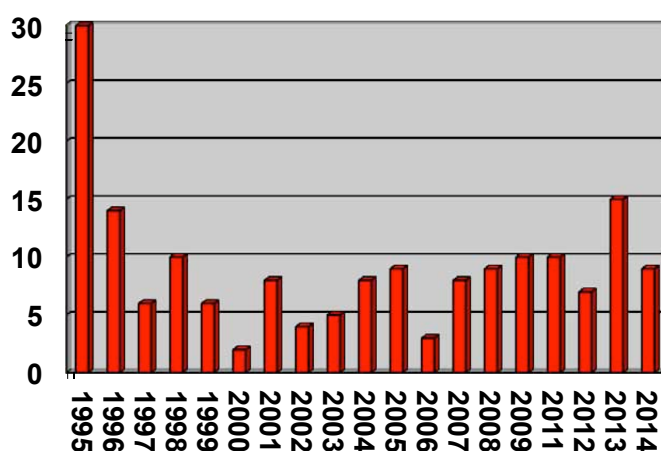
movimiento de ciudadanos antivacunas , cuando se inicia la pauta vacunal en el HMI es francamente mínimo. Lo que oferta el Hospital a sus ciudadanos goza de gran credibilidad y aceptación , estimando que consolidar ello , ha sido favorecedor para la mayor aceptabilidad poblacional para con los Programas de Salud y vacunación Infantil en nuestra Comunidad.

Tabla 19 .Distribución casos Absolutos y Porcentajes , de NO CONSENTIMIENTOS de madres para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN .HMI.1995-2014

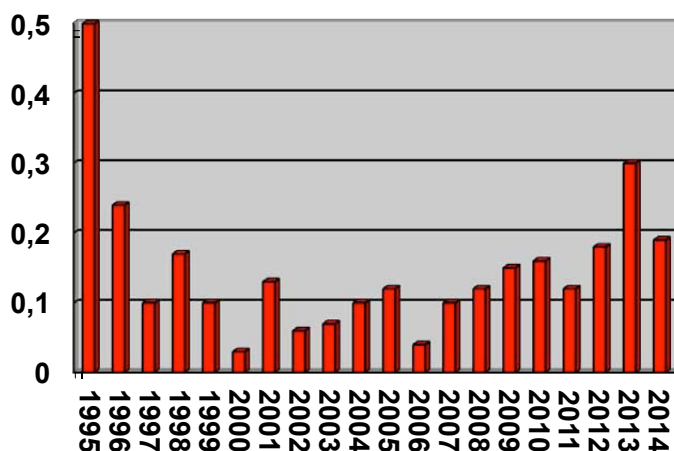
AÑO	RN vivos todos (absoluto) HMI . MÁLAGA	NO CONSENTIMIENTO HMI . MÁLAGA ABSOLUTO	NO CONSENTIMIENTO HMI . MÁLAGA PORCENTAJE
1995	5991	30	0,50
1996	5919	14	0,23
1997	6054	6	0,10
1998	5796	10	0,17
1999	6082	6	0,10
2000	6282	2	0,03
2001	6102	8	0,13
2002	6386	4	0,06
2003	7087	5	0,07
2004	7398	8	0,10
2005	7419	9	0,12
2006	7484	3	0,04
2007	7392	8	0,10
2008	7118	9	0,12
2009	6686	10	0,15
2010	6144	10	0,16
2011	5832	7	0,12
2012	5320	10	0,18
2013	4958	15	0,30
2014	4751	9	0,19
TOTAL	126.201	183(*)	0.15(*)

(*) : Todos de madre negativa HBsAg (No portadora)

Gráfica 11. NO CONSENTIMIENTOS Informados de madres , para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN . HMI . Distribución Absolutos por años.1995-2014



Gráfica 12 . NO CONSENTIMIENTOS Informados de madres , para aplicación de Protocolo vacunal a sus RN . HMI . Distribución Porcentaje por años.1995-2014



- b) De forma **afirmativa** lo fue para **126.018 RN** , lo que significó un porcentaje de Consentimiento Informado alcanzado en el **99,85%** para toda la serie temporal de 20 años (1995-2014) y referido al total de RN vivos.

4.1.4.2 De la Inmunoterapia Mixta (en RN de madre portadora)

- c) De forma **afirmativa** hemos de destacar lo registrado para los RN de madre portadora. Como resultados “todas las madres portadoras para sus respectivos RN concretos (**621 RN**) , firmaron afirmativamente el Consentimiento informado” en la Historia Perinatal de su hijo , a los efectos de la aplicación de la Inmunoterapia Mixta (IGHB junto con dosis 0 vacunal) , por el personal específico del Hospital antes de su Alta (**100%**). Expresamos los valores Absolutos y Porcentuales del Consentimiento Informado anualmente , sobre el total de “RN de madres portadoras” , en toda la serie temporal (Tabla 20).

Respecto a este grupo de RN nacidos de madre portadora , una tercera parte han podido someterse a un Seguimiento con Control serológico por el Servicio de Medicina Preventiva del HMI y constituirán el “Grupo de Seguimiento” para constatar a la finalización de las tres dosis de primovacunación , la Eficacia de la Inmunoterapia Mixta (IGHB + vacuna) aplicada a ellos como RN de madre portadora.

Tabla 20. Consentimiento afirmativo para IT Mixta en RN de madre portadora positiva .
Casos Absolutos y Porcentaje. HMI.1995-2014

AÑO	RN vivos todos (absoluto)	CONSENTIMIENTO AFIRMATIVO PARA INMUNOTERAPIA MIXTA. CASOS ABSOLUTOS de RN hijos madre HBsAg positivo	CONSENTIMIENTO AFIRMATIVO PORCENTAJE (respecto a total de RN DE MADRE PORTADORA)
1995	5991	43	100
1996	5919	35	100
1997	6054	42	100
1998	5796	33	100
1999	6082	32	100
2000	6282	27	100
2001	6102	24	100
2002	6386	25	100
2003	7087	31	100
2004	7398	40	100
2005	7419	48	100
2006	7484	22	100
2007	7392	31	100
2008	7118	34	100
2009	6686	42	100
2010	6144	27	100
2011	5832	31	100
2012	5320	27	100
2013	4958	15	100
2014	4751	12	100
TOTAL	126.201	621	100

4.2. PARTE II :

ESTRATEGIA PARA INMUNOTERAPIA MIXTA PASIVA-ACTIVA EN RN HIJOS DE MADRE PORTADORA

4.2.1 Prevalencia de RN hijos de madre portadora

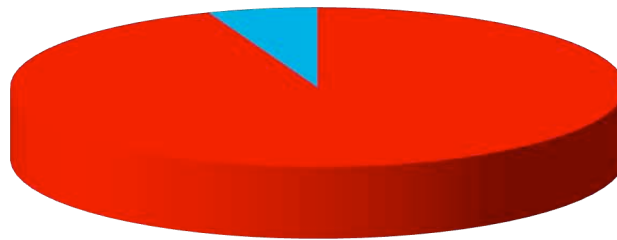
4.2.1.1 Detección de falso positivo (asistencialmente) en embarazada

Aunque se partía como valoración de RN de madres positivas (para realizar la Estrategia Vacunal específica en ellos) de 659 RN inicialmente con este hallazgo , los **VERDADEROS** en hijos de madre HBsAg positivo , (comprobado con correcta revisión de analíticas) , pasaron a ser **definitivamente 621 RN vivos de madre portadora**.

Han sumado un total de **38 casos de falsos positivos** , por “**errónea interpretación** de los profesionales asistenciales , sobre ciertos resultados analíticos” , pese a ser validados y emitidos por el Laboratorio de Análisis Clínicos del HMI , como negativos para este antígeno.

Expresamos estos resultados en cifras absolutas (Gráfica 13).

Gráfica 13. Resultados de la interpretación clínica asistencial primera , sobre positividad portadoras VHB gestantes. (Absolutos de falso positivo) .



En rojo RN de madre verdadera portadora =621; en azul RN de madre NO verdadera portadora (falso positivo)=38.

Antes de comenzar a describir Resultados , al estudiar los casos de RN pertenecientes al grupo de hijos de “portadora positiva” , hemos detectado la existencia de un número de estos RN que hemos considerado como “falsos positivos” en el propio Hospital. Esto es , RN hijos de madres , consideradas en el momento del parto o registradas en su Historia clínica Maternal con datos de algún marcador serológico positivo para VHB , pero que no lo era para HBsAg , en comprobación analítica de certeza , y que fueron precatalogadas como portadoras de *VHB*, cuando en realidad no lo eran , en ese momento.

Para en nuestro Estudio eliminar estos casos , establecimos para ello este “criterio de inclusión de falso positivo” asistencialmente “sin concordancia de Laboratorio en la determinación HBsAg”. En resumen , madre gestante en la que al parto se la clasifica por “parte asistencial” como con analítica con marcador positivo (de portadora) , y se incluye a su RN , como a tratar con la Estrategia de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa con la aplicación en el Hospital , de la IGHB y la vacuna dosis 0 al nacer , pero que al constatarse que fue un “error” en la interpretación diagnóstica (pues el marcador positivo no era el antígeno HBsAg) en el análisis materno , sino que eran otros anticuerpos de VHB los positivos , “se desclasifica” a su RN como nacido de madre portadora , y pasa al grupo de RN de “madre no portadora” definitivamente.

¿ Cómo hemos detectado los casos “Falsos positivos” que así fueron interpretados asistencialmente en Obstetricia , como madre portadora?

Son madres que en Cartilla de Salud de la Embarazada , constaban como PORTADORAS VHB , pero que en realidad , por la analítica de embarazo que portan y/o por la que en régimen de ingreso Hospitalario para parto se realiza , se han detectado que son “negativas para HBsAg” en la analítica validada del Laboratorio de Análisis Clínico del HMI. Estas detecciones de falsos positivos , en la primera interpretación asistencial , han sido posibles por una minuciosa reevaluación de los informes analíticos de estas madres , que constaban en las Historias clínicas del HMI y que eran revisadas rutinariamente por el equipo de M.Preventiva encargado de la Estrategia vacunal.

Éstos falsos positivos , han sido por ”interpretación errónea” de estado de madre portadora , sobre analíticas con hallazgo de anticuerpo (antiHBs positivo y/o antiHBc positivos) y que habían sido erróneamente clasificadas en la Unidad Asistencial de Maternidad como portadoras *VHB* y por lo tanto , incluidos sus hijos en el grupo de riesgo de transmisión maternal e incluidos en principio en esta Estrategia de Inmunización Pasivo-Activa frente a *VHB*.

Se ha observado que la distribución por años , con respecto a la “detección de falsos positivos madre portadora” , ha ido decreciendo cada año , y parecen detectarse menos casos de falsos positivos en Obstetricia (error interpretativo analítico).

Este hecho estimamos ha sido debido a la mejor interpretación de los resultados analíticos , en cuanto a marcadores para *VHB* en madres embarazadas , es decir , mejor conocimiento de Programa de “detección madres portadoras”, para aplicación de Estrategia Vacunal descrita para sus hijos RN y por ello ha disminuido la distribución por años de falsos positivos (Tabla 21)

Tabla 21. Detección de casos Falsos positivos en la primera interpretación asistencial sobre serología gestante. (EXCLUIDAS del grupo portadoras). Distribución por años. 1995-2014

Detección de casos FALSOS POSITIVOS en la serie (EXCLUIDAS criterio portadora) Distribución por años			
AÑO	Falsos positivos (EXCLUIDAS criterio portadora) Casos ABSOLUTOS	Casos totales (inicialmente como madre portadora para ese año). Incluye Falsos positivos y Verdaderos positivos	Falsos positivos (EXCLUIDAS criterio portadora) PORCENTAJE
1995	4	47	8.5 %
1996	5	40	12.5%
1997	4	46	8.7%
1998	3	36	8.3%
1999	3	35	8.5%
2000	6	33	18.18%
2001	3	27	11.1%
2002	0	25	0%
2003	1	32	3.1%
2004	1	41	2.4%
2005	0	48	0%
2006	0	22	0%
2007	0	31	0%
2008	2	36	5.5%
2009	0	42	0%
2010	2	29	6.9%
2011	1	32	3.12%
2012	1	28	3.5%
2013	2	17	11.7%
2014	0	12	0%
TOTAL	38	659	5,76%

Estos RN , habían recibido por tanto la primera actuación parcial en el Hospital de la Estrategia Vacunal (vacuna-dosis 0 , junto con IGHB) , pese a no pertenecer en realidad al grupo objetivo del Estudio , es decir , RN hijos de “madre verdadera portadora positiva” de HBsAg en el momento del parto. Estos Falsos positivos detectados , fueron tras repetición analítica maternal , objeto de explicación a la madre de su estado verdadero de “no portadora”. Quedaron eliminados pues **38** RN en el listado definitivo de RN de madres verdaderas portadoras.

Estos RN , con dosis 0 vacunal aplicada, continuaban en calendario vacunal con pauta específica , propia para hijos de madre no portadora y no 1 , 6 meses de vida para su

segunda y tercera dosis . Son RN a los que sí , se les había iniciado aplicación para la Estrategia completa , como si del mismo grupo de riesgo se tratara. No obstante , aunque estos niños han recibido IGHB y dosis vacunal 0 , en lugar de sólo dosis vacunal 0 , (para pauta específica , como les correspondería) , y dada la seguridad respecto de efectos adversos tanto de la vacuna como de la IGHB , sin embargo , ante el error interpretativo de algún clínico y por el potencial riesgo futuro frente al *VHB* , de no haberse aplicado , consideramos que esta aplicación de estrategia en estos RN ha sido en definitiva no exacta , costosa , pero no con riesgo para el RN , tras sopesar riesgo-beneficio. Como debe actuarse por otro lado en parto al que llega gestante de riesgo sin conocer analítica *VHB* previa. Estos niños han completado las dosis de *VHB* , como cualquier RN negativo con pauta de primovacunación 0-2-6 (anteriormente 0-3-7) y sin necesidad de control serológico de marcadores post primovacunación completada . Complementariamente con objeto de mejorar la calidad asistencial , se informaba al personal sanitario asistencial que llevaba clínicamente a la madre en este Hospital , de tal incidencia , al considerar que es “caso falso positivo por error interpretativo en su proceso asistencial” , en evitación de carga psicológica a la madre y familia y medidas de manejo asistencial y de costes innecesarios.

Los RN de tales casos , a efectos del Estudio , han sido “considerados” en la evolución de resultados, como “hijos RN de madre no portadora”.

4.2.1.2 Casos Absolutos RN hijos de madre portadora

Luego la serie de nuestro Estudio quedaría realmente en 621 RN.

n= 621 casos RN de madre HBsAg positivo

Como hemos explicado en apartado anterior, descartados ya los Falsos positivos hallados en este Estudio , sabemos que han nacido en estos 20 años que comprende nuestro estudio (1995-2014) , un *total de 621 hijos de madre portadora VHB (HBsAg positiva)* , sobre los 126.201 niños totales nacidos vivos en HMI durante este mismo período .

Base de nuestro Estudio , hemos definido anteriormente , es este grupo concreto de RN . Grupo del cual pretendemos valorar que actuando sobre ellos con una Estrategia Vacunal ya descrita y basada en la aplicación de VACUNA PRECOZ *VHB* monovalente , además de GAMMAGLOBULINA ESPECIFICA (IGHB) en las primeras 12 horas , podemos conseguir una negativización de HBsAg (que el RN puede tener por el paso madre-hijo). De este modo , evitaríamos la teórica infección o hepatitis B crónica estimada para un alto porcentaje de estos niños , si no se incidiera sobre ellos con esta Estrategia Vacunal y además , por esta misma razón , terapéutica.

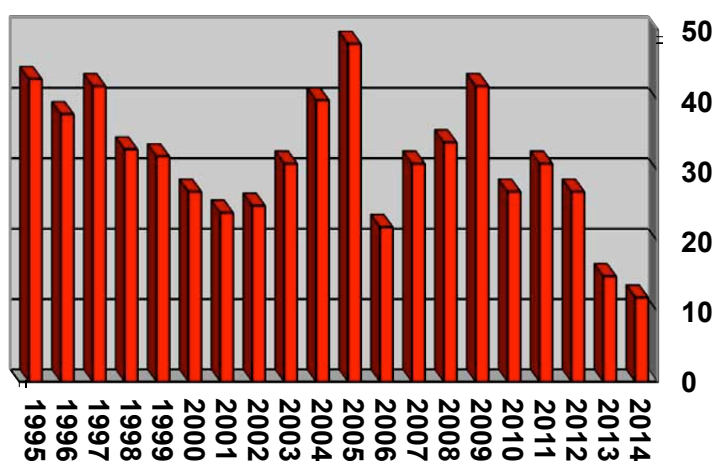
Si observamos para todos los RN vivos en el Hospital Materno Infantil de Málaga , durante 20 años (desde la implantación de esta Estrategia Vacunal en el año 1995 hasta

el año 2014) , podemos describir los siguientes datos de incidencia de RN HIJOS DE MADRE HBsAg positivo, en número absoluto (casos) dentro de los RN totales en HMI para ese año (Tabla 22)(Gráfica14).

Tabla 22 . Distribución anual. Casos Absolutos de RN hijos de madre HBsAg positivo.HMI 1995-2014.

AÑO	Total RN HMI para ese año	Casos RN de madre HBsAg+
1995	5.991	43
1996	5.919	35
1997	6.054	42
1998	5.796	33
1999	6.082	32
2000	6.282	27
2001	6.102	24
2002	6.386	25
2003	7.087	31
2004	7.398	40
2005	7.419	48
2006	7.484	22
2007	7.392	31
2008	7.118	34
2009	6.686	42
2010	6.144	27
2011	5.832	31
2012	5.320	27
2013	4.958	15
2014	4.751	12
TOTAL	126.201	621
MEDIA	6.310 RN/AÑO	30,95 CASOS/AÑO

Gráfica 14. Distribución anual. Casos absolutos de RN hijos de madre HBsAg positivo.HMI .1995-2014



Respecto a la “evolución temporal” como resultados , queda registrado que en el primer año de la Estrategia Vacunal (1995) se diagnosticaron 43 RN vivos de madre portadora HBsAg positivo (algo menos de 1 caso semanal) . En años posteriores hubo oscilaciones , alcanzándose el mayor valor de la serie temporal en casos absolutos , con 48 RN en el año 2005. A partir de tal fecha hay descenso con oscilaciones , hasta llegar al menor valor , que se registró en el último año de nuestra serie 2014 , con sólo 12 casos positivos (1 caso mensual).

Este grupo de **621** RN ha sido especialmente objeto de atención en este Estudio , pues se trataba de constatar en ellos , la aplicación exacta de lo definido en la Estrategia Vacunal del SAS a llevar a cabo en el medio hospitalario al nacimiento y antes del Alta hospitalaria para tales RN. La Inmunoterapia Mixta debía ser aplicada.

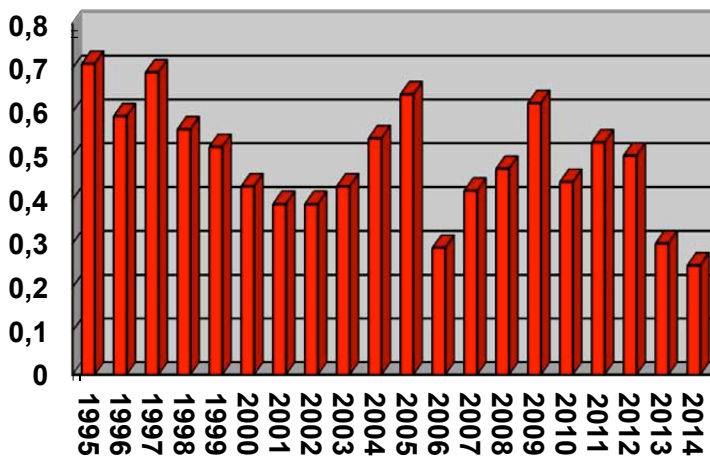
4.2.1.3 Porcentaje RN hijos de madre portadora

Los casos absolutos de RN hijos de madre portadora , se valoraron “porcentualmente” sobre el total de RN vivos de todas las parturientas en el período de Estudio 1995-2014 y de forma anual. En el inicio de la Estrategia Vacunal en 1995 se obtuvo valor para RN de madre portadora HBsAg positivo de **0,71%** . En la serie temporal de 20 años , este valor es el máximo registrado , y posteriormente se van obteniendo valores de oscilaciones porcentuales , llegándose a evolución de los menores valores con 0,30 % en el año 2013 y de **0,25 %** en 2014. Estos valores como tabla de” Prevalencia de RN de madres portadoras” es de gran interés en Salud Pública , por cuanto nos indica en términos además asistenciales , una reducción entre 1995 y 2014 del **64,79 %** de “RN hijos de madres portadoras” . Ello es indicador directo de mejora en términos de impregnación por VHB en nuestro medio , si bien habría que valorar lo multifactorial y especialmente la inmigración en los últimos años (Tabla 23)(Gráfica 15).

Tabla 23: Distribución anual. Absoluto y Porcentaje de RN , hijos de madre HBsAg positivo. HMI 1995-2014.

AÑO	RN de madre portadora (HBsAg+). ABSOLUTO	Total RN	RN de madre portadora (HBsAg+). PORCENTAJE
1995	43	5991	0.71%
1996	35	5919	0.59%
1997	42	6054	0.69%
1998	33	5796	0.56%
1999	32	6082	0.52%
2000	27	6282	0.43%
2001	24	6102	0.39%
2002	25	6386	0.39%
2003	31	7087	0.43%
2004	40	7398	0.54%
2005	48	7419	0.64%
2006	22	7484	0.29%
2007	31	7392	0.42%
2008	34	7118	0.47%
2009	42	6686	0.62%
2010	27	6144	0.44%
2011	31	5832	0.53%
2012	27	5320	0.50%
2013	15	4958	0.30%
2014	12	4751	0.25%
TOTAL	621	126.201	0.49%
MEDIA	30.95 CASOS/AÑO	6.310 RN/AÑO	-----

Gráfica 15. Distribución anual. Porcentaje de RN , hijos de madre HBsAg positivo.HMI 1995-2014



Respecto al análisis estadístico , hemos obtenido que los “Porcentajes de RN de madres portadoras” representados por año para toda la serie temporal entre 1995 y 2014 , han sido con valores de su línea de tendencia en descenso , y tiene significación estadística ($p < 0,014$) . (Gráfica 16) (Tabla 24).

Gráfica 16 .Porcentaje de RN de Madres portadoras TOTALES por año. HMI.1995-2014.Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora HBsAg.



$r = -0,539$, $p < 0,014$. Línea de tendencia descendente. Estadísticamente significativo.
 Modelo Lineal: % RN Madre portadora = $24,29 - 0,012 \times \text{año}$

Tabla 24. Estudio Regresión . Porcentaje de RN de Madres portadoras TOTALES por año.Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora HBsAg. HMI.1995-2014

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,539	,291	,251	,11276

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	,094	1	,094	7,376	,014
1 Residual	,229	18	,013		
Total	,323	19			

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
1 (Constant)	24,294	8,765		2,772	,013
1 Año	-,012	,004	-,539	-2,716	,014

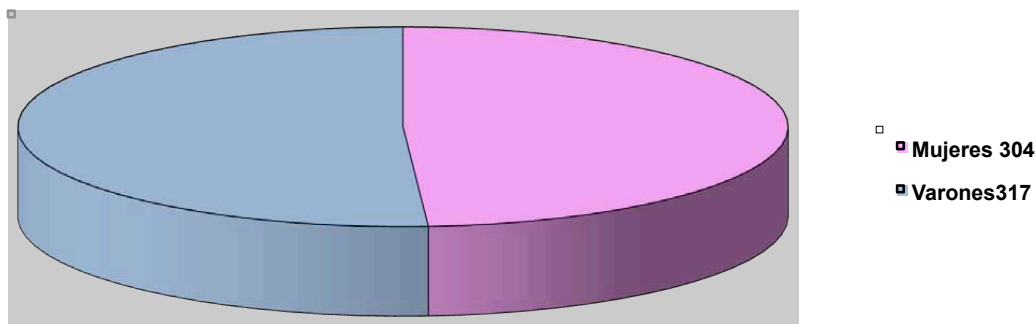
4.2.1.4 Distribución por sexo RN hijos de madre portadora

En el análisis de la distribución por sexo , de los RN de “madre portadora de HBsAg positiva” en el total de la serie temporal 1995-2014 y para los 621 , pertenecieron al sexo varón 317 RN , lo que supuso el 51.4% del total de RN de madre portadora , y al sexo mujer 304 RN , lo que supuso el 40.96% del total de RN de madre portadora. La Razón varón/mujer fue de 1.04 (Tabla 25)(Gráfica 17)

Tabla 25.Distribución por sexo. Absoluto y Porcentaje.RN hijos de madre HBsAg positivo. HMI.1995-2014. (n= 621).

Sexo	ABSOLUTO	PORCENTAJE
Varón	317	51.04
Mujer	304	40.96

Gráfica 17. Distribución por sexo. Porcentual. RN hijos de madre HBsAg positivo. HMI Málaga 1995-2014. (n= 621).



4.2.1.5 Pertenencia geográfica (gestantes portadoras)

4.2.1.5.1 Comparativo madres españolas/extranjeras

España está considerada para su conjunto total poblacional , como Área geográfica con Tasa de Prevalencia de portadores tipo Intermedia-Baja (2% de portadores). En la asistencia al parto en el HMI , hubo respecto a las madres portadoras HBsAg positivo , predominantemente “nacionalidad española” , pero sin embargo , debemos hacer constar que hubo también madres en menor número “inmigrantes” (legales o ilegales) , con procedencias de Áreas geográficas habitualmente consignadas por la OMS , como Áreas de Alta Prevalencia del VHB . Es por ello que estimamos de interés conocer esto con mayor detalle , en la serie temporal de 20 años en el HMI (1995-2014).

Para el mayor Hospital Materno Infantil de la provincia de Málaga , como es el estudiado y con el mayor número de partos en cada año para el total de la Provincia , la asistencia a gestantes está íntimamente en relación , con la “situación de la inmigración” en España y en concreto en el área geográfica de nuestra provincia.

A) RN de madres portadoras extranjeras.

Para el total de los 621 RN hijos de madre portadora en términos “absolutos”, un total de **212** Recién nacidos en los 20 años , fueron hijos de madres extranjeras . Esto supuso que en estos 20 años , sobre el total de RN hijos de madres portadoras de VHB , correspondió al porcentaje del 34,13% el de RN hijos de madre portadora con el calificativo de “Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad extranjera” .

La “cifra Absoluta” y porcentual , de estos “RN de madres portadoras extranjeras” ha venido ascendiendo con oscilaciones , año tras año en la serie temporal , registrando en 1995 al inicio , 1 sólo caso de RN de madre portadora extranjera (2,32%) ; y en el año siguiente 1996 , con 0 casos (0.0%) sobre el total de RN de madre portadora. La cifra registrada en años posteriores , fue ligeramente ascendiendo y en el año 2003 , fue de 14 casos (45,16%). La mayor cifra en términos absolutos , fue asistida en el año 2009 ,

con 27 RN de madre portadora extranjera , siendo el porcentaje del 64.28%. El mayor valor en “términos porcentuales” , correspondió a 81,48% , y fue registrado en el año 2010 , y también fue de igual valor en el año 2012 (Tabla 26).

Puede observarse que tras el año 2009 vienen atendándose menor número de partos de madres HBsAg positiva , pero se observa que dentro de ellos , predomina el ser madre de procedencia/nacionalidad extranjera.

Tabla 26 . Distribución anual Absoluta y Porcentual de RN de madre HBsAg portadora EXTRANJERA

Año	Casos ABSOLUTO	PORCENTAJES
1995	1	2,32
1996	0	0
1997	2	4,76
1998	3	9,09
1999	5	15,62
2000	2	7,40
2001	2	8,33
2002	4	16,0
2003	14	45,16
2004	11	27,5
2005	15	31,25
2006	8	36,36
2007	14	45,16
2008	21	61,76
2009	27	64,28
2010	22	81,48
2011	19	61,30
2012	22	81,48
2013	12	80,0
2014	8	66,66
TOTAL	212	34,13

B) RN de madres portadoras españolas.

En el análisis comparativo sobre “Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad” de RN nacidos de madres portadoras españolas vs. extranjeras , se constata que los “RN de madres portadoras con nacionalidad de España” , suponían en el año 1995 , el 97,6% del total de RN de madres portadoras de todo tipo de nacionalidad , y el 100% en 1996 (primer y segundo año del Inicio de la Estrategia Vacunal a los RN en el Hospital).

Las cifras porcentuales respecto a “RN de madres portadoras españolas” en los años 2012 , 2013 y 2014 , han sido respectivamente del 18,5% , 20,0% y 33,3% , muy por debajo de los valores porcentuales para los RN de “madres portadoras de nacionalidad extranjera” (Tabla 27).

A lo largo de la serie temporal y especialmente a partir del año 2007 (con la salvedad de 2003), empieza a observarse una **decusación** , de forma que predominan los RN de las madres asistidas al parto , identificadas como portadoras de HBsAg y de “Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad extranjera” , siendo porcentualmente superiores a las “españolas”.

Es manifiesta la menor cifra de RN de madres portadoras españolas en 2014, año en el que ya se llevan muchos años previos con coberturas aplicadas a la población adolescente (ambos sexos) en Andalucía . Han debido quedar protegidas con inmunidad artificial adquirida activa y específica , tras la administración vacunal en su edad de adolescentes.

Tabla 27. Distribución anual Absoluta y Porcentual de RN de madre portadora ESPAÑOLA vs. EXTRANJERA. HMI 1995-2014

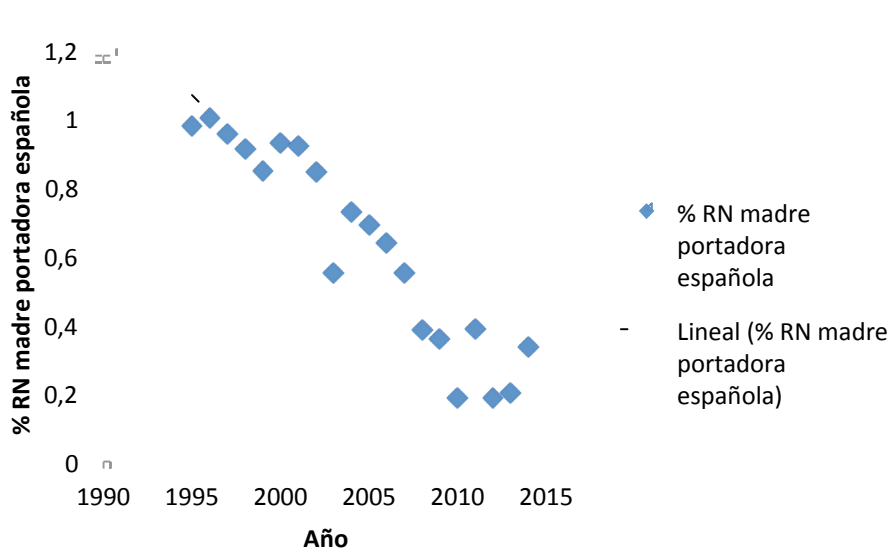
AÑO	TOTAL RN madres HBsAg+	España portadoras (Absoluto)	España portadoras (%)	Extranjeras portadoras Absoluto	Extranjeras portadoras (%)
1995	43	42	97,6	1	2,32
1996	35	35	100	0	0
1997	42	40	95,2	2	4,76
1998	33	30	90,90	3	9,09
1999	32	27	84,3	5	15,62
2000	27	25	92,5	2	7,40
2001	24	22	91,6	2	8,33
2002	25	21	84,0	4	16,0
2003	31	17	54,83	14	45,16
2004	40	29	72,5	11	27,5
2005	48	33	68,75	15	31,25
2006	22	14	63,6	8	36,36
2007	31	17	54,8	14	45,16
2008	34	13	38,2	21	61,76
2009	42	15	35,7	27	64,28
2010	27	5	18,51	22	81,48
2011	31	12	38,7	19	61,30
2012	27	5	18,5	22	81,48
2013	15	3	20,0	12	80,0
2014	12	4	33,3	8	66,66
TOTAL	621	409	65,86%	212	34,13%

Respecto al análisis estadístico , “los Porcentajes de RN de madres portadoras españolas vs. extranjeras” representados por año para toda la serie temporal entre 1995 y 2014 , quedan representados a continuación , así como su línea de tendencia.

Para RN de madre **española** , se observa línea de tendencia **descendente** y estadísticamente significativo ($p < 0,0001$) (Gráfico 18)(Tabla 28).

Para RN de madre **extranjera** , se observa línea de tendencia **ascendente** y estadísticamente significativo ($p < 0,0001$) (Gráfico 19)(Tabla 29).

Gráfica 18. Porcentaje de RN de Madres portadoras ESPAÑOLAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora española HBsAg. HMI 1995-2014



$r = -0,946$, $p < 0,0001$. Estadísticamente significativo. Línea de tendencia descendente.
 Modelo Lineal: % RN Mad portadora española = $9324,66 - 4,62 \times \text{año}$

Tabla 28. Estudio Regresión. Porcentaje de RN de Madres portadoras ESPAÑOLAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora española HBsAg. HMI.1995-2014

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,946	,894	,889	9,65115

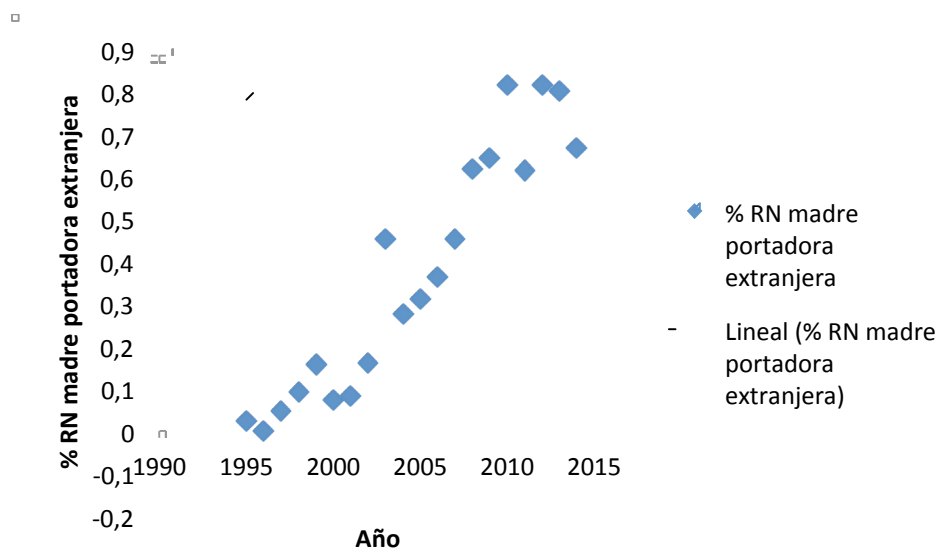
ANOVA

Model	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	14197,610	1	14197,610	152,425	,000
1 Residual	1676,603	18	93,145		
Total	15874,214	19			

Coefficients

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	9324,662	750,198		12,430	,000
	Año	-4,621	,374	-,946	-12,346	,000

Gráfica 19 . Porcentaje de RN de Madres portadoras EXTRANJERAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora extranjera HBsAg. HMI.1995-2014



$r = 0,946$, $p < 0,0001$. Estadísticamente significativo. Línea de tendencia ascendente.

Modelo Lineal: % RN Madre portadora extranjera = $9224,66 + 4,62 \times \text{año}$

Tabla 29 . Estudio Regresion . Porcentaje de RN de Madres portadoras EXTRANJERAS por año. Tendencia temporal de la Prevalencia de RN vivos nacidos de madre portadora extranjera HBsAg. HMI.1995-2014

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,946	,894	,889	9,65115

ANOVA

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	14197,610	1	14197,610	152,425	,000
	Residual	1676,603	18	93,145		
	Total	15874,214	19			

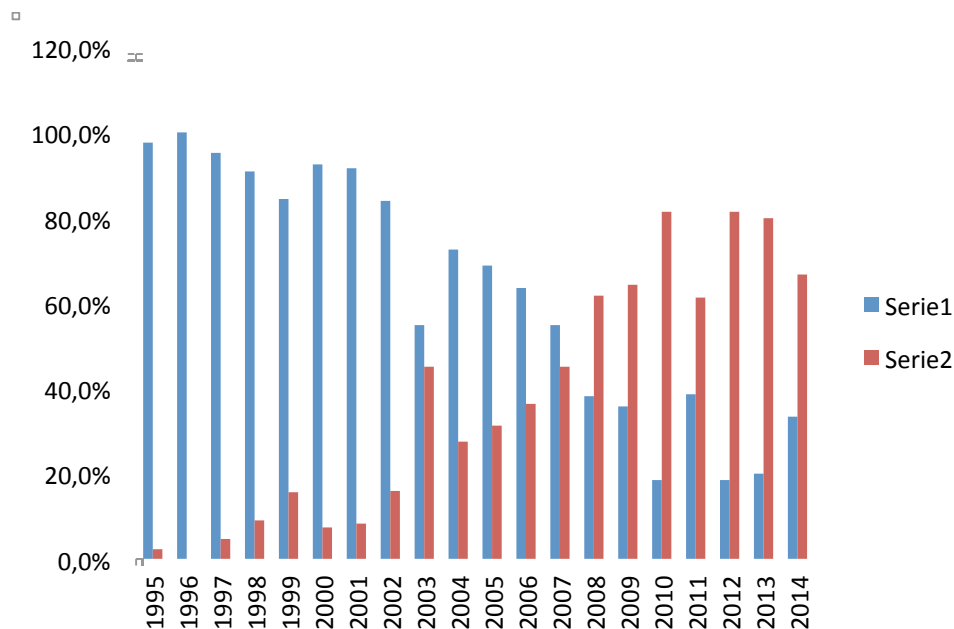
Coefficients

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-9224,662	750,198		-12,296	,000
	Año	4,621	,374	,946	12,346	,000

C) Decusación de los Porcentajes y líneas de tendencia entre RN de madres portadoras españolas vs. extranjeras.

Hemos elaborado análisis estadístico comparativo entre las tendencias de los Porcentajes de RN de madres “españolas” y de los RN de madres de “Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad extranjera”, a lo largo de estos 20 años y referidos al total de RN de portadoras. En azul (serie 1) representamos a la serie de RN de españolas y en rojo (serie 2) a los de extranjeras. Observamos descenso de nacidos de portadoras españolas y ascenso de nacidos de portadoras extranjeras. Chi cuadrado = 203,6 , gl=19, p<0,0001. **Estadísticamente significativo. Descenso** de los RN de madres portadoras españolas y en contraste, **ascenso** de RN de madres portadoras extranjeras , (referidos al Porcentaje anual de RN de portadoras totales asistidas en el HMI) (Gráfica 20). Esto nos está indicando que dentro del descenso numérico de asistencia a RN de madres portadoras positivas , ya la mayoría numérica de ellos son hijos de madres portadoras extranjeras , tras la decusación observada en las líneas de tendencia durante toda la serie temporal 1995-2014.

Gráfica 20 . Relación de la tendencia temporal de la prevalencia de Porcentaje de RN de madres portadoras HBsAg españolas y extranjeras. Decusación .HMI Málaga 1995-2014



4.2.1.5.2 Relación por Países madres extranjeras

El total de **212 RN** de madres portadoras EXTRANJERAS HBsAg positiva para el período estudiado , supone el 34,13% respecto al total de RN de madres portadoras (621 , incluidas las españolas) . Desglosamos Área geográfica/Procedencia/Nacionalidad por cada año registradas , especificando la cifra “absoluta” y el “porcentaje” respecto al total de RN de madre portadora , tanto de cada procedencia como el total , y la distribución exacta por Países en términos generales. (Tablas 30, 31).

Tabla 30.Distribución de los RN nacidos de madres portadoras con Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. HMI 1995-2014 (n=212)

.- Año 1995 : 1 caso (2,32 %) China :1
.-Año 1996: 0 casos (0,0%)
.- Año 1997 : 2 casos (4,76 %) Marruecos :2
.- Año 1998 : 3 casos (9,09 %) Marruecos:3
.- Año 1999 : 5 casos (15,62 %) Marruecos:2 China :2 No consta:1
.- Año 2000 : 2 casos (7,40%) China:1 No consta:1
.- Año 2001 : 2 casos (8,33%) China:1 No consta:1
.- Año 2002 : 4 casos (16,0%) China:2 Marruecos:1 África:1
.- Año 2003 : 14 casos (45,16%) China:4 Marruecos:4 Senegal:3 India:1 Guinea:1 Este Europa:1
.- Año 2004 : 11 casos (27,5%) China:3 Marruecos:3 África:4 No consta:1

<p>.- Año 2005 : 15 casos (31,25%) China:6 Marruecos:4 Europa del Este:2 Rusia:1 África:1 No consta: 1</p>
<p>.- Año 2006 : 8 casos (36,36%) China:3 Europa del Este :2 África:2 Marruecos:1</p>
<p>.- Año 2007 : 14 casos (45,16%) China:2 Marruecos:6 Bulgaria:2 África:2 Rusia:1 Europa del Este:1</p>
<p>.- Año 2008 : 21 casos (61,76%) China:9 Rumanía:5 Ucrania:2 Guinea:1 Congo:1 Nigeria:1 Perú:1 Argentina:1</p>
<p>.- Año 2009 : 27 casos (64,28%) Marruecos:8 China:7 Rumanía:5 Nigeria:4 Ghana:1 Bolivia:1 Paraguay:1</p>
<p>.- Año 2010 : 22 casos (81,48%) China:11 Marruecos:3 Nigeria:2 Congo:1 Ghana:1 Bolivia:1 No consta:3</p>
<p>.- Año 2011 : 19 casos (61,30%) China:9 Rumanía:2 Guinea:2 Marruecos:1 Ghana:1 Rusia:1 Ucrania:1 Bulgaria:1 No consta:1</p>

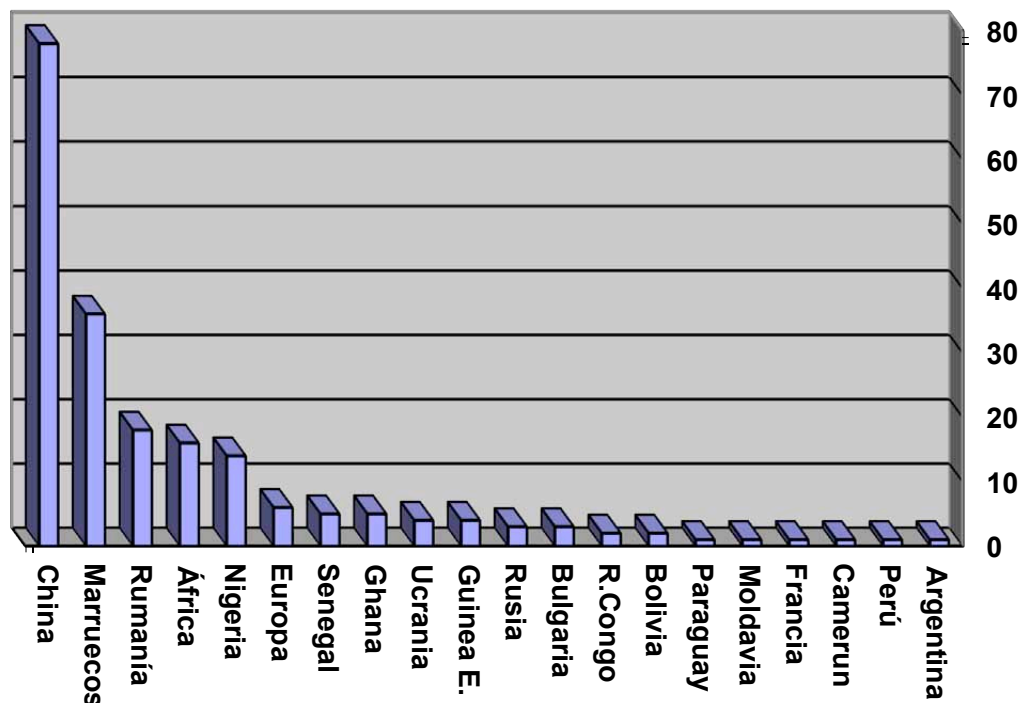
.- Año 2012 : 22 casos (81,48%) China:1 Marruecos:3 Nigeria:3 Ghana:1 Senegal:1 Rumanía:1 Moldavia:1 Francia:1
.- Año 2013 : 12 casos (80,0%) China:4 Rumanía:3 Nigeria:2 Camerún:1 Rumanía:1 Ucrania:1
.- Año 2014 : 8 casos (66,66%) China:2 Nigeria:2 Senegal:1 Ghana:1 Marruecos:1 Rumanía:1

Tabla 31. Distribución por orden de Frecuencia descendente .Agrupación por Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. RN de madres portadoras HBsAg positivo. HMI 1995-2014

Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS	TOTAL
China	78
Marruecos	36
Rumanía	18
África Subsahariana ⁽¹⁾	16
Nigeria	14
Europa Este ⁽¹⁾	6
Senegal	5
Ghana	5
Ucrania	4
Guinea E.	4
Rusia	3
Bulgaria	3
R.Congo	2
Bolivia	2
Paraguay	1
Moldavia	1
Francia	1
Camerún	1
Perú	1
Argentina	1
India	1
No consta ⁽¹⁾	9
TOTAL	212

⁽¹⁾: No existe en Historia Clínica otra precisión sobre Área/Procedencia/Nacionalidad

Gráfica 21. Distribución por orden de Frecuencia descendente .Agrupación por Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad EXTRANJERAS. RN de madres portadoras HBsAg positivo. HMI Málaga 1995-2014



Totalizan n=212. Entre ellos deben anotarse además (India =1) ; y (no consta = 9 , no existe en Historia Clínica otra precisión sobre Área/Procedencia/Nacionalidad) para completar la gráfica.

4.2.1.6 Estudio de doble antigenemia

En estos 20 años de seguimiento , hemos estudiado también, dentro del grupo de RN de madres portadoras (HBsAg) , aquellos cuyas madres lo eran para los dos antígenos : HBsAg positivo y HBeAg positivo , ésto es , doble antigenemia.

A este respecto nos hemos planteado para este grupo , una serie de cuestiones , cuyo análisis detallamos :

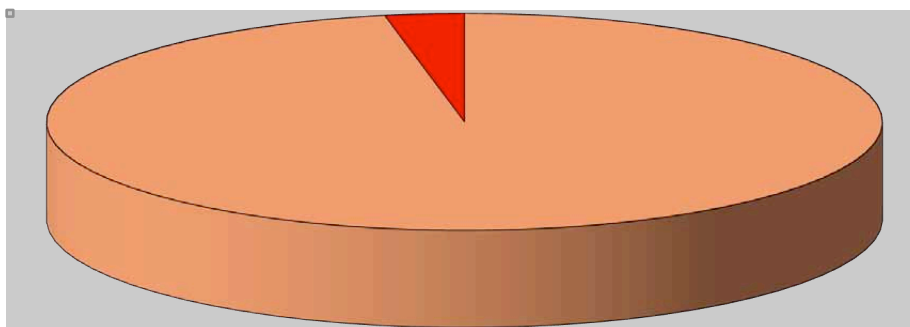
a)¿ Qué Frecuencia de RN hijos de madre portadora de VHB con doble antigenemia hemos detectado?

En estos 20 años de seguimiento , hemos detectado en el Estudio , un total de **19 casos** de “RN de madre portadora de doble antigenemia” , lo que supone , dentro del total de RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo , n=621), un porcentaje de **3,06%** ; así como de un 0,015% para el total de RN en HMI en estos 20 años (126.201). (Tabla 32) (Gráfica 22).

Tabla 32. Doble antigenemia. RN hijos de madre portadora. HMI. 1995-2014

TOTAL RN HMI (1995-2014)	TOTAL RN HIJOS DE MADRE PORTADORA (HBsAg +)	TOTAL RN HIJOS DE MADRE PORTADORA DOBLE ANTIGENEMIA (HBsAg + y HBeAg+)	PORCENTAJE (%) DE RN hijos de madre portadora doble antigenemia (sobre TOTAL RN hijos de madre portadora)	PORCENTAJE (%) DE RN hijos de madre portadora doble antigenemia (sobre TOTAL RN HMI)
126.201	621	19	3,06	0,015

Gráfica 22. Doble antigenemia. RN hijos de madre portadora. HMI Málaga. 1995-2014



Sólo 1 antígeno : HBsAg positivo.Casos 602 (96.94%)
 Doble antigenemia : HBsAg positivo y HBeAg positivo.**Casos 19 (3.06%). (En rojo intenso)**

b) Distribución por años : La distribución por años (absoluto y porcentaje) de los “RN hijos de madres portadoras con doble antigenemia” , durante estos 20 años de seguimiento , queda expuesta (Tabla 33).

c) Doble antigenemia , madres portadoras extranjeras:
 Observamos un aumento de “casos” y del “porcentaje” de madres portadoras con doble antigenemia , a lo largo de los años de Estudio. Este hecho (doble antigenemia para VHB portadoras) es debido al aumento del grupo de parturientas extranjeras procedentes de Países con Alta prevalencia , que son calificados como de Alta endemia . (Tabla 34,35)

Tabla 33. Distribución por años. Absoluto y Porcentual. Doble antigenemia RN de madres portadoras. HMI 1995-2014

AÑO	Casos Absolutos RN de madre portadora HBsAg +	Casos ABSOLUTOS de RN de madre portadora (DOBLE ANTIGENEMIA) HBsAg + y HBeAg + (dentro del total de madres portadoras)	PORCENTAJE (%) casos de RN de madre portadora con DOBLE ANTIGENEMIA (sobre total de madres portadoras) .
1995	43	1	2,32%
1996	35	0	0%
1997	42	0	0%
1998	33	0	0%
1999	32	0	0%
2000	27	1	3,70%
2001	24	0	0%
2002	25	1	4%
2003	31	2	6,45%
2004	40	0	0%
2005	48	0	0%
2006	22	1	4,54%
2007	31	2	6,45%
2008	34	1	2,94%
2009	42	0	0%
2010	27	1	3,70%
2011	31	0	0%
2012	27	5	18,5%
2013	15	3	20%
2014	12	1	8,3%
TOTAL	621	19	3,06% (para el total de años)

Tabla 34. Distribución por años. Absoluto y Porcentual. Doble antigenemia .
Comparativo de RN de madres portadoras EXTRANJERAS vs. ESPAÑOLAS. HMI
1995-2014.

AÑO	RN de PORTADORAS ESPAÑOLAS			RN de PORTADORAS EXTRANJERAS		
	Casos Absolutos RN de madre portadora (HBsAg +)	DOBLE ANTIGENEMIA (HBsAg + y HBeAg +)		Casos Absolutos RN de madre portadora (HBsAg +)	DOBLE ANTIGENEMIA (HBsAg + y HBeAg +)	
		Absoluto	%		Absoluto	%
1995	42	1	2,38	1	0	0%
1996	35	0	0%	0	0	0%
1997	40	0	0%	2	0	0%
1998	30	0	0%	3	0	0%
1999	27	0	0%	5	0	0%
2000	25	1	4%	2	0	0%
2001	22	0	0%	2	0	0%
2002	21	0	0%	4	1	25%
2003	17	0	0%	14	2	14,28%
2004	29	0	0%	11	0	0%
2005	33	0	0%	15	0	0%
2006	14	1	7,14%	8	0	0%
2007	17	0	0%	14	2	14,28%
2008	13	0	0%	21	1	4,7%
2009	15	0	0%	27	0	0%
2010	5	0	0%	22	1	4,45%
2011	12	0	0%	19	0	0%
2012	5	0	0%	22	5	22,27%
2013	3	0	0%	12	3	25%
2014	4	0	0%	8	1	12,5%
TOTAL	409	3	0,73%	212	16	7,54%

Así vemos que para toda la serie temporal , los “RN de madres con doble antigenemia” , fueron el **0.73%** en caso de los de portadoras españolas y el **7,54%** de los de portadoras extranjeras.

Reseñamos la distribución en su frecuencia de RN de madres según los Países de Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad para los casos de doble antigenemia. El País de origen de mayor número de RN nacidos de madres portadoras con doble antigenemia , ha sido para nuestra serie China (14 casos) , seguida de España (3 casos) , Senegal (1 caso) y Rumanía (1 caso) (Tabla 35).

Tabla 35.Doble antigenemia . Absoluto y Porcentajes. RN hijos de madre portadora según Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad (respecto total de madres portadoras con doble antigenemia). HMI 1995-2014.

Área geográfica /Procedencia/Nacionalidad	Casos Absolutos	Porcentaje (%) , sobre total de madres portadoras doble antigenemia
CHINA	14	73,68 %
ESPAÑA	3	15,78 %
SENEGAL	1	5,26%
RUMANIA	1	5,26%
TOTAL	19	100

La doble antigenemia ha sido mas frecuentemente encontrada en las gestantes procedentes del extranjero , al comparar con las gestantes españolas . Debe tenerse ello presente por cuanto en los últimos años , así predominan las gestantes portadoras de HBsAg de procedencia extranjera.

4.2.2 Cobertura de aplicación dosis IGHB al nacimiento en RN hijos de madre portadora

En la Estrategia Vacunal para RN pertenecientes a este Grupo de riesgo (RN de madre portadora), se recogía en las Instrucciones del SAS que para estos casos , antes de la dosis precoz de vacuna VHB , se administrará también Inmunoglobulina Específica antiVHB (IGHB) , ya que es objetivo alcanzar inmediatamente , con éste último componente una “inmunidad artificial adquirida Pasiva” . La aplicación de la IGHB (Igantibe 200 UI/ml. Instituto Grifols, S.A.) , se realiza en las primeras 12 horas de vida , en dosis única ajustada a su peso (40 UI/kg /peso). (**Anexo14**) .

En muslo contralateral se aplica la vacuna, con el objetivo de iniciar desde el Hospital como dosis (0) , una “inmunidad artificial adquirida Activa” específica , que seguirá completando con las dosis del primero (1) y sexto mes de vida (6) , aplicándose estas dos últimas en Pediatría de Atención Primaria para completar la pauta total (0,1,6).

Con ambos objetivos aplicados , IGHB al nacimiento y dosis 0 vacunal , deben al Alta salir del Hospital tras su nacimiento, los RN de madre portadora.

La aplicación de vacuna (antígeno) , al tiempo que la IGHB (anticuerpo) , no se interfieren entre sí. ⁽¹⁵¹⁾

En el Estudio , valoramos lo registrado sobre lo que se ha aplicado durante todos estos años , a estos RN hijos de madre portadora HBsAg positivo . La indicación la realiza el Pediatra- Neonatólogo , al igual que la vacuna. En el Estudio , **se le “aplicó IGHB a 617 RN”** de este grupo , hijos de madre portadora (cuyo total fueron 621 RN) , por ello quedan registrados 4 casos, a los que “no se les administró IGHB” . De estos 4 Casos , 3 fueron RN de madre portadora española y 1 de madre portadora de China.

La cobertura de la aplicación del componente de la Estrategia como Inmunoterapia Pasiva (IGHB), para los 20 años “**lo fue con cobertura del 99,35%**” , y debemos hacer constar que en ocasiones se aplicó incluso hasta las 48 horas postnacimiento , pues en la literatura se acepta aplicación hasta el séptimo día , aunque como excepción.

En cuatro casos , en los que debiendo haberse aplicado el componente de Inmunoterapia Pasiva Específica (IGHB) , no está registrada aplicación a estos RN. Especificamos a continuación tales casos con detalle (aunque citamos que sí figura únicamente , la administración de la dosis 0 vacunal antes del alta) .

.- Caso 1 : RN (hijo de madre española con coinfecciones , positividad a VIH ,VHC y VHB/HBsAg positivo) , que al nacer requirió intervención quirúrgica urgente. La IGHB , no se pautó , por este motivo. En él sólo quedó registrada la aplicación de vacuna VHB (Engerix B-10 microgramos), dosis 0 en el Hospital tras recuperarse de la cirugía y antes de su alta (y las dosis de los meses 1 y 6 de vida están registradas en

Atención Primaria) . En control a los 9 meses , las determinaciones analíticas fueron HBsAg negativo y anti HBs positivo con título protector. La respuesta inmune a sólo la vacuna fue muy buena.

- Caso 2: RN (hijo de madre española con HBsAg positivo) . Prematuro 30 semanas y con 1.145 gramos de peso al nacer. No se indicó IGHB por Neonatólogo por bajo peso. En él sólo quedó registrada la aplicación de vacuna VHB (Engerix B-10 microgramos) dosis (0) en el Hospital , al llegar a peso de 2.000 gramos y antes de su Alta . Las dosis de los meses 1 y 6 de vida (total 3 dosis y no cuatro) , están registradas en Atención Primaria . En control analítico a los 9 meses , fue HBsAg negativo y anti HBs positivo (título 389.3 mUI/mL) . La respuesta inmune a sólo la vacuna fue muy buena.

- Caso 3: RN (hijo de madre española con HBsAg positivo). No se indicó IGHB por Neonatólogo al padecer patología intercurrente . En él sólo quedó registrada la aplicación de vacuna VHB (Engerix B-10 microgramos), dosis 0 en el Hospital antes de su Alta .Las dosis de los meses 1 y 6 de vida están registradas en Atención Primaria. En control analítico a los 9 meses , fue HBsAg negativo y anti HBs positivo (título 1.000 mUI/mL) . La respuesta inmune a sólo la vacuna fue muy buena.

- Caso 4: RN (hijo de madre asiática China con HBsAg positivo y además HBeAg positivo - doble antigenemia). No figura en su registro, inicio de aplicación de IGHB . Por el contrario , sí consta aplicada la dosis 0 (Engerix B-10 microgramos), de vacuna sólo. Consta que fue Alta con motivo de “fuga del Hospital”. No existe control posterior registrado , ni de aplicación de otras dosis vacunales , ni de analítica para valoración postpauta , por imposible localización. Pérdida de seguimiento en el HMI. Exponemos estos resultados respecto a la aplicación de IGHB.(Tabla 36)(Gráfica 23). Han supuesto aplicación en el **99,35 %** de los RN y no aplicación en el **0,65 %** de los RN nacidos de madre portadora.

Tabla 36. Aplicación IGHB .Casos Absolutos y Porcentajes RN de madre portadora.HMI 1995-2014

Período	Total RN vivos de madre portadora	CON aplicación IGHB . Absoluto(%)	SIN aplicación IGHB . Absoluto(%)	Con aplicación Vacuna (dosis 0) Absoluto(%)
1995-2014	621	617 (99,35)	4 (0,65)(*)	621 (100)

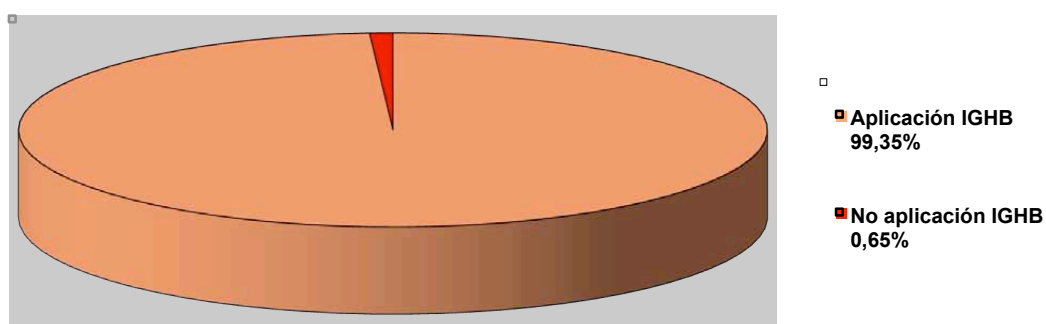
(*) Causas de no aplicación IGHB (había especificación de Neonatología):

- 2 casos patología intercurrente (1 de ellos por Cirugía Pediátrica);

- 1 caso por bajo peso al nacer y prematuridad; y

- 1 caso fuga (madre extranjera).

Grafica 23. Aplicación IGHB . Porcentajes en RN de madre portadora.



En los 3 casos en que pudo valorarse un seguimiento de la aplicación de “sólo pauta vacunal 0, 1 y 6 , pero sin IGHB” (y recordando que 1 caso de los 4, quedó sin seguimiento) , la respuesta inmune ha sido muy buena , con negativización de HBsAg , y síntesis a nivel protector de anticuerpos neutralizantes AntiHBs . Explica acerca de que la vacuna tiene también efecto terapéutico , eso sí , en “madre portadora sin doble antigenemia” , como fueron los 3 casos referidos en el HMI en toda la serie temporal. Hacemos constar que el control de negativización , así como el de la seroconversión antiHBs con título protector , lo fue al noveno mes de vida , tras completar totalmente la pauta de primovacunación 0-1-6 meses de edad.

En todos los casos , la respuesta inmune ha sido muy buena , con negativización de HBsAg , y síntesis de anticuerpos antiHBs, lo cual pudiera explicar lo que venimos refiriendo acerca que la vacuna tiene también efecto terapéutico , al conseguir negativizar al antígeno por la respuesta artificial adquirida activa de defensa que induce.

4.2.3 Cobertura de aplicación dosis (0) Vacuna Recombinante genética al nacimiento en RN hijos de madre portadora

Hemos analizado la actuación respecto al componente “Activa” de la Inmunoterapia Mixta , que por Instrucciones del SAS había que llevar a cabo en el “grupo de los RN hijos de madre HBsAg positiva” , antes de su Alta hospitalaria y con la aplicación en ellos de la Estrategia Vacunal , pero con Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa.

La Inmunoterapia Pasiva , consiste en la aplicación intramuscular en las primeras 12 horas de vida de IGHB ajustada a su peso. La Activa consiste en cuanto al Hospital se refiere , a la aplicación al tiempo , de su primera dosis de vacuna (dosis 0) frente a la Hepatitis B , recombinante genética monovalente por vía intramuscular.

Luego debía continuar ya en el nivel de Asistencia Primaria , con su segunda y tercera dosis vacunal , para completar la pauta de primovacunación con pauta 0-1-6 como hijo de madre portadora (los nacidos de madre portadora < 2.000 gramos al nacimiento , deben llevar pauta iniciada el día 0 , pero con cuatro dosis en total como primovacunación completa).

También entre los meses 9-15 , debió efectuarse el control analítico de seroconversión postvacunación con pauta completa.

En el Hospital debía aplicarse la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa al nacimiento , y como hemos expuesto en párrafos anteriores con Consentimiento Informado , (éste se alcanzó en el 100% de las madres portadoras positivas).

El “Porcentaje de la Cobertura Vacunal” (vacuna VHB) aplicada como dosis 0 en el Hospital antes del alta, en “RN hijos de madre portadora HBsAg positivo” , **quedó registrado como 100%** al ser aplicada al total de los 621 RN de tal grupo completo , para toda la serie temporal (1995-2014).

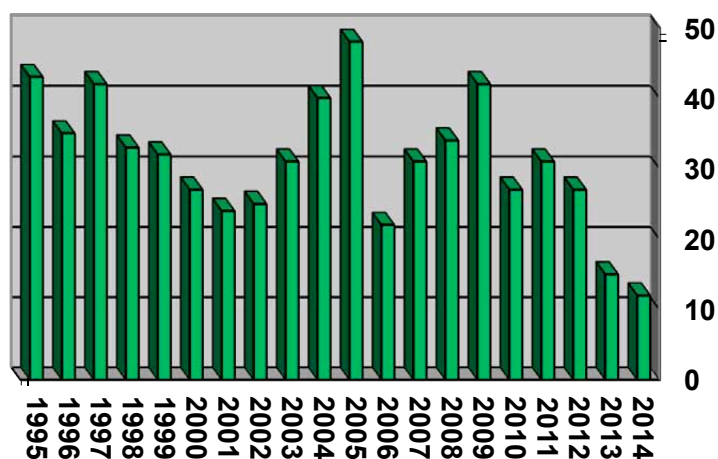
Respecto a la “evolución de la distribución temporal anual” , este porcentaje de cobertura vacunal lo ha sido del **100% desde el primer año de implantación** de la Estrategia en 1995 y hasta la finalización del estudio 2014 . Ha sido expresión de la gran actividad profesional del personal hospitalario específico , y de la aceptación maternal para la implantación desde el primer día en que se le asignó al Hospital Materno Infantil esta función asistencial , diagnóstica y preventiva, entre Obstetras, Matronas , Pediatras , Neonatólogos , Medicina Preventiva , Laboratorio de Análisis Clínicos y Enfermería.

Exponemos las cifras Absolutas y los Porcentajes de Cobertura Vacunal (vacuna dosis 0) , que es parte de la participación intrahospitalaria asignada en la Estrategia del SAS al HMI , que se aplicó en los RN de madre portadora en nuestro Estudio. (Tabla 37) (Gráficas 24 , 25).

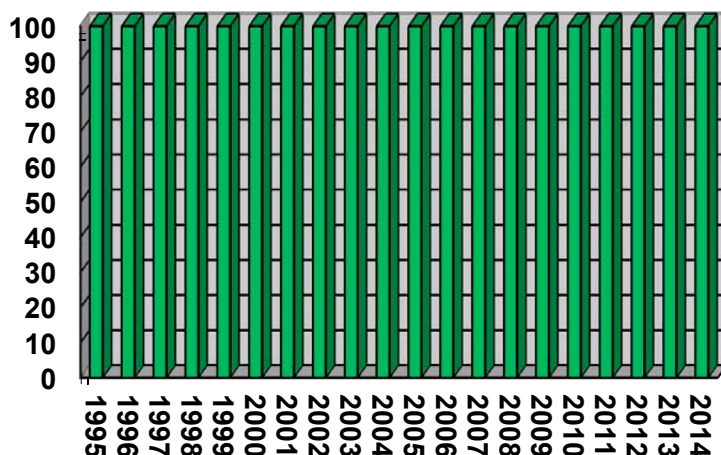
Tabla 37. Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Casos Absolutos y Porcentaje .
Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga 1995-2014.

AÑO	RN hijos madre HBsAg positivo (Absolutos)	CASOS VACUNADOS de RN hijos madre HBsAg positivo (Absolutos)	Cobertura vacunal (dosis 0) Porcentual (%)
1995	43	43	100
1996	35	35	100
1997	42	42	100
1998	33	33	100
1999	32	32	100
2000	27	27	100
2001	24	24	100
2002	25	25	100
2003	31	31	100
2004	40	40	100
2005	48	48	100
2006	22	22	100
2007	31	31	100
2008	34	34	100
2009	42	42	100
2010	27	27	100
2011	31	31	100
2012	27	27	100
2013	15	15	100
2014	12	12	100
TOTAL	621	621	100

Gráfica 24 . Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Casos Absolutos. Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga 1995-2014

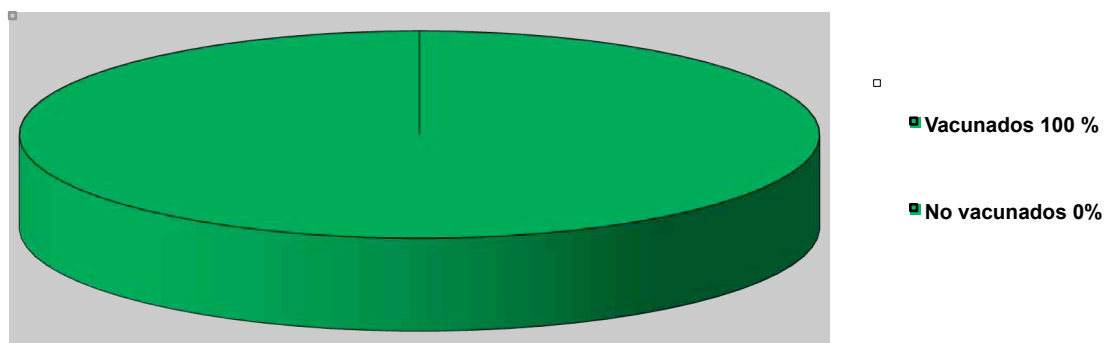


Gráfica 25. Cobertura Vacunal (vacuna VHB). Porcentaje. Aplicación como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga 1995-2014



En la Cobertura Vacunal en este Grupo de riesgo hijos de madre portadora positiva , la 1º dosis de la vacuna aplicada en el día del nacimiento (dosis 0 en el Hospital) , debe ser seguida de otras 2 dosis , una 2ª dosis en el mes 1 de vida , y una 3ª dosis en el mes 6. Estas dos últimas dosis , al igual que en cualquier RN , son aplicadas en su Centro de Salud , a cargo de Atención Primaria-Pediatría. En estos Centros de Salud se disponía de lo actuado en el Hospital al Alta al ser “nacido de madre portadora” , pues desde el HMI (Gerencia) así era enviado de Medicina Preventiva del Hospital a la Delegación de Salud mensualmente con Hojas individualizadas (formato SAS) , conteniendo las variables precisas de filiación materna con datos de portadora positiva, fecha de nacimiento del RN , sexo , domicilio , municipio , y aplicación dosis 0.

Gráfica 26. Porcentaje de la Cobertura Vacunal (vacuna VHB) aplicada como dosis 0 en el Hospital antes del Alta, en RN hijos de madre portadora (HBsAg positivo). HMI Málaga 1995-2014



Cobertura vacunal = 100% (n= 621)

Importante recordar , que en estos niños RN , la aplicación de esta primera dosis vacunal precoz , en las primeras horas tras el nacimiento , seguida de una dosis al mes de nacimiento (en lugar de al mes 2º , como debería aplicarse a los RN hijos de madres HBsAg negativa) , y de otra al sexto mes , tiene un objetivo terapéutico , además de preventivo .

Debe resaltarse este resultado de Cobertura de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa , en los RN de madres portadoras , que consideramos excelente , pues se cifra para el período de Estudio de 20 años (1995-2014) , como Cobertura de IGHB (componente I.Pasiva) del 99,35% y como Cobertura Vacunal (componente I.Activa) dosis (0) del 100% .

4.2.4 Control serológico postpauta vacunal completa. Negativización de HBsAg y seroconversión con antiHBs en RN hijos de madre portadora

Un total de **201 RN de madre portadora HBsAg** , han sido estudiados en este **“Grupo de Seguimiento de valoración para Eficacia Protectora”** y hasta conocer el resultado final a la edad de 9- 12 meses , respecto a los dos parámetros analíticos constituidos por **“ Negativización del HBsAg “** y **“ Seroconversión a antiHBs positivo”** (título protector) .

Para todos los nacidos de madre portadora (n=621) , la Estrategia tiene doble objetivo:

1) Negativizar el HBsAg en su caso transmitido de su madre , mediante la **“inmunidad activa”** que empieza a generarse en sus primeros días y semanas de vida, (al igual que al resto de RN) , para , al continuar con futuras dosis de su pauta de primovacunación (con intervalo concreto) , **dotar de “inmunidad Adquirida Artificial Activa” con vacuna , frente a VHB de por vida** , como expresión de su capacidad para sintetizar anticuerpos protectores específicos neutralizantes antiHBs (a título > 10 mUI/mL) y además con **“respuesta de memoria inmunológica”** , para en adelante en su vida.

2) Negativización del antígeno HBsAg , con la aplicación tras el nacimiento , de la IGHB específica de origen humano frente a VHB , que se le proporciona en sus primeras horas de vida. La inmunoglobulina específica ya obtenida de otro ser humano , y en forma de preparado farmacéutico específico , se administra también por vía intramuscular y para conseguir lo definido como **“inmunidad Adquirida Artificial Pasiva”** como anticuerpos antiHBs , **para acción inmediata de inicio de neutralización.**

“Para los niños nacidos de madre portadora”, la Estrategia Vacunal expresaba que , a la finalización de la Inmunoterapia Mixta Pasiva–Activa estos niños lactantes , debían ser analizados en su sangre respecto al marcador antiHBs , para constatar la seroconversión post-finalización (de la pauta completa de primovacunación 0-1-6) , aplicada tanto con la parte que debía realizar el Hospital , como con la parte que debía realizar Atención Primaria . Hemos podido llevar a cabo este Seguimiento hasta completar el final , en tan sólo aquellas familias (Grupo de Seguimiento para valorar Eficacia) , en las que se optó por el Hospital para su Seguimiento. Este es el “Grupo de seguidos en el Hospital para valorar la Eficacia de la Estrategia” . Hubo madres que decidieron que el seguimiento especificado , lo fuera por Pediatría a nivel de Atención Primaria y por lo tanto sus RN no forman parte de este punto 4.2.4 en el presente Estudio.

En total 201 RN de madre portadora , fueron seguidos (ya lactantes) para valorar Eficacia de la Estrategia en ellos , “tras aplicación completa de la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa”.

El 100% de este Grupo de RN “tenían registro de aplicación con completa primovacunación y además analítica en tiempo y forma para poder valorar la Eficacia de la Estrategia”. Quedaba constatada en todos ellos (**n=201**) , la negativización del antígeno (HBsAg) , y con seroconversión a anticuerpos (antiHBs) a título superior al nivel de protección (≥ 10 mUI/mL) . Ésto confirmaba al tiempo , la “negativización virus VHB y la inmunidad protectora específica conseguida” , en los **198 RN** con vacuna e IGHB ; y en los **3 RN** con sólo el componente vacunal que integraron este Grupo de Seguimiento para valoración de la Eficacia.

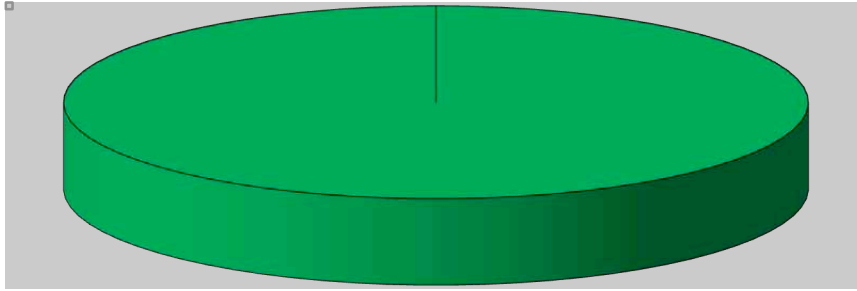
Puede concluirse en este Estudio de la Eficacia Protectora de la Estrategia , que queda confirmada en Grupo de Seguimiento con control analítico , en el 100% de los RN de madre portadora seguidos. (Tabla 38)(Gráfica 27).

Tabla 38. Absoluto y Porcentaje de la Eficacia de la Estrategia de Inmunoterapia en el Grupo bajo “Seguimiento Hospitalario hasta control final” HMI .Málaga .1995-2014

Período	Grupo con Seguimiento Hospitalario hasta control. (Nº RN de madre portadora)	Comprobación de la aplicación IGHB (I.Pasiva). (1 dosis)	Comprobación de la aplicación Vacuna completa 0-1-6m (I.Activa)	Control analítico de Negativización HBsAg y Seroconversión a título protector de antiHBs	Eficacia de la Estrategia. Inmunoprofilaxis. Porcentaje (%)
1995-2014	201	198	201(*)	201	100 %

(*): 3 de los lactantes de este Grupo de Seguimiento , no tenían registrada aplicación del preparado IGHB (componente de Inmunoterapia Pasiva). Sin embargo , tras la pauta completa sólo con vacuna (componente de I.Activa) , también consiguieron Eficacia Protectora (los 3 fueron RN de madre positiva , pero con 1 sólo antígeno positivo).

Gráfica 27. Porcentaje de la Eficacia de la Estrategia de Inmunoterapia Mixta en el Grupo bajo “Seguimiento Hospitalario hasta control final”. HMI .Málaga .1995-2014



Eficacia de la Estrategia = 100% (n=201).

4.3. PARTE III :

APROXIMACIÓN AL CONOCIMIENTO DE GENOTIPOS VIRALES Y SUBTIPOS ANTIGÉNICOS CIRCULANTES , EN POBLACIÓN LIMITADA DE MADRES PORTADORAS CON INFECCIÓN CRÓNICA *VHB* (analítica realizada en el Centro Nacional de Microbiología-Virología , Majadahonda)

4.3.1 Valoración de analíticas con Bajo Nivel de Replicación. “Control Quality Extern”

De acuerdo con los Criterios que hemos expuesto en el punto 3.8 de Material y Métodos , los resultados finales del CNM-Servicio de Virología de Majadahonda, para las muestras de nuestra serie (n=43) , fueron agrupados en tres grupos para “valorar la correspondencia” entre resultados analíticos de positividad HBsAg validada por el Laboratorio de Análisis Clínicos del HMI y los del Laboratorio de Referencia CNM-Majadahonda-Madrid . Está referido este Estudio de Concordancia , a un cierto y limitado número de sueros enviados según disponibilidad presupuestaria . Estas muestras de suero , de las madres portadoras al parto en esta serie , fueron tomadas todas en HMI durante el ingreso para atención al parto.

Fueron estudiadas 43 muestras de sueros individuales mantenidos en congelación desde la toma hasta su estudio , todas correspondientes a nuestra serie de gestantes positivas HBsAg validadas en el Laboratorio de Análisis Clínico del Hospital (HMI).

Las muestras fueron estudiadas de nuevo en el Laboratorio de Referencia para confirmación de la presencia del HBsAg como “Control Quality Extern”.

Expresamos en los tres puntos siguientes los resultados del CNM para valoración de la “concordancia entre lo validado por el Laboratorio del HMI” y el “del CNM” .

Grupo 1.- RESULTADO DE FALSO POSITIVO: **Cero casos (0%)**. Ninguno de los 43 casos , validados positivos por el Laboratorio de Análisis Clínico del HMI (para aplicación de la IT Mixta en el HMI) , resultó “**falso positivo**” en el CNM.

Grupo 2.- DUDOSO Y NO CONFIRMADO: en **cuatro casos** de los 43 (**9.3%**) , no pudo confirmarse el estado de portadora crónica de HBsAg , pues no cumplieron los criterios establecidos para ser incluidas como tales . Sin embargo , fueron clasificadas finalmente respecto al HBsAg como resultados “dudoso y no confirmado”. Los cuatro mostraron “**Reactividad a Bajo nivel en el Ensayo de Neutralización para HBsAg**”.

De éste 9.3% hubo 2.32% con patrón además de anti-HBc Total positivo (caso ref lab 509) ; y 6.97% con patrón poco usual , HBsAg positivo y anti-HBc Total negativo (casos ref lab 492 , 522 y 524). A efectos de la Estrategia Vacunal a llevar en el HMI , “deben ser consideradas como portadoras” las gestantes citadas , al tener “Ensayo de Neutralización positivo”. Así las consideramos definitivamente y no fueron falsos positivos.

Grupo 3.- CONFIRMADO: **Treinta y nueve casos** de 43 (**90.68%**) , pudieron ser confirmados como de gestante con estado de infección crónica ,portadora de HBsAg . Como tal fueron consideradas estas gestantes.

De este 90.68% , hubo **2.32%** con Eci=1.5 U/mL (título bajo de positividad) , pero con Ensayo de Neutralización positivo y con antiHBc Total positivo (su PCR -DNA - VHB fue negativo) (caso ref lab 519). Fueron “consideradas gestantes portadoras” con “infección No productiva”.

De este 90.68% , hubo **44.18%** con Eci >15 U/mL (título positivo) y con PCR-DNA – VHB negativo. Fueron “consideradas gestantes portadoras” con “infección No productiva”.

De este 90.68% , hubo otro **44.18%** con Eci >15 U/mL (título positivo) y con PCR-DNA –VHB positivo. Fueron “consideradas gestantes portadoras” con “infección SÍ productiva”.

Expresamos los resultados de dudosos y no confirmados (Tabla 39) .

Tabla 39.Resultados analíticos en CNM de los clasificados como DUDOSO Y NO CONFIRMADO (n=4). Grupo 2. CNM.HMI

Pruebas	Ref lab CNM 492	Ref lab CNM 509	Ref lab CNM 522	Ref lab CNM 524
HBsAg U-ECi/mL	5.8 (POSITIVO)	0.7 (NEGATIVO)	12.8 (POSITIVO)	10.5 (POSITIVO)
ENSAYO DE NEUTRALIZACIÓN	0.050 A/ 99% (POSITIVO)	0.036 A/ 97% (POSITIVO)	0.503 A/ 99% (POSITIVO)	0.463 A/ 99% (POSITIVO)
Anti- HBc Total	NEGATIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Anti HBs	POSITIVO	POSITIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
PCR - DNA	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO	NEGATIVO
Reactividad a Bajo Nivel HBsAg (Ensayo Neutralizació)	SI	SI	SI	SI
Clasificación del caso	Dudoso y No confirmado(aunque el Ensayo de Neutralización positivo)	Dudoso y No confirmado(aunque el Ensayo de Neutralización positivo)	Dudoso y No confirmado(aunque el Ensayo de Neutralización positivo)	Dudoso y No confirmado(aunque el Ensayo de Neutralización positivo)

Respecto a estos 4 casos clasificados finalmente por el CNM como “dudoso y no confirmado”, pero sí “con Reactividad a Bajo Nivel para HBsAg”, podemos constatar que respecto a los Criterios de Inclusión, para haberlos podido clasificar como “confirmado” portadora crónica infección VHB estrictamente, no lo han sido (porque no cumplen alguno de los tres criterios siguientes), pero pueden ser **incluidos como de “Baja Reactividad”** y sus hijos **RN deben ser tratados con IT Mixta**.

- . Con el Criterio 1 (sólo >15 U/ECi HBsAg): ninguno de los cuatro casos cumple
- . Con el Criterio 2 (E.Neutralización positivo ; y antiHBs negativo y antiHBc Total positivo): ninguno de los cuatro casos cumple.
- . Con el Criterio 3 (E.Neutralización positivo ; y PCR-DNA-VHB positivo): ninguno de los cuatro casos cumple.

Pero en todos los 4 casos , fueron catalogados por el CNM como con Ensayo de Neutralización positivo, lo que es igual a **Reactividad a Bajo Nivel para HBsAg**. **Todos fueron positivos en Ensayo de Neutralización**, en concordancia pues , quedan los resultados de positividad HBsAg obtenidos en el Laboratorio del Hospital HMI y el CNM , por la alta Sensibilidad yEspecificidad del test del Hospital para detección de HBsAg (Anexo 11.2).

Cuando el Laboratorio del Hospital emite Resultado analítico , en suero de madre como HBsAg positivo , debe aplicarse al recién nacido , con iniciación en las primeras 12 horas de nacimiento (con prescripción de Neonatología en la Historia Clínica Perinatal) , la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa. Estimamos que por la alta Sensibilidad y Especificidad del Test convencional de uso en el Laboratorio del HMI Málaga en los que se arrojó resultado positivo , SÍ debe llevarse a cabo la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa , a todo recién nacido de madre con resultado de HBsAg positivo , en ese Laboratorio dados los resultados de Ensayo de Neutralización aplicado en el CNM. Todos los de este 9,3% que fueron clasificados como “dudoso y no confirmado”, quedaron definidos como con “Baja Reactividad para HBsAg” (éste es portadora). Ésto nos lleva a concluir que a los efectos prácticos en el HMI , debe aceptarse totalmente lo validado respecto a la positividad emitida por el Laboratorio de Análisis Clínico del HMI , como resultado del Control Quality Extern y más en los últimos años pues se dispone de tecnología automatizada de Inmunoquimioluminiscencia (Cobas - 8000. Roche Diagnostics).

4.3.2 Genotipia

4.3.2.1 Genotipos identificados. Subtipos antigénicos

En la actividad clínica habitualmente en España no se hace el estudio rutinario de la Genotipia en los casos de hallazgo de *VHB* (PCR-DNA- *VHB* positivo) en paciente asintomático portador/a , a diferencia de lo que se practica en diagnósticos en la enfermedad por *VHC*.

De acuerdo con los criterios descritos en apartado 3.9 de Material y Método , en nuestro Estudio se hace un “análisis genotípico de sólo algunos casos estudiados” , con la condición de que en el CNM fueran muestras de gestantes , con test PCR-DNA-VHB positivo . Ello ha sido posible en base al capítulo presupuestario económico (limitado). Reseñamos que han sido llevados a cabo , con las muestras enviadas para el Estudio al Jefe del Servicio de Virología Diagnóstica del Centro Nacional de Majadahonda (CNM), Dr. J.M. Echevarría.

Conocíamos que había estudios que hablan del hallazgo genotípico más frecuente según vía de transmisión .⁽⁴³⁾ Aunque las series estudiadas son pequeñas , hablan de una mayor prevalencia del Genotipo *D* en la transmisión materno-fetal.

Respecto a los 43 sueros de gestantes enviados para estudio de Genotipia , especificamos que como resultados para este Grupo de nuestro Estudio , la presencia de “infección productiva” , se constató en 19 de los enviados al CNM y de diferentes parturientas madres portadoras . Sobre ellos tenemos los siguientes resultados , para poder valorar aproximativamente la filiación genotípica de los virus circulantes en nuestro medio , aunque debemos reseñar que fueron muestras tomadas al azar.

La distribución de Prevalencias para **GENOTIPOS** identificados , en las muestras “PCR-DNA-VHB positivo” (*LiPA*) , **n=19**, fue la siguiente (Tabla 40), por orden de frecuencias (decreciente) identificados:

- **Genotipo D** : 12 casos (63.15%). Todas españolas
- **Genotipo A** : 4 casos (21.05%). 1 nacionalidad Marruecos inmigrante y 3 españolas
- **Genotipo F** : 2 casos (10.52%). Todas españolas
- **Genotipo B** : 1 caso (5.26%). 1 nacionalidad China inmigrante (cepa *VHB* exótica)

No otros Genotipos fueron identificados (*C* , *E* , *G* y *H*), en las muestras de sueros de madres portadoras HBsAg positivas de nuestra serie limitada para este análisis (HMI – SAS Málaga).

Tabla 40. Distribución por Genotipo (*LiPA*) identificado. Gestantes portadoras PCR-DNA-VHB. CNM.HMI

Genotipo (<i>LiPA</i>)	CASOS	Porcentaje (%)
<i>D</i>	12	63.15(***)
<i>A</i>	4(*)	21.05(***)
<i>F</i>	2	10.52
<i>B</i>	1(**)	5.26
TOTAL	19	100

(*)= 1 caso Marruecos

(**)= 1 caso China (genotipo exótico)

(***)= Genotipos *D* + *A*= **84.2%**.

4.3.2.2 Resultados de Asociaciones Genotipo/Subtipo antigénicos

De acuerdo con los criterios descritos en apartado 3.9 de Material y Método , en nuestro Estudio , también se deseaba conocer las características respecto de las Asociaciones dentro de los Genotipos , para los virus *VHB* de ciertas gestantes asistidas en el HMI (expresión aproximativa de los circulantes en nuestro medio) , aunque de un número limitado de muestras y así se obtuvo también en el CNM-Majadahonda.

Se refiere a catalogación basada (de las muestras enviadas positivas) , en lo establecido por el CNM para Asignación del Subtipo antigénico (Figura 19).

Figura 19 : Asignación del Subtipo antigénico de HBsAg en gestantes portadoras (PCR-DNA-VHB positivo) n=19. CNM.HMI

APÉNDICE I. Asignación del subtipo de HBsAg.

Criterios de asignación (ver Echevarría JM et al.. J Med Virol 2005; 76:176-184):

122 K/R para d/y; 160 K/R para w/r; 127 P/T/L-I para w1-2/w3/w4; 134-159 F-A/Y-G para ayw1/awy2; 177 V/A para q+/adwq-; 178 P/Q para q+/adwq-, aywq-

Muestra	122	160	127	134	159	177	178	Subtipo
486	R	K	T	T	G	V	P	ayw3
487	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
488	R	K	L	F	G	V	Q	ayw4q-
489	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
494	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
496	K	K	P	F	A	V	P	adw2
499	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
500	K	K	L	F	G	V	Q	adw4q-
501	R	K	I	Y	G	V	P	ayw4
502	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
505	K	K	P	F	A	V	P	adw2
506	R	K	P	Y	G	V	P	ayw2
507	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
514	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
517	K	K	H	Y	G	V	P	adw?
518	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
526	R	K	T	Y	G	V	P	ayw3
527	K	K	P	F	A	V	P	adw2
528	K	K	P	F	A	V	P	adw2

Sinesio Delgado, 6
28029 Madrid
ESPAÑA

Teléfono 91 387 78 00
Fax
e-mail:

Finalmente Ref.Lab 517 , fue con Asignación *adw2*

Abreviaturas para los aminoácidos : A=alanina , F=fenilalanina ; G=glicina ; H=histidina ; I=isoleucina ; K=lisina ; L= leucina ; P=prolina ; Q=glutamina ; R=arginina ; T=treonina ; V=valina ; Y=tirosina .

La distribución porcentual para diferentes **Asociaciones Genotipo viral/Subtipo antigénico** de HBsAg , mediante *Secuenciación* (n=19) , identificada fue :

Para el Genotipo *D*:

- *D/ayw3*: 6 casos (31.57%).
- *D/ayw2* : 5 casos (26.31%).
- *D/ayw4* : 1 caso (5.26%).

Para el Genotipo *A*:

- *A/adw2* : 4 casos (21.05%). 1 nacionalidad Marruecos inmigrante

Para el Genotipo *F*:

- *F/adw4q-* : 1 caso (5.26%)
- *F/ayw4q-* : 1 caso (5.26%)

Para el Genotipo *B*:

- *B/adw2* : 1 caso (5.26%). 1 nacionalidad China inmigrante

Expresamos las Asociaciones cuyos resultados hemos referido (Tabla 41).

Tabla 41. Porcentaje para las diferentes Asociaciones Genotipo/Subtipo . CNM.HMI.

Genotipo/Subtipo (secuenciación)	CASOS	PORCENTAJE (%)
<i>D/ayw3</i>	6	31.57
<i>D/ayw2</i>	5	26.31
<i>D/ayw4</i>	1	5.26
<i>A/adw2</i>	4 ⁽¹⁾	21.05
<i>B/adw2</i>	1 ⁽²⁾	5.26
<i>F/adw4q-</i>	1	5.26
<i>F/ayw4q-</i>	1	5.26
TOTAL	19	100

⁽¹⁾ = 1 caso Marruecos ;

⁽²⁾ = 1 caso China (Genotipo exótico)

Se ha obtenido como resultado y se observa , en esta limitada serie , una alta Prevalencia para los Genotipos *D* y *A* , llegando la Prevalencia al **84.2%** para ambos . Se obtiene predominio de las Asociaciones *D/ayw3* , *D/ayw2* , y *A/adw2*. Entre las tres se contiene el 78,93 para el total de portadoras con infección productiva. Como dato de interés en este punto , la fracción de gestantes de nacionalidad española es del 73,67%.

4.3.2.3 Características de portadoras españolas/extranjeras

De igual forma , se pretendía valorar la relación de tales Asociaciones Genotipo/Subtipo antigénico , con la procedencia de Áreas geográficas de las gestantes , en las que se encontró infección productiva (PCR-DNA-VHB) como pertenecientes al Grupo de Estudio de sus sueros en el CNM. En los 19 casos de gestantes portadoras , con tal positividad se obtuvieron los resultados que expresamos (Tabla 42).

Tabla 42. Asociaciones Genotipo/Subtipo con indicación de la Nacionalidad española/extranjera . Madres portadoras (n=19). CNM.HMI

Ref Lab	Pais /Nacionalidad Madre portadora	Genotipo/Subtipo HBsAg (Secuenciación)	Genotipo (LiPA)
489	ESPAÑA	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>
502	ESPAÑA	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>
486	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
514	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
507	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
526	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
518	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
487	ESPAÑA	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>
499	ESPAÑA	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>
506	ESPAÑA	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>
501	ESPAÑA	<i>D/ayw4</i>	<i>D</i>
494	ESPAÑA	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>
505	ESPAÑA	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>
528	MARRUECOS	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>
517 ⁽¹⁾	ESPAÑA	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>
496	ESPAÑA	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>
527 ⁽²⁾	CHINA	<i>B/adw2</i>	<i>B</i>
500	ESPAÑA	<i>F/adw4q-</i>	<i>F</i>
488	ESPAÑA	<i>F/ayw4q-</i>	<i>F</i>

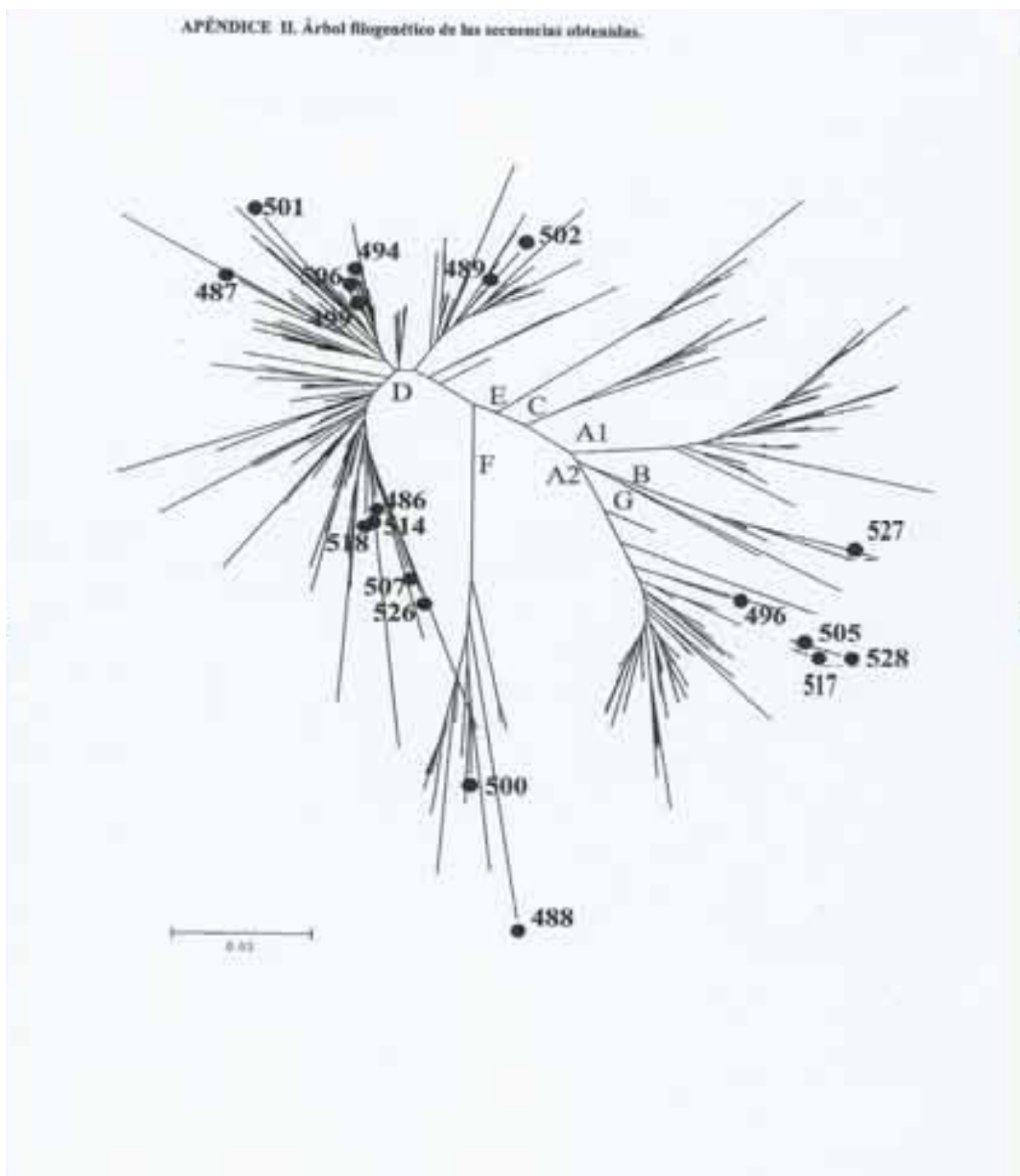
⁽¹⁾ Finalmente Asignación *adw2*

⁽²⁾ Doble antigenemia.

En **negrita**, casos con identificación de Mutaciones posiblemente involucradas (Literatura Científica) en **Resistencia a la vacuna o inmunoterapia**.

En el CNM se elaboró el “**Árbol Filogenético** de las secuencias obtenidas” , para situación de los Genotipos/Subtipos identificados en los virus *VHB* de gestantes de nuestra limitada serie y le exponemos (Figura 20), señalando las dos muestras de gestantes extranjeras (ref. lab. 527 y 528) y diferenciándolas de las otras 17 gestantes españolas , todas asistidas a parto en el HMI , con RN vivo hijo de madre portadora y con infección productiva.

Figura 20 : Árbol Filogenético de las secuencias obtenidas .VHB en gestantes portadoras (PCR-DNA-VHB positivo) n=19. CNM.HMI.



- Como hemos señalado , se ha obtenido como resultado y se observa , en esta limitada serie , una **alta Prevalencia para los Genotipos D y A** , llegando la Prevalencia al **84.2% para ambos** . Son pues las Asociaciones Genotipo/Subtipo predominantes en gestantes de nuestro medio. Nuestros resultados son concordantes con lo publicado para España para portadores de los años 2000. El predominio de los Genotipos D y A en las muestras de gestantes españolas , es el más encontrado y es patrón que viene describiéndose en España al igual que en HMI Málaga.

.- En España , los Genotipos descritos como más prevalentes son el A y el D , aunque también se ha descrito con menor frecuencia presencia de el F. Con la inmigración-refugiados se están introduciendo los Genotipos propios de otros Continentes , como han sido descritos para los *Genotipos B , C y E* ^(130,152) en otros Países de Europa . En el HMI-Málaga se registró Genotipo F y también B , aunque en baja frecuencia.

Como comparativo (Figura 21) , expresamos los diferentes Genotipos encontradas en los diagnósticos del CNM para el grupo estudiado en “población general” portadora crónica del VHB de España. Así , para muestras procedentes de Laboratorios Hospitalarios (de otras provincias de España) , para portadores en general y no sólo gestantes , analizadas en el CNM (2001-2002) , siendo 278 las muestras (de las cuales 248 eran nacionalidad española) , se obtuvieron los Genotipos **D = 65.1%** y **A=24.4%** , llegando la Prevalencia de ambos al **89.5% %**. ⁽¹⁵²⁾

Resultado muy parecido al obtenido en nuestra serie limitada (HMI-Málaga) , que fue para ambos Genotipos D más A , del **84,2%**.

Figura 21. Distribución de Genotipos de VHB en España de portadores crónicos pertenecientes a población general. CNM

TABLE 1. HBV genotypes found among 278 chronic carriers positive for HBV DNA in serum in regard to the HBeAg/anti-HBe status and the level of viral DNA

HBeAg	Anti-HBe	Viral DNA (pg/ml)	Number of cases	A (%)	B (%)	C (%)	D (%)	E (%)	F (%)	NT (%)
Positive	Negative	> 1,000	57	13	2	3	32	4	1	2
		< 1,000	49	21	1	3	18	2	3	1
Total			106	34 (32.1)	3 (2.8)	6 (5.6)	50 (47.2)	6 (5.6)	4 (3.8)	3 (2.8)
Negative	Positive	> 1,000	13	1			12			
		< 1,000	159	33		1	119	5		1
Total			172	34 (19.8)		1 (0.6)	131 (76.1)	5 (2.9)		1 (0.6)
Total studied			278	68 (24.4)	3 (1.1)	7 (2.5)	181 (65.1)	11 (4.0)	4 (1.4)	4 (1.4)

NT: strains that could not be typed by the genotyping test.

CNM : 278 muestras tomadas entre 2001 y 2002 . Ref ⁽¹⁵²⁾ Genotipos A+D =24.4 + 65.1= **89.5%**.

4.3.3 Mutaciones

De acuerdo con los criterios descritos en apartado 3.10 de Material y Método , en nuestro Estudio , también se ha hecho una **valoración aproximativa a Mutaciones de interés , con especial valoración de las que pudieran estar “relacionadas con resistencia a IGHB y vacuna recombinante”**. De interés en gestantes HBsAg positivas incluidas en el Programa Vacunal de Recién Nacidos (atención Inmunoterapia Mixta Pasiva Activa primera dosis en el Hospital) han sido estos resultados , por cuanto pudieran intervenir en **“Fracasos de la Eficacia de la Estrategia en RN de aquellas pacientes concretas , en las que se hubieran encontrado no cualquier mutación , sino las que reseñamos como de especial interés”**.

En 6 muestras de las 43 enviadas al CNM , se identificaron mutaciones-genéticas correspondientes a Genotipo/Subtipos con la siguiente frecuencia concreta : *D/ayw3* (en 4 casos) ; *F/ayw4q-* (en 1 caso) y *A/adw2* (en 1 caso). Todas las gestantes portadoras con algún tipo de mutación registradas por CNM , tenían nacionalidad Española.

1.- Toda Mutación

De los estudios de las muestras que hemos reseñado anteriormente y analizadas en el CNM-Madrid , en seis sueros (de los 19 con n-PCR-DNA-VHB positivo) , que corresponden al “31.57%, de las muestras que resultaron con carga viral positiva gestante portadora con infección productiva”, **se encontraron algunas Mutaciones** en 6 muestras (ref lab 486,487,488,517,518 y 526). Corresponden al **13,9%** (6/43) respecto al total de madres portadoras estudiadas para genoma viral. Todas estas muestras correspondieron a gestantes españolas , ninguna extranjera o inmigrante. Estas 6 muestras fueron consideradas en 2 grupos :

2-Mutaciones **Grupo 1** (ref. lab. 486 ,487 , 517, y 526 , todas muestras de gestantes españolas).

Sin gran interés en sus concretas mutaciones , por “no estar descritas como asociadas a resistencia a antiviral ni a IGHB/vacuna”. Se diagnosticaron analíticamente en 4 muestras como pertenecientes a dos Genotipos/Subtipos , que fueron en 3 casos para el Genotipo/Subtipo *D/ayw3* , y en 1 caso para *A/adw2*. Corresponde al 21,05 % de las muestras con DNA-VHB positivo (gestante portadora con infección productiva) ; y corresponde al **9,30%** (4/43) del total de muestras enviadas para estudio genómico. Exponemos estos resultados respecto a las Mutaciones encontradas para el Grupo 1 , esto es , sin relación descrita en la Literatura con Resistencia a IGHB y/o vacunal (Tabla 43).

Tabla 43. Mutaciones en VHB . Gestantes portadoras HBsAg , positividad PCR-DNA-VHB , pero sin interés a los efectos de Resistencia a vacuna. (n=4/19 casos). CNM.HMI

Ref.Lab.	PCR-DNA-VHB	Genotipo/Subtipo HBsAg (Secuenciación)	Genotipo (LiPA)	Mutaciones (Resultando en sustitución de aminoácido)
486 (Española)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	118Y
487 (Española)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	125M,133Y,134L
517 (Española)	Pos	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>	127H, 115S , 117I
526 (Española)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	115I , 136Y, 139R ,145A , 150T

Abreviaturas para los aminoácidos : Y=tirosina ; M= metionina ; L= leucina ; H=histidina; S=serina; I=isoleucina; R=arginina; A=alanina; T=treonina

Vamos a describir lo encontrado en CNM como “Mutaciones genéticas de especial interés “ en *VHB* y que por su valor describiremos en el apartado siguiente como mutaciones Grupo 2.

4.3.4 Mutaciones de “especial interés”

3- Mutaciones **Grupo 2** (ref. lab. **488** y **518** , ambas muestras de gestantes españolas).

Como descritas científicamente “asociadas a **Resistencia** a Inmunoterapia y/o Vacuna Recombinante” , debemos referir por el contrario , con especial interés , otras Mutaciones. Se encontraron en dos muestras de las positivas, (con PCR-DNA-VHB positivo), lo que corresponde al 10,52 % de las muestras totales con PCR-DNA-VHB de las gestantes portadoras con infección productiva (2/19) , estudiadas en CNM ; y al **4,65%** (2 / 43) del total de muestras enviadas para estudio de genoma viral . Pudiendo pues tratarse de las denominadas “mutantes de escape” , describimos las mutaciones para aminoácidos en el codón que se encontraron , resultando sustitución por otro aminoácido :

-Una de las muestras (ref. lab. 488) con Asociación Genotipo/Subtipo *F/ayw4q*-poseía tres Mutaciones , de las que una de ellas era de especial interés al respecto. En concreto fueron Mutaciones (en las que aparece sustitución por este nuevo aminoácido) a nivel 123N (Asparragina) , 136P (Prolina) y **140V** (Valina). Procedencia de la madre , España.

-Otra de las muestras (ref. lab. 518) con Asociación Genotipo/Subtipo *D/ayw3* poseía una Mutación. Era Mutación a nivel **118A** (Alanina) de especial interés al respecto. Procedencia de la madre , España.

Describimos estos resultados , resaltados y dentro del conjunto de cepas del virus VHB detectados con todo detalle de Genotipo , en el grupo específico de gestantes con infección productiva (analizadas en el CNM y asistidas en el HMI-Málaga) (Tabla 44).

Tabla 44. Mutaciones encontradas (todas) especificando las de interés a los efectos de Resistencia a vacuna (n= 2 / 19 casos), en gestantes portadoras HBsAg con Positividad PCR-DNA-VHB . CNM.HMI

Ref. Lab.	PCR-DNA-VHB	Genotipo/Subtipo HBsAg (Secuenciación)	Genotipo (LiPA)	Mutaciones (Resultando en sustitución de aminoácido)
486 (esp)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	118Y
487 (esp)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	125M,133Y,134L
488⁽¹⁾ (esp)	Pos	<i>F/ayw4q-</i>	<i>F</i>	123N , 136P, 140V
489	Pos	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>	NO
494	Pos	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>	NO
496	Pos	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>	NO
499	Pos	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>	NO
500	Pos	<i>F/adw4q-</i>	<i>F</i>	NO
501	Pos	<i>D/ayw4</i>	<i>D</i>	NO
502	Pos	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>	NO
505 ⁽²⁾	Pos	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>	NO
506	Pos	<i>D/ayw2</i>	<i>D</i>	NO
507	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	NO
514	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	NO
517 (esp)	Pos	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>	127H, 115S , 117I
518⁽¹⁾ (esp)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	118A
526 (esp)	Pos	<i>D/ayw3</i>	<i>D</i>	115I , 136Y, 139R ,145A ,150T
527 ⁽³⁾	Pos	<i>B/adw2</i>	<i>B</i>	NO
528	Pos	<i>A/adw2</i>	<i>A</i>	NO

En **negrita** , posiciones involucradas en **resistencia a la vacuna o inmunoterapia**.

-Abreviaturas para los aminoácidos : Y=tirosina ; M= metionina ; N= asparragina ; L= leucina ; P= prolina ; V=**valina**; H=histidina ; S=serina ; I=isoleucina ; R=arginina ; A=**alanina** ; T=treonina ; Q= glutamina.

⁽¹⁾ **Gestante española**

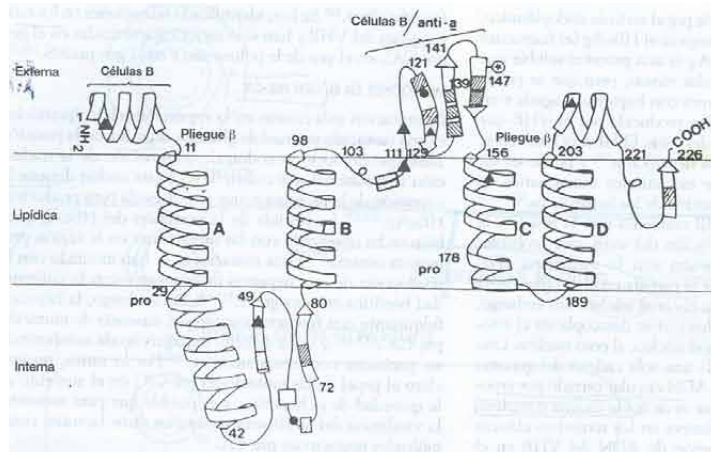
⁽²⁾ Gemelar en Gestante Española

⁽³⁾ Doble antigenemia en Gestante China.

-Ninguna fue Mutación 145R (Arginina) descrita por Carman WF. (London) para el sur de Italia-1990 , ni 180M (Metionina) , descritas como mutaciones con resultado de sustitución de un aminoácido por otro en el determinante “a” altamente antigénico de HBsAg , que disminuyen la unión del HBsAg a los anticuerpos antiHBs y pueden ser responsables de que el lactante desarrolle una infección crónica por “mutante de escape” variante de *VHB* , que hace ineficaz la Inmunoterapia Mixta. ⁽¹³⁹⁾ Por su interés describimos lo publicado por el autor Zuckerman ⁽⁵³⁾ y que acompañamos como imagen (Figura 10) en la que queda expresada la posición de los aminoácidos , como estructura secundaria del antígeno HBsAg en la envoltura lipídica

de tal virus y entre “cuyas posiciones numéricas se describen situadas las mutaciones concretas” de aminoácidos (111-156) que pueden explicar la Resistencia , y por ello denominadas “mutantes de escape” virales a IGHB y/o vacuna.

Figura 10. Mutaciones HBsAg (de interés como “mutaciones de escape”). Estructura secundaria HBsAg en la envoltura lipídica , expresando en el exterior , los aminoácidos 111-156 del antígeno S



Fuente:⁽⁵³⁾ Zuckerman A , ed. Viral Hepatitis and Liver Disease : Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. London 1987.

Como estas dos Mutaciones que hemos subrayado en **negrita (140V , 118A)** , informó el CNM , están “asociadas a Resistencia a Inmunoterapia y/o Vacuna recombinante” , se estudió la evolución posterior del Recién nacido-lactante , para comprobar , al cumplir 1 año de edad , la Eficacia de la Inmunoterapia Pasiva-Activa que se les aplicó (IGHB *Grifols* y Vacuna recombinante *Engerix-B-10* microgramos) a sus edades correspondientes y antes de conocer la presencia analítica de tales mutaciones.

4.3.5 Eficacia protectora en RN de madre portadora con Mutación

Se estudió la Eficacia Protectora de la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa en lactantes en cuya madre portadora aparece “mutación de especial interés”. En muestra tomada en ambos recién nacidos (ya lactantes), para comprobación y a los 9-12 meses de edad , (primovacunados con esquema infantil 0-1-6 meses y aplicada una dosis de IGHB al nacimiento en el Hospital) , buscábamos si había confirmación de resultado negativo de HBsAg y con positivización de anti-HBs a títulos significativos (dintel de positividad ≥ 10 mUI/mL para anticuerpos protectores) , que confirmase Eficacia de la Estrategia de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa aplicada , pues en ellos conocimos *a posteriori* que fueron niños nacidos de gestante con virus que tenían mutación de especial interés. Los resultados analíticos de control tras finalización de IT Mixta completada , en ambos [Genotipo/Subtipo =*F/ayw4q*- (ref. lab.488); y *D/ayw3* (ref.lab 518)] , arrojaron

resultados confirmados de HBsAg negativos , y antiHBs positivo , (con títulos por encima del dintel de protección) en ambos casos.

Con ello se pudo constatar en nuestra serie limitada , que pese a la presencia de estas dos mutaciones descritas , “no han sido auténticas mutantes de escape” y se comprobó para los dos lactantes en el Estudio de Seguimiento , la específica Eficacia de la Estrategia Vacunal aplicada en nuestro medio , aún sobre “RN de gestantes portadoras de VHB con las Mutantes descritas”.

Pese a la constatación de que en las muestras con PCR-DNA-VHB positivo (19 casos) , aparecieron un 10,52% de mutaciones , (del grupo 2 de especial interés n=2/19) , sin embargo , al referirnos al porcentaje de estas “dos mutaciones de especial interés” , respecto al total de muestras de gestantes HBsAg positivas para estudio genotípico enviado , sólo este porcentaje para nuestra serie ha sido del **4.65%** (2/43). Este porcentaje corresponde a mutantes con registros en la literatura científica , **tipo resistencia a inmunoterapia y/o vacuna**. No se ha determinado su relevancia clínico-epidemiológica ni tampoco su efecto sobre las Estrategias vacunales actualmente en otros Países. En modelos de infección en chimpancés , las actuales vacunas parecen ser protectoras frente a la transmisión de mutantes HBsAg ⁽¹⁵³⁾.

En vista de los resultados obtenidos tras buena seroconversión , y no habiéndose determinado su relevancia, seguimos interpretando que su significación clínico-terapéutica , sigue siendo incierta , pese a lo descrito por Carman WF. en 1990 ⁽¹³⁹⁾ , si bien referido a mutación que afecta a la posición 145 de la proteína S (HBsAg).

4.3.6 Control serológico post-pauta completa. Negativización de HBsAg y seroconversión con antiHBs, en RN hijos de madre portadora (con infección productiva/PCR positivo).

Para el Grupo de Seguimiento , en los “RN de gestante portadora con infección productiva (PCR-DNA-VHB positivo en el CNM)” , que han sido 19 (en los que quedan incluidos los dos casos del punto 4.3.5) , hemos ponderado , la “Negativización de HBsAg con seroconversión antiHBs \geq 10mUI/mL” , tras finalizar la Estrategia en tal Grupo .

Se describen los resultados (Tabla 45) , en los que hemos obtenido que sobre los casos en los que se pudo llegar al control analítico (n=16) entorno a los 12 meses de edad del lactante , con pauta completa finalizada de Inmunoterapia Mixta Pasiva Activa , en el **100%** , de ellos hubo Eficacia de la Estrategia. En los otros casos (n=3) ha habido “pérdida de seguimiento” por el HMI y no hay registrado control analítico del lactante. En el Grupo con Seguimiento se constata como **“en RN de madre portadora HBsAg y con infección productiva”** , la Eficacia Protectora de la Estrategia fue excelente (100%).

Tabla 45.Descripción de confirmación de NEGATIVIZACIÓN HBsAg y con SEROCONVERSIÓN a AntiHBs ,tras finalización pauta 0-1-6 , en los niños de madre portadora , con infección productiva . CNM.HMI

Genotipo/Subtipo (Secuenciación)	CASOS por Genotipo/Subtipo	CASOS con pérdida seguimiento	CASOS con Seguimiento (Absolutos) con seroconversión (antiHBs)	PORCENTAJE de seroconversión (con antiHBs) % sobre su Asociación Genotipo/Subtipo
<i>D/ayw3</i>	6	1	5(*) (1)	100
<i>D/ayw2</i>	5	0	5	100
<i>D/ayw4</i>	1	1	0(**)	NA(**)
<i>A/adw2</i>	4	1	3(***)	100
<i>B/adw2</i>	1	0	1(****)	100
<i>F/adw4q-</i>	1	0	1	100
<i>F/ayw4q-</i>	1	0	1 (2)	100
TOTAL	19	3	16	100

(*) De los 6 casos *D/ayw3* , 1 con “pérdida seguimiento” por traslado a otra Comunidad Autónoma. Seroconversión en los 5 restantes casos,

(1)= de ellos 1 caso , nº 518, presentó “Mutación de Resistencia de especial interés” y también tuvo Eficacia vacunal (E.V). E.V.=100%.

(**) Del único caso *D/ayw4* , 1 con “pérdida seguimiento” por traslado a otra Comunidad Autónoma. NA=No aplica

(***) 1 caso, (de los 3 casos) , es de Marruecos. E.V =100%

(****) 1 caso único , y es de China (genotipo exótico). E.V = 100%

(2)= Este caso , nº 488, presentó “Mutación de Resistencia de especial interés” .E.V=100%

Como comentario epidemiológico , deseamos reseñar dos casos concretos , de Genotipos/Subtipos como **Asociaciones que no son frecuentes en aislados de personas portadoras con nacimiento en España** . Así reseñamos:

1.-Se encontró una cepa de VHB (muestra positiva PCR –DNA-VHB) , tipada como *F/ayw4q-* (ref. lab. 488) , que se describe como “**cepa propia de Latinoamérica**” , sin embargo esta muestra procedía de mujer nacida en España y siempre con domicilio en Málaga , sin hallazgos epidemiológicos relacionados de interés a lo descrito. Su RN hizo negativización y seroconversión siendo lactante , como más arriba habíamos comentado , teniendo además Mutación de especial interés (140V).

2.-Se encontró una cepa de VHB (muestra positiva PCR –DNA-VHB) , tipada como *D/ayw4* (ref. lab. 501) , no muy frecuente en España y coincidente con hallazgos de los últimos años del CNM , si bien , también está identificada por CNM , en Mallorca y Almería. También corresponde a muestra de mujer nacida y siempre con domicilio en Málaga , sin otros hallazgos epidemiológicos de interés al respecto. Hubo pérdida de seguimiento a su RN-lactante por traslado a otra Comunidad Autónoma.

5.- DISCUSIÓN

En varios puntos centramos la “Discusión sobre consideraciones que apoyaron la instauración de la Estrategia”, que antes no se había aplicado con Inmunoterapia Mixta en la prevención de la transmisión de un patógeno desde gestante-madre portadora , a su hijo (vertical/perinatal); y así la centramos sobre la concordancia de los resultados tras 20 años de experiencia en el HMI-Málaga , con las posiciones actuales (2015) de Organismos Internacionales , con atención incluso a la dosis (0) vacunal en todo RN aplicada en el Hospital. Todo ello en la Estrategia de Prevención frente a la Hepatitis B y en un área geográfica de Prevalencia Intermedia , pero que como hemos comprobado para la población gestante es de tipo baja (<2% de portadoras gestantes) , en la que debemos tener presente el fenómeno de inmigración y refugiadas.

También efectuaremos consideraciones sobre las características Genotípicas , de una pequeña muestra genómica de virus *VHB* , circulantes en las gestantes en el HMI.

5.1 Recomendaciones de Estrategias

La vacunación universal de los niños frente a la HB “antes del Alta tras el parto” , está recomendada internacionalmente como medida eficaz para erradicar la infección asociada a morbilidad y mortalidad . Hay salvedad para Recién nacidos con menos de 2.000 gramos (de madre no portadora , madre negativa HBsAg) en los que debe iniciarse , no al día 0 , sino al mes cronológico de edad del RN.

Las Recomendaciones en USA de la ACIP-CDC como Estrategia para Eliminación de la Transmisión de hepatitis B en USA , queda recogida junto con la de las otras Asociaciones AAP, AAFP y ACOG , que también la recomiendan en el mismo sentido.⁽¹⁵⁴⁾

Se cita como factor de riesgo de no cobertura en la dosis del día (0) de recién nacido , el que su madre es mujer soltera .Es factor de riesgo para no vacunación de su hijo tras el parto, el publicado en un estudio llevado a cabo en Iowa (USA) 2009-2013 para 5.663 RN , para los que se obtuvo que el 91,4% al alta postparto salieron vacunados y dentro de los restantes no vacunados 8.6% , (el 2.24% no lo fueron por causa médica).⁽¹⁵⁵⁾

En 1999 , según lo indicado por la FDA sobre la presencia del conservante Thimerosal (ethyl-mercurio) en el preparado vacunal , se obligó a la comercialización de la vacuna sin tal componente para seguridad neurológica (free thimerosal) , lo que conllevó parcialmente en USA , a una caída de la cobertura vacunal pediátrica que luego se ha ido superando.⁽¹⁵⁶⁾

Un componente epidemiológico sobre caída menor (pero notable), respecto de Cobertura vacunal alcanzada en EEUU , a finales del siglo pasado , debemos comentarla por el valor de cierto rechazo poblacional , aunque en nuestro medio , con el cambio inmediato de preparado adaptado en España y de acuerdo con los fabricantes SKF (hoy GSK) y Pasteur (hoy SP-MSD) , no se tuvo problema alguno.

En USA , según el National Perinatal Hepatitis B Prevention Program (NPHBPP) , se estima en 25.000 , los RN cada año hijos de madre portadora positiva .⁽¹⁵⁷⁾ Sin intervención de inmunoprofilaxis postexposición en ellos , entre 40-90% puede adquirir infección VHB con las consecuencias económico-sociales que ello conlleva.⁽¹⁵⁸⁾

De los infectados un 90% pueden pasar a infección crónica si existiese doble antigenemia en la madre y se cita entre un 15-25% el riesgo para posterior muerte prematura , causada por cirrosis hepática o cáncer de hígado.⁽¹⁵⁴⁾

Entre las Estrategias para el control de la transmisión madre portadora-hijo , puede referirse que hay 3 Estrategias a aplicar a tales RN , después de conocer el resultado del screening practicado a las madres gestantes y así lo publica Chen HL (2013) , concretándolas , como las llevadas a cabo como modelos-tipos :

1) USA , Italia y Corea. A efectos de esta Discusión , así también situamos a Andalucía en lo referido en esta Tesis dentro de este modelo-tipo. Inmunización con vacuna iniciada de todos los RN , y además aplicación de IGHB en todos los RN de madre portadora en las primeras horas de vida para luego terminar pauta completa vacunal;

2) Taiwan y Singapur . Inmunización con vacuna de todos los RN y sólo aplicación de IGHB en los RN de madre portadora con doble antigenemia ; y

3) Thailandia . Incluye sólo la vacunación , sin aplicación de inmunización pasiva. Las estrategias 1 y 2 , previenen nítidamente la hepatitis fulminante infantil , cosa no observada en aquellos que aplicaron la estrategia 3.

El mismo autor , define con el término 1) “*Break-through infection VHB*” (salida de infección contraída) , cuando se presenta en el RN de madre positiva , persistencia de HBsAg o anti HBc , pasados los 2 años de edad y hasta los 10 años (puede que los antiHBc en los primeros meses de vida , sólo sea de forma pasiva desde la madre).

2) “*Portador Crónico*” , cuando el niño presenta HBsAg positivo más allá del 6º mes de post-finalización de una segunda serie vacunal aplicada con otras tres dosis.

En el estudio de Chen HL (Taiwan) , la tasa de HBsAg como “infección crónica-portador” , fue para RN de madre portadora (n=2.356 niños) , del 2,46% de los RN de madre portadora , pero con diferencias entre nacidos de madre con “sólo HBsAg” en los que la tasa fue del 0,23% , respecto de los de madre con “doble antigenemia” , en los que la tasa fue del 9,26% a pesar de la inmunización (en éstos últimos , vacuna más

IGHB). Para el término “Break-through infection VHB” (antiHBc positivo a los >24 meses de edad) , la Tasa fue de 5,52% en global , pero para nacidos de madre sólo HBsAg fue del 1,58% , y por el contrario en los nacidos de madre con doble antigenemia fue del 16,76%.⁽¹⁵⁹⁾

Para constatar la actualidad científica de la “pauta vacunal para población nacida de madre no portadora” y como Programa en Calendario Infantil “con inicio de la primera dosis vacunal al nacimiento” (mayores de 2.000 gramos de peso al nacer) , expresamos aquí , que hasta en el más riguroso y reciente Calendario del mundo occidental , “CDC- Schedule Vaccines Annual 2015 for Children-USA” , se contiene la indicación de 1º dosis vacunal frente a hepatitis B , antes del Alta hospitalaria tras nacer y aplicada en el propio hospital , como inicio de la pauta (0,2,6). Así es lo que queda registrado en nuestro Estudio del HMI-Málaga (Andalucía) y dentro de la Instrucción para todo el SAS. Estimamos que estamos totalmente actualizados y así con tal cita , queda corroborado ^(160,161) **(Anexo 17)**

5.2 Cribado

El cribado de rutina a toda embarazada valorando HBsAg , se inició en USA en 1988. En el año 2004 , US Preventive Service Task Force , recomendó el cribado en la primera visita de la gestante. En 2008 , CDC , lo establece sobre la Guía de cribado y también la ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologist) , lo recomienda para que toda mujer embarazada sea testada de HBsAg en cada embarazo , y además en la mujer con prácticas de alto riesgo se repita durante la admisión a parto en el Hospital. ^(162,163,164,165)

En Italia , en 1984 , empezó el cribado prenatal en el último trimestre de embarazo. En 1991 , se inició la campaña de vacunación VHB a todos los RN , así como a los adolescentes de 12 años de edad. En el año 2000 , se refuerza el Protocolo para detección de VHB en toda mujer embarazada y derivar del resultado de positividad antigénica la Inmunoprofilaxis para su RN , y llegar con Control serológico a la finalización. En el año 2008-2009 , se recopila (por Spada 2011) , información sobre 17.260 gestantes respecto de la adherencia al Protocolo para población gestante italiana. Concluye que siendo la tasa de gestantes portadora para Italia 0,86% resulta que esta cifra es muy diferente según la procedencia/nacionalidad de la mujer gestante y así registró ser de 3,44% para gestantes que tuvieron nacimiento en el Este de Europa ; 2,68% de Asia ; 2,56 de África ; y tan sólo 0,40% para madres nacidas en Italia. La adherencia al Protocolo de cribado de gestantes se cifró en el 98% y la Inmunoterapia Mixta , fue aplicada al 100% de los RN de madre portadora. Cita , el que a veces , el cribado prenatal es la única oportunidad para identificar a una mujer portadora gestante o para identificarla como caso índice de situación de impregnación familiar , o lo es para una eventual aplicación de terapia específica a la madre. Es ello aspecto particularmente importante para población gestante inmigrante , procedente de Países

con endemicidad Intermedia o Alta , donde sus Programas Asistenciales , tiene lagunas pese a los esfuerzos de la OMS y Unicef. ^(166,167)

5.3 Formas de Trasmisión madre-hijo

Como los RN de madre portadora pueden contraer la infección como transmisión vertical (intrauteria o intraparto) o como transmisión horizontal (postparto) , ha sido motivo de variados estudios , el valorar las Estrategias de cribado , factores predictores y diagnóstico de infección intrauterina , por su asociación con la “persistencia viral” en el RN y el posterior desarrollo de hepatitis crónica u otras complicaciones. Las Estrategias con base en la Inmunoterapia Mixta al nacimiento , pueden no prevenir completamente la transmisión vertical madre-hijo , dada la descrita en ocasiones como pobre respuesta a la Inmunoprofilaxis en ciertos RN de países con Alta Endemia, por la Inmunotolerancia durante su desarrollo intrauterino. El diagnóstico de infección intrauterina por VHB ha ido cambiando y no era uniforme , y en la mayoría de los estudios , se basaban en la positividad al nacimiento en sangre periférica del RN de HBsAg y /o DNA-VHB. Sin embargo , puede resultar negativo como infección intrauterina , pero “pudiera ser contraída en el intraparto o postparto inmediato” . ^(168,169)

Otros autores proponían como diagnóstico de infección intrauterina en el RN , el criterio de positividad de HBsAg y /o DNA- VHB , pero a la edad de 3 meses. ⁽¹⁷⁰⁾

Para las Regiones del mundo , sobre artículos publicados entre 1980 y 2007 el autor Ott JJ. (Suiza 2012) realiza una revisión sistemática en la literatura médica , sobre la estimación mundial de la Prevalencia de HBeAg a nivel global y por grupos de edad para mujeres especialmente , y estima que para mujer en edad reproductiva , sobre 69 artículos científicos analizados ,sitúa ella entre el 24 % y el 32 % de portadoras de HBsAg , con muy importantes diferencias Regionales y caída notable desde 2005.

Con anterioridad eran muy superiores , especialmente en las Regiones Asiáticas (Este y Sudeste) ,Oceanía e Islas del Pacífico Asiático ⁽¹⁷¹⁾ . En las Áreas con Alta Endemia como Asia , África subsahariana , Pacífico Asiático , Amazona y Oriente Medio , la mayoría de las infecciones VHB , son transmitidas todavía por transmisión vertical madre portadora-hijo.

El criterio más reciente sustentado por Yin (2013) , especifica que los niños de madre portadora que son positivos para HBsAg y/o DNA-VHB “dentro de las 24 horas postnacimiento” , deben además tener serología con positividad para HBsAg y/o DNA-VHB , como “mínimo a los 7 meses” , y así son definidos como “con infección VHB intrauterina” , y cita que en ellos puede fallar la respuesta a la Inmunoprofilaxis. Publica que el 89% de los RN de madre portadora , son en suero al nacimiento negativos , tanto para HBsAg como para DNA-VHB. El 10% son positivos al nacimiento; y el 1% quedan positivos para HBsAg y/o DNA-VHB desde el nacimiento , así como a los 7 y 12 meses de edad , siendo éste último **1%** , la Tasa de infección intrauterina.

Son usados como “marcadores de infección intrauterina”, si “al nacimiento” y “a los 7 meses de edad”, dan positivo como HBsAg sólo o positividad también para DNA-VHB. Establece que este criterio diagnóstico conlleva un alto riesgo de posible fallo de IT mixta. ⁽¹⁷²⁾

En Discusión hemos considerado revisar aquellos aspectos que definen características concretas, respecto de la posibilidad de transmisión del virus, que presente en una gestante, pudiera afectar a su hijo como expresión de la transmisión madre-hijo, en alguna de las tres etapas temporales que reseñamos.

- 1) Transmisión del virus *VHB* en ESTADIO ANTEPARTUM. Definida la transmisión intrauterina (TIU) cuando existe HBsAg en sangre neonatal, 1-30 días después del nacimiento, o se detecta DNA-VHB en sangre venosa periférica del RN. Se estima que ocurre por vía germinal u oocitos maternos en un estadio precoz embriogénico ⁽¹⁷³⁾. También se ha descrito circulación al feto, de células mononucleares de sangre periférica materna, con transmisión célula a célula del VHB en la placenta o por parcial desprendimiento placentario en el trabajo de parto, y también pudiera ser si se aplicaron técnicas invasivas tipo amniocentesis, por el riesgo asociado al líquido amniótico, (esto último está estimado como de bajo nivel). La TIU madre portadora-hijo, no podría ser prevenida como tal por la IGHB administrada al RN (pues ya se había producido antes) y además se ha comprobado una pobre existencia de antiHBs, si la IGHB se administra a la madre, en la que puede añadirse el riesgo por inmunocomplejos como enfermedad. Hoy se tiende a intervención (según sea gestante con enfermedad hepática o sólo portadora, especialmente en la con doble antigenemia) con fármacos análogos de nucleósidos/nucleótidos antivirales VHB en el tercer trimestre de gestación de madre positiva, aunque quedan problemas que resolver, respecto a potenciales efectos adversos sobre el futuro hijo, daño mitocondrial o acidosis láctica, y en todo caso de ser gestante portadora y así tratada, no puede dar lactancia natural a su lactante. La seguridad “a largo plazo” para los RN, en el uso de antivirales durante el embarazo de su madre, no está claramente establecida. Si la madre padece “hepatitis crónica activa”, y debe estar en tratamiento antiviral, el fármaco Tenofovir (categoría B de la FDA), es medicación para gestante (durante tiempo indicado) y es fuerte opción para prevenir en su RN la transmisión madre-hijo en este estadio, considerando un algoritmo que define el autor Pan CQ (2012), en el que pondera las situaciones de HBsAg, HBeAg, carga viral, y antecedente en hijo anterior de la misma madre, para prevenir fallo de la Inmunoterapia Mixta. ⁽¹⁷⁴⁾
- 2) Transmisión del virus *VHB* en ESTADIO INTRAPARTUM. Desde madre portadora es consecuencia de la microtransfusión durante el parto al RN-hijo, o de la ingestión por éste, de líquido de fluido infectivo. Se ha descrito fuerte asociación, entre duración de trabajo de parto mayor de 9 horas y presencia de *VHB* en el cordón umbilical. También es consecuencia de parcial desprendimiento placentario durante el parto, trauma por instrumentación, o mezcla de sangre materno-fetal.

Debe tenerse presente que en células epiteliales vaginales de gestante portadora (55-98% de ellas) , se ha descrito presencia de DNA-VHB , al igual que en el 12% de células cervico-vaginales. También ha sido detectado HBsAg en líquido amniótico y fluido vaginal , y este contacto directo feto-maternal también puede ser causa de esta transmisión. Ha sido detectado HBsAg en lavado gástrico de RN de madres portadoras , en correlación entre las formas de nacimiento , y una positividad de HBsAg en el mes 3º de vida , como predictor de transmisión madre-hijo. La “cesárea antes del inicio del trabajo de parto o antes de la ruptura de membranas” , alcanza efectividad en las parturientas con alta carga virémica y HBeAg positivo , en comparación con el “parto vaginal”.

Los resultados de menor transmisión con parto por cesárea vs. parto vaginal , deben ser valorados con cautela . De todas formas en madre con doble antigenemia e importante carga viral , debe evitarse el trabajo de contracciones uterinas , que favorecerían el paso de sangre materna al niño. Algunos autores describen para la cesárea , transmisión del 10,5% y para el parto vaginal del 28%. ⁽¹⁷⁵⁾

También han sido descritos varios factores como , la historia de mayor trabajo preparto , de VHB en las células endoteliales de capilar veloso , de pérdida transplacentaria de sangre materna con HBeAg positivo , de exposición a secreciones vaginales durante el trabajo preparto y parto , y de ciertas específicas mutaciones del virus en la madre , que contribuyen a un incremento de riesgo de transmisión madre-hijo. ^(176,177)

- 3) Transmisión del virus VHB en ESTADIO POSTPARTUM. Han sido citados como factores de riesgo la lactancia natural y las abrasiones . Hoy se acepta que se requiere un prolongado tiempo de contacto tras el nacimiento , entre hijo y madre portadora (o contactos con portadores positivos familiares) , para dar valor importante a tal riesgo postnatal.

5.4 Control Serológico Postvacunal tras IT-Mixta completa. Seguimiento

En control serológico postvacunación completa en USA para los lactantes nacidos de madre portadora (pauta IGHB al nacer y 3 dosis de vacuna 0,1,6 meses) , se recomienda que a la edad de 9-18 meses , conforme queda recogido por EPHBP (Enhanced Perinatal Hepatitis B case Management Projects) , se efectúe valoración de antiHBs con negativización de antigenemia . ⁽¹⁵⁴⁾

Deseamos comentar otras dos referencias que piden como máximo , valorar el control postvacunal “antes del cuarto mes tras completar la pauta vacunal” , pues si es mayor el tiempo , puede haber pérdida de anticuerpos aun con eficacia vacunal (waning) , esto es , falso negativo. ^(178,179)

Para los seguidos (n=4.214) durante 2008-2009 , nacidos y comprobados por el **EPHBP** , sólo el 63,7% reportaba analítica de Resultados de Test Serológico Postvacunación (PVST). Se constató que de éstos el **93,3% quedó “Inmune-Protegido”** , el **1,2% quedó “Infectado”** , el 3,2% quedó “Susceptible-No inmune” , y en el 2,3% el resultado quedaba “Indeterminado”. Es “Protegido” , quien tuvo resultado de HBsAg negativo y antiHBs positivo con >10 mUI/mL ; “Infectado” , quien tuvo HBsAg positivo y antiHBs negativo ó positivo ; “Susceptible” , quien tuvo HBsAg negativo y antiHBs negativo , debiendo revacunarse con nueva pauta completa (3 dosis) y control postvacunal ; e “Indeterminado” , cualquier otro resultado (en este caso , también debe revacunarse con pauta completa y control postvacunal). En la Recomendación CDC , se considera que el control serológico postvacunal es “crítico” y muy importante a los efectos de que sirve como guía para el manejo apropiado posterior de los niños nacidos de madre portadora , para asegurar su protección inmune efectiva , y de lo contrario valorar su posterior necesidad de cuidados pediátricos , permitiendo al tiempo , monitorizar los progresos hacia la Eliminación de la transmisión perinatal del virus VHB.⁽¹⁸⁰⁾

Siguiendo la Escala “curva de crecimiento intrauterino de Fenton (2003)” y divididos los RN en tres grupos , según peso al nacer 2130 (+/- 120) gramos ; 2920 (+/- 210) gramos y 4100 (+/- 130) gramos , respectivamente , el autor Cekmez (2011) , constató que hay “relación inversa” respecto al “título alcanzado de antiHBs” tras vacunar completamente a los RN y su pertenencia según peso a alguno de los “tres grupos” arriba citados. De forma que “a menor peso al nacer , mejor título de anticuerpos” , aunque en “todos hubo respuesta a la inmunización” llevada con vacuna recombinante HB (A-Pasteur) (aplicada en todos , con aguja de 16 mm de longitud y 26 G , de un solo uso , con aplicación intramuscular en cuádriceps/muslo) y esquema 0-1-6 meses de vida.^(181,182)

5.5 Eficacia de la Inmunoprofilaxis

Respecto a lo comparativo entre vacunar “población en riesgo como diana selectiva” , o “a la infancia desde el día de su nacimiento (0)” , comentamos los siguiente:

La “vacunación sistemática universal de los niños en su primer año de vida” , ha sido más eficiente en áreas endémica con infección alta en su población general , en comparación con la vacunación selectiva a los “grupos de riesgo” , valorada la eficiencia por la Incidencia de nuevos casos de HB registrados y por el número de portadores en dos estratos poblacionales . Así fue publicado en las dos regiones del Sur de Italia , Afragola (13,4% de prevalencia de portadores) y Frattamaggiore (12,9%) tras 10 años de estudio entre 1983-1993. Es por ello que el Ministerio de Salud de Italia el 27/mayo/1991 , estableció como “obligatoria la vacunación HB a todos los RN” , y a los “dolescentes de 12 años de edad” , independientemente de la actuación sobre “grupos de riesgo”.^(183,184)

En el Reino Unido , se publican las Recomendaciones Nacionales en 1998, ⁽¹⁸⁵⁾ y así mismo se atienden las Recomendaciones de la OMS (1999) para incluir la vacuna de la hepatitis B en Programas rutinariamente. ⁽¹⁸⁶⁾

En Reino Unido se ha incluido el estudio serológico HBs Ag en la mujer embarazada , y se utiliza la inmunización “en los niños de alto riesgo” , con la pauta acelerada 0-1-2 meses de vacuna (más IGHB en el día del nacimiento) , y control antes de los 12 meses de edad. Esto es así desde abril de 2000.

En Reino Unido han sido revisados 932 RN vivos de madre portadora positiva entre 1996 y 2001 y reciben a tiempo en el Hospital su primera dosis vacunal (dosis 0) el 92%.

Para el HMI-SAS-Málaga , como aportamos en esta Tesis hemos alcanzado mayor porcentaje de cobertura para la dosis (0) intrahospitalaria que ciframos en 100% , mantenida entre 1995 y hasta 2014 , al conseguir como vacunados todos los RN hijos de madre portadora.

En Reino Unido , el control serológico al año , fue conseguido en el 61% , conociendo que quedaron infectados el **4,9%**. Para los vacunados completos , el 96% obtuvo título anti HBs >10mUI/mL y quedaron protegidos-inmunes. Encuentran que ser hijo de madre positiva o madre de Subcontinente Indio o del Lejano Oriente , son factores de alto riesgo para infección del RN. ⁽¹⁸⁷⁾

En el metaanálisis que estimamos más completo publicado hasta 2015 , que es el efectuado por Lee C. en 2006 , en los ensayos que publica se reporta una significativa reducción de la transmisión madre-hijo , con “sólo vacuna” comparada con “placebo” (RR:0,28 . IC-95=0,20-0,24). En 3 ensayos en los que se aplica “vacuna junto con IGHB” , comparada con “vacuna sólo” , se reporta una superior eficacia de la Inmunoterapia Mixta (RR:0,54. IC-95=0,41-0,43) ; por lo tanto , se concluye que la Inmunoterapia Mixta es superior , a la vacuna sólo , para reducir las tasas de transmisión madre-hijo , desde gestantes portadoras. ⁽¹⁸⁸⁾

Tras revisión sistemática de 19 estudios (meta-análisis) , sobre los “títulos protectores de antiHBs” alcanzados y valorados entre hijos vacunados de madre portadora o no portadora , Schönberger en 2012 , concluye que hay una más alta probabilidad de alcanzar títulos de anticuerpos más altos , en los “hijos tratados con IT Mixta completa” al ser hijos de madres portadoras *versus* , los hijos sólo vacunados completos al ser nacidos de madre no portadora . Explica que sea ello quizás debido al efecto refuerzo , de los posibles contactos domiciliarios del RN (luego lactante-niño) hijo de madre portadora (ya que ella no consigue eliminar su estado de fuente de infección como portadora). La caída-pérdida de anticuerpos (waning) , es menor entre los hijos de madre portadora . Los test de cuantificación antiHBs distintos , pudieron considerarse comparables. Pero no tiene efecto esta diferencia respecto a la aplicación de dosis de refuerzo (booster). ^(189,190,191)

En Suiza (2010) , reportan que solo el 83% de RN de madre portadora , recibe pauta completa de Inmunoprofilaxis y que el 38% tienen seguimiento serológico completo. (192)

En EEUU los CDC (2012) , reportan que un 23% de los niños vacunados presentan lagunas de seguimiento sobre resultados serológicos. (180)

Una revisión de gran interés es la realizada por Schillie , sobre 43 estudios publicados sobre seroprotección después de vacuna recombinante en RN hijos de madre positiva . La media de seroprotección alcanzada , estuvo en el 98%. En RN con peso < 2.000 gramos al nacer fue del 92% *versus* el 98% en los >2.000 gramos. La media de seroprotección para el grupo de los <2.000 gramos , fue menor , si se inició la vacuna entre los días 0-3 postnacimiento , *versus* si se inició a la edad \geq 1 mes de vida (68% *versus* 95% respectivamente). La seroprotección final media :

- 1) No varió apreciablemente con
 - a) el estado maternal de simple o doble antigenemia ;
 - b) el aplicar o no IGHB ; ni con el esquema vacunal.

2) Para “dosis de vacuna” mayor *versus* dosis baja , hubo mayor aumento de antiHBs al principio , pero al final de la pauta fueron iguales. Respecto a las recomendaciones de los RN de bajo peso , ya han quedado diferentes posiciones en concordancia , desde diversos Organismos Internacionales , destacando que en RN de madre portadora , debe iniciarse la pauta vacunal junto con IGHB el día 0 , y continuar la vacuna a 1-6 m ; y además en los RN con peso menor de 2.000 gramos , se debe aplicar una cuarta dosis que define a su pauta , como completa de primovacunación (0-1-2-7 meses de vida). (193,194,195,196)

El período inmediato postnatal es tiempo crítico en el desarrollo del sistema inmune del niño , por el que se desarrolla el mayor cambio , desde la Inmunidad Innata a la Inmunidad Adaptativa. (197)

Contra lo que publicó Hu (2008) sobre influencia negativa de los anticuerpos maternos positivos , respecto a RN con aplicación de vacuna en China (198) , Junqueira en Brasil , observa que con vacuna brasileña , se confirmó la eficacia de esta vacuna , sin correlación alguna con el estado inmune de la gestante madre con niveles de antiHBs , estimando una “buena inmunogenicidad” (199) , en hijos de madre inmune.

Se ha descrito a diferencia de lo que ocurre con otras vacunaciones , y Wang cita que los antiHBs maternos incluso en altas concentraciones , “no inhiben la inmunogenicidad a largo plazo de la vacuna VHB” y llega a considerar en análisis retrospectivos , que hay incremento de tasas de positividad , en paralelo al incremento de los títulos antiHBs maternos.

Wang , demostró la presencia de antiHBs en sangre de cordón de todos los RN en los que la madre tenía títulos de antiHBs positivos , existiendo correlación positiva entre antiHBs en sangre maternal y sangre de cordón ($r=0,992$ y $p<0,001$) . Era la IgG subclase G1 , la más eficientemente transportada por placenta , siendo las otras tres subclases , de menor proporción. La inmunorespuesta a la vacuna con 3 dosis iniciadas al nacimiento (primovacunación completa (0,2,6 meses) , se produce como potente inmunorespuesta y no se daña a largo plazo , en niños nacidos de madre con antiHBs positivo. ⁽²⁰⁰⁾

También Zhang confirma que una alta tasa de antiHBs maternal , acrecienta la respuesta a la vacunación de Hepatitis B en los niños. Recomienda por ello , la vacunación lo antes posible tras el nacimiento , e incluso la vacunación de madres antes de las fechas del parto si no estuviesen vacunadas , lo que promueve una más robusta respuesta a la vacunación infantil. ⁽²⁰¹⁾

Respecto a Estrategias de prevención de Hepatitis B en Países nórdicos de Europa , denominados de Baja endemia , deseamos comentar que Dinamarca , País calificado como de Baja endemia , practicaba el programa de “screening selectivo sobre mujer gestante , según su pertenencia a grupos de riesgo”. Al no alcanzarse más que el 30-50% de cribado en tales gestantes , se pasó a la aplicación de “screening universal” de HBsAg en todas las gestante desde 2005. Durante 2 años de seguimiento para conocer el grado de cumplimentación de screening y del manejo de los RN de madres portadoras , se practicaron 140.376 test en embarazo , resultando la positividad para HBsAg del 0,26% como gestantes portadoras (91.5% nacidas en Dinamarca y 8.5% de origen extranjero). Registran 17.5% con doble antigenemia (siendo entre las de Sudeste Asiático del 29%) . Hubo diferencias y así las de nacimiento danés tuvieron positividad como portadoras el 0,012% , y por el contrario entre las de nacimiento en Países extranjeros fue del 2,74% , siendo mayor para originarias del Sudeste Asiático con el 14,5% y del África Subsahariana con el 3,32%. Por ello el *genotipo C* fue el más prevalente. Respecto a los RN de madres portadoras , el 96% recibió vacunación , cuando antes de la aplicación del screening universal era sólo del 50%. Identificaron en 3 años de seguimiento pasivo , en tales niños nacidos de madre positiva que fueron tratados con Inmunoterapia Mixta IGHB al nacimiento y vacuna pauta (0,1,6) , una cifra de **0,5%** de transmisión al RN.

También identificaron gestantes para cuantificación DNA-VHB , siendo mayor o igual a 100 millones UI/mL en el 12.8% de la portadoras (alto riesgo de transmisión a pesar de la IT Mixta a sus RN) y por debajo del umbral de detección (10UI/mL) en el 26%. Lo fue para evaluar derivado de tal analítica , la aplicación de tratamiento preparto antiviral frente a VHB , para interrumpir la transmisión intrauterina (TIU). ^(202,203)

En estudio publicado en Australia , examinando 313 madres gestantes portadoras (2002-2008) , cuyos hijos fueron todos vacunados con serie completa 3 dosis desde el nacimiento , se observó : a) si en sangre materna la carga viral era < 100 millones de copia /mL no se observó transmisión perinatal ; y b) si había presencia de HBsAg

positivo y con carga viral mayor de los 100 millones de copias/mL , sí se correspondían con transmisión perinatal. ⁽²⁰⁴⁾

En la observación de los cambios dinámicos para “marcadores precoces del diagnóstico de infección madre a hijo” , se constató por Chen , que sobre la “negatividad de antiHBs desde el mes 1, tras Inmunoprofilaxis Mixta Pasivo-Activa completa” (si el antiHBs era negativo) , en el RN de madre HBsAg positiva y DNA-VHB positivo , era esto marcador considerado , como “sensible indicador precoz de infección en el niño” (aún nacido de madre con baja carga viral pero HBsAg positiva) , indicando que evolucionará a infección crónica en el niño. ⁽²⁰⁵⁾

La tasa de “infección crónica en el RN de madre portadora” , queda definida en base a la presencia de HBsAg y / o de DNA-VHB observada en el neonato , a la finalización de la Inmunoterapia Mixta completa con IGHB a tiempo y pauta vacunal (0,1,6 meses de vida). Hay estudios en Asia que citan alarmantes tasas de transmisión al haber aplicado la IGHB , no al RN , sino a la embarazada positiva , en el tercer trimestre publicándose incluso cifras de entre 23-28%. ^(206,207)

Respecto a la producción de antiHBs a largo plazo tras la vacunación , comentamos algunos aspectos. Además del “títulos de anticuerpos neutralizantes protectores (antiHBs)” , en la inmunidad generada tras la vacunación completa de RN de madres portadoras , existe la “respuesta celular inmune” que juega importante papel en la protección a largo plazo frente a la hepatitis B. ⁽²⁰⁸⁾ En Hong Kong (región endémica de VHB) , sobre el seguimiento de 30 años para 1.112 neonatos nacidos de madres portadoras y vacunados (con alguna de las tres pautas del esquema : “convencional” 0,1,6 meses ; “retardado” 2,3,8 meses ; o “acelerado” 0,1,2 meses) , y en todos aplicadas además IGHB como Inmunoterapia Mixta Pasiva Activa , se publica que el **3,5%** de ellos , adquiere una infección crónica (HBsAg positivo) como fallo de la Inmunoterapia Mixta , y de ellos el 89,7% eran nacidos de madre con doble antigenemia. Todos estos la adquieren en los dos primeros años de vida y ningún caso con mayor edad. Además otro 9% , desarrollan antiHBc positivo (y HBsAg negativo) , como marcador aislado de “infección natural” , en el seguimiento de estos 30 años , y quienes lo hacen , fueron todos a partir del segundo año de nacimiento. Ello demuestra , la directa Eficacia Protectora a largo plazo (casi 30 años) de la Inmunoprofilaxis Mixta completa en los RN hijos de madre portadora en Región-área geográfica Endémica Alta , en la que se implantó la Estrategia a tales efectos en 1988. ⁽²⁰⁹⁾

Otros autores también encuentran datos interesantes y/o comparables que en todos los casos reafirman la eficacia a largo plazo. ^(210,211,212,213)

Roznovsky en 2010 , publica la Eficacia observada en el seguimiento del Programa de Inmunoterapia Mixta [IGHB con vacuna (plasmática- hasta el año 1990 , y desde entonces con vacuna recombinante) , y pauta vacunal 0-1-6 meses de vida] , llevado a cabo desde 1988 en el norte de la República Checa , País con Bajo nivel endémico y para 640 niños nacidos de madre positiva portadora , de las que el 5% era con doble

antigenemia. Finaliza el estudio a finales de 2006 . Definió como : a) “infección VHB “ , la detección HBsAg positivo en la sangre de dos muestras en niños con más de 1 mes de edad ; b) “portador crónico de VHB , “al persistir HBsAg positivo durante al menos 6 meses ; c) “seroconversión antiHBc confirmada” , dos muestras de sangre positiva para antiHBc en niños mayores de 3 años ; d) “refuerzo natural”(boosting natural) , incremento del título de antiHBs en dos visitas consecutivas más allá de dos meses post primovacunación completa y exige un incremento mayor a dos aumentos (2x) si el primero era título ≥ 100 mUI/mL , y un incremento mayor a cuatro aumentos (4x), si el primero era título < 100 mUI/mL. Constató niveles protectores de antiHBs en el 92,6% de los nacidos , demostrando transmisión vertical en el **0,3%** y seroconversión antiHBc positivo en el 1,6% , y refuerzo natural en el 5,9% . ⁽²¹⁴⁾

5.6 Fallos de la Inmunoterapia Pasiva-Activa

En relación con lo publicado internacionalmente sobre fallos de la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa , en la transmisión a su RN desde madre gestante , vamos a comentar lo más relevante.

En estudios en Tailandia , se constató que respecto a su protección final frente a hepatitis B , la aplicación de “vacuna recombinante junto con IGHB en las primeras 12 horas de vida a niños nacidos de madre portadora con doble antigenemia” , fue superior a la “aplicación de sólo vacuna” , (era referido a esquema 0-1-2 y 12 meses con vacuna de 10 microgramos) . La inmunorespuesta al mes de finalización de tal pauta , fue satisfactoria como protectora para el 100% de los neonatos en los que se aplicó “vacuna junto con IGHB” ; y del 96,5% para “sólo aplicación vacuna”. El **3,5%** del grupo que sólo tuvo aplicación de vacuna , persistió con infección crónica a los 13 meses de edad. ⁽²¹⁵⁾

En reciente publicación en China , en la que se citan otras publicaciones , respecto a “fallo de Inmunoprofilaxis Mixta como prevención de la transmisión madre-hijo” , valorada sobre 2.765 RN de madre positiva tratados , se constató fallo en el **4,12%** de los casos , quedando valorados como “factores de riesgo” por análisis multivariante , los siguientes : estado de infección de la gestante con “doble antigenemia” (8,95%) ; “carga viral alta > 100.000 IU/mL” (8,54%) ; y “no administración de IGHB” (6,99%). ^(216,217,218)

Otros autores estiman que han valorado la eficacia protectora de la “vacuna sin conllevar administración de IGHB” , obteniendo tasa de protección en la protección vertical madre-hijo , en el 83% , quedando desprotegidos el 17%. ⁽²¹⁹⁾

En Francia se publican “fallos de la Inmunoterapia Mixta” en el **3,3%** de los RN de madre portadora , según Selton (2009) sobre 60 RN ⁽²²⁰⁾ ; y en el **3%** en la Isla francesa de Mayotte (próxima a Madagascar) , según Chakvetadze (2011) a partir de las prescripciones revisadas entre 1994 y 2007 , sobre 100 RN. ⁽²²¹⁾

Para el estudio de la infección intrauterina que explicase el “fallo de la Inmunoprofilaxis Mixta (vacuna más IGHB)” en China, entre 2006 y 2008, se estudiaron 3.383 gestantes por Zhu YY, con técnica invasiva para detección de HBsAg y de DNA-VHB mediante amniocentesis al tiempo de diagnóstico genético (semanas 16-23) y cordocentesis en PUBS (percutaneous umbilical blood sampling) (semanas 24-32). Obtuvo que el **8,16%** fueron gestantes portadoras de HBsAg (dentro de ellas 36,5% era doble antigenemia y 58,3% positivas para DNA-VHB). Si había muerte fetal se tomó muestra de hígado para estudio de DNA-VHB. A todos los RN al nacimiento se les tomó sangre periférica de vía venosa femoral para valoración de marcadores prevacunación. Los controles tras la Inmunoterapia Mixta se efectuó entre 3-9 meses postfinalización de la primovacunación. La muerte intrauterina para 16 fetos, sobre 252 gestantes HBsAg positiva, sólo fue observada en madres con doble antigenemia y además >1 millón copias/mL. No hubo diferencias entre lo positivo (HBsAg y DNA-VHB) en el fluido de amniocentesis (2º trimestre) y la sangre de cordón umbilical percutánea de tercer trimestre. Explica que hasta la semana 22 de gestación, los hepatocitos en estudio “in vitro” no muestran suficiente desarrollo como para que el VHB se replique en su interior celular. Los antígenos maternos a nivel insuficiente, explicarían por qué HBsAg y DNA-VHB son detectados sólo en útero de madre con doble antigenemia. Se asume que HBeAg, con pequeño tamaño y notable solubilidad, penetra en la placenta independientemente. El título de DNA-VHB detectado en sangre neonatal en los RN, está estrechamente asociado con el tiempo de duración del parto, al pasar mayor cantidad al RN desde sangre materna, por transfusión placentaria y por las contracciones uterinas durante la mayor duración del trabajo de parto.

El fallo de la Inmunoterapia Mixta está asociado con el nivel de DNA-VHB maternal. A veces, la integración del virus en células hepáticas, no coincide con detección de antígenos y DNA-VHB localizable en análisis de suero, por lo que se sigue citando la “infección silente” respecto de algunos casos de infección VHB. El autor Zhu YY, describe que la expresión prenatal de antígenos de VHB y DNA-VHB, “no necesariamente indican” que existirá infección postnatal o fallo vacunal de la Inmunoterapia Mixta. De forma similar encuentra que, casos de infección en el nacimiento, conocerán el éxito de seroconversión, después de la Inmunoprofilaxis Mixta con IGHB junto con vacunas. ^(222,223,207,224)

Se ha descrito que en madres portadoras de doble antigenemia, “la carga viral en su cuantificación”, está asociada al riesgo de transmisión, habiéndose publicado que por debajo de 1.000.000 UI/mL no hay asociación; ésta es del 3% con carga entre 1 millón y 10 millones copias/mL; del 7%, con carga entre diez millones y 100 millones de copias/mL; y de alrededor del 8% con carga superior a 100 millones de copias por mL. Se describe además asociación de riesgo con la presencia en el primer trimestre de gestación de náuseas graves. En toda mujer gestante hay que establecer su “cribado prenatal en la primera visita”, y si es negativa pero pertenece a grupo con prácticas de riesgo, en su caso, “también debe efectuarse el cribado en el parto”. Si es gestante portadora debe: 1) evaluarse su estado clínico respecto a afectación hepática (función

hepática , ALT , plaquetas y ecografía hepática) ; 2) cuantificación de carga viral , DNA-PCR-VHB.

También , para valorar factores de riesgo asociados a fallo en la prevención con Inmunoterapia Mixta en la transmisión vertical , Yin Y , estudió el seguimiento en 1.360 RN de madre portadora en China (2006-2010) , tras la aplicación en ellos de vacuna recombinante con pauta 0,1,6 m y además IGHB en las 6 primeras horas del nacimiento .Observó a los 12 meses de edad como seguimiento , con determinación de HBsAg y/o DNA-VHB , “fallo de la Inmunoterapia Mixta” y por tanto positiva transmisión vertical , en el **1,54%** de los casos. El fallo se registró asociado con los factores como , “madre HBeAg positiva” (RR= 22,583; $p<0,001$) y/o “DNA-VHB positiva en la madre con más de 10 millones IU/mL” (RR =31.740 ; $p<0,001$) , esto es , “alto nivel de carga viral”. Ambos factores resultaron tras el estudio estadístico ajustado , como “predictores de fallo” para la prevención de la transmisión vertical. Sugiere que una “activa replicación” de VHB en la madre portadora , es un factor clave que afectaría a la incidencia de fallo en su RN , pese a la IT Mixta Pasiva-Activa. ⁽²²⁵⁾

También tienen descritos “fallos con esquema vacunal 0 días,6 semanas y 6 meses con además IGHB al nacimiento” , en el 6,9% en China (Nguy 1998) y en el 3,3% en la India (Ramanan 2011). ^(226,142)

En Europa (Estocolmo) entre 2004-2008 , han sido registrados para seguimiento hasta la edad de 13 meses , un total de 380 RN de madre portadora (n=356) HBsAg positivo (en las que el 9% eran portadoras de doble antigenemia). De ellos , un total de 325 , tienen constancia de aplicación de pauta completa , que consistió en aplicación de IGHB (sólo si la madre portadora tenía doble antigenemia) y la vacuna Engerix de 10 microgramos aplicada en todos los nacidos de madre HBsAg positiva. La aplicación vacunal fue con la pauta 0, 1 meses y posterior aplicación del componente antigénico HB dentro del preparado Infanrix-hexavalente , en los meses 3-5 y 12. Se practicó serología postinmunización entre 13-16 meses de edad con determinación de HBsAg , anti HBs y antiHBc. Sólo 1 niño permaneció con infección por HBsAg positivo , esto es **0,30%** con fallo de la pauta (se cita que era nacido de madre con doble antigenemia y carga viral de 97,6 millones IU/mL y no hubo aplicación de antiviral en la madre en gestación). Por otro lado , la diferencia , esto es el otro 99,7% , alcanzaron títulos >10 UI/L con la pauta , como expresión de Eficacia de tal Programa . Se cita además que en el 13% hubo antiHBc positivo (origen maternal) , pero repetida esta determinación a la edad > 18 meses , sólo el 1,2% mantenía antiHBc positivo . Este nuevo Programa en Suecia desde 2005 , fue adaptado y se considera bueno y con resultados de alta tasa de niveles de anticuerpos protectores antiHBs alcanzados en sus lactantes. ⁽²²⁷⁾

Respecto a la aplicación de IGHB en la propia gestante portadora , hay un metaanálisis sin valoración de GRADE , en el que se revisa la aplicación de IGHB en la embarazada positiva , para interrumpir la transmisión madre-hijo ⁽²²⁸⁾ , pero al no aplicarse esto en las Regiones del Mundo Occidental , no relatamos más por su escaso valor.

En USA , en el Programa Kaiser Permanent Division of Research , entre 1997 y 2010 , son estudiados 4.446 nacidos de madre positiva , para valorar la efectividad del Protocolo de la Inmunoprofilaxis Mixta mediante estudio observacional. La tasa de RN de madre positiva , que tras la Inmunoterapia Mixta Pasivo- Activa , “quedan con infección” es el **0,75%** , siendo mayor en las madres de más edad y guardando relación con el País de origen , como fueron Asia e Islas del Pacífico. En relación con HBe Ag , éste fue “predictor de transmisión de la madre al niño”.

Esta tasa de infección entre los RN de madre portadora fue del **0,04%** “si la madre era sólo HBsAg positivo” , y subía hasta el **3,4%** si era “madre con doble antigenemia”.

Como conclusión en USA , se encontró que:

a) Para los casos en que era RN de madre portadora con HBeAg negativo y sólo positivo HBsAg “No hubo riesgo prácticamente (0,4%) para contraer el lactante transmisión neonatal” , después de haber recibido Inmunoprofilaxis Mixta Pasivo-Activa correctamente y en los tiempos definidos (12 horas para IGHB y con vacuna 0,1,6 meses).

b) Tampoco hubo riesgo de transmisión neonatal en los nacidos de madre con HBeAg positivo (doble antigenemia) , siempre que la madre en su suero antes del parto, tuviese valor de carga viral (PCR-DNA-VHB) con cifra < 50 millones IU/mL. Los RN de madre portadora con HBeAg negativo y carga viral < 50 millones IU/mL , (lo que ocurriría en el 90% de las madres portadoras HBsAg positivo) , presentaron riesgo definido como “extremadamente Bajo” de transmisión después de la Inmunoprofilaxis completa.

Prácticamente tras la Inmunoterapia Mixta en RN completada en los RN de madre HBeAg negativo , no hay riesgo generado de quedar con infección ; ni tampoco en los RN de madre con HBeAg positivo siempre que tenga carga < 50 millones UI/mL.⁽²²⁹⁾

En nuestro medio , Hospital Materno Infantil de Málaga , en los RN nacidos de madre portadora que integraron el Grupo de Seguimiento selectivo de 201 , hemos registrado “fracaso” de la Inmunoterapia Mixta , en el **0%** (ningún caso de positividad por valoración antigénica o negatividad a título protector de antiHBs). Ningún caso de infección crónica del RN . Comentamos que al ir siendo mayor el número de gestantes inmigrantes positivas , esta determinación de carga viral pudiera tener su interés. Sería objetivo el reforzar la vigilancia a los efectos de posible revacunación o tratamiento , pero la ausencia de casos clínicos con hepatopatía en los 201 RN seguidos y la baja proporción de doble antigenemia de sus madres en nuestro medio (3,06%) , apoyan la Excelente Eficacia alcanzada con la actual Estrategia de Inmunoprofilaxis Mixta Pasiva-Activa , aplicada en el SAS.

5.7 Fallos por Mutaciones

Consideramos muy valiosos los trabajos sobre “mutantes de escape a la vacuna” que han sido bien identificadas en estudios de transmisión vertical desde madres portadoras a sus RN , en los que ocurren Fallos post-Inmunoprofilaxis. ^(230,231,232)

Los antiHBs adquiridos por el RN de madre portadora , al que se le aplica Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa , tienen diana-target en el *determinante “a”* grupo-específico del virus de la hepatitis B del RN (HBsAg) , comúnmente descrito como epítopo mayor para las células B y que comprenden los residuos 124-147 expuestos externamente (Figura 10). Se ha descrito a nivel mundial que “variantes con mutaciones” en el determinante común “a” del *gen S* , es causa de “fallo vacunal” , debido a la inmunopresión inducida por la vacuna. Esta variación-mutación del determinante “a” en el HBsAg , no es detectada en los test analíticos rutinarios de hospital incluso de tercer nivel como el HMI-Málaga, y por ello pudiera aparecer transmisión madre-hijo en ciertos lactantes , de poblaciones paradójicamente tratadas con IGHB y vacunadas completamente.

En estudios concretos se han explorados los perfiles mutacionales de *VHB* en la transmisión vertical madre portadora-hijo , en los que se registra “fallo de la Inmunoprofilaxis Mixta Pasivo-Activa”. Así Ghaziasadi publica al respecto la observación de los casos con “escape a la vacuna” , ya que las mutaciones específicas no habían sido encontradas en muestras de las madres portadoras concretas (en las que no se encontró mutación alguna en su cepa viral *VHB* tipo-salvaje) . Sin embargo luego fueron generadas en el niño tras su nacimiento , tales variaciones (en el “determinante *a-gen S*”) que no tenían sus madres positivas HBsAg. Así describe las mutaciones G145R (Glicina sustituido por Arginina) y Q129R (Glutamina sustituido por Arginina) adquiridas y encontradas en infección viral del niño, considera ello debido a “mutantes de escape a la vacuna”⁽²³³⁾ .En otro estudio Ngui , describe como mutantes para el fenómeno escape vacunal , las mutaciones en otras posiciones de aminoácidos y así describe I126N (Isoleucina sustituida por Asparragina) , P120E (Prolina por Ácido glutámico) , F134Y (Fenilalanina por Tirosina) , y D144A (Ácido aspártico por Alanina). ⁽²³⁴⁾

Por la presencia de ORF que se solapan entre el dominio de la Polimerasa y el determinante “a” de HBsAg , una mutante que describe Torresi IJ. seleccionada por Lamivudina (triple mutación rtV173L / rtL180M / rtM204V) causa mutaciones en la envoltura como s E164D / I195M ; y como tal mutación de la envoltura es descrita como mutante de escape “*in vitro*” frente a vacuna.

Como factor predictivo asociado a fallo de la Inmunoterapia Mixta , se describe por Pan CQ (2012) que cuando se consigue en el parto , cuantificar la carga viral en la gestante , al estratificar en 4 grupos , $<10^6$ copias/mL ; 10^6 a 10^7 ; 10^7 a 10^8 ; y $\geq 10^8$ copias/mL ; obtiene los siguientes resultados como “fallos de la Inmunoprofilaxis” , que fueron respectivamente de 0% ; 3,2% ; 6,7% ; y 7,6% ($p<0,001$) ; y considera que el

“umbral de carga viral maternal DNA-VHB > 1 millón de copias/mL (que en UI es > 200.000 IU/mL) al parto” , es el más importante factor predictivo de transmisión madre-hijo. Es debido a “inmunotolerancia inducida por HBeAg transferido” por vía placentaria. En las madres con viremia , se ha constatado replicación de VHB en núcleo y citoplasma en oocitos y embrión , por PCR , respecto a madres con nivel indetectable de DNA-VHB. Respecto a otros factores virales , también describe el autor y valora , el que las actuales vacunas recombinantes contengan proteínas HBsAg de los genotipos *D* y *A* , que inducen anticuerpos antiHBs que actúan directamente contra el epítipo antigénico común determinante “*a*”. Las “mutaciones del *gen S*” están predominantemente localizadas en la región del determinante “*a*” , que es el sitio de unión para antiHBs. Las mutaciones G145R (Glicina sustituida por Arginina) y T123A (Treonina por Alanina) , han sido observadas en fallos vacunales ; mientras que otras han sido observadas pero se registraron en éxitos vacunales : T126N (Treonina por Asparagina) ; T126S (Treonina por Serina) ; T143N (Treonina por Asparagina) ; D144G (Ácido aspártico por Glicina) y D144A (Ácido aspártico por Alanina). La IGHB no juega papel en el desarrollo de mutantes del *gen S*. El papel de mutante *precore* y *core* , no están totalmente explorados en la transmisión madre-hijo , a pesar de la descripción de mutantes *precore* ligadas a hepatitis fulminante en la transmisión madre-hijo (madres HBeAg negativo).^(174,235,236)

Las mutaciones encontradas en el pequeño Grupo de Seguimiento a partir de sangre con infección productiva VHB en ciertas madres portadoras en el HMI (PCR-DNA-VHB positivo) han sido identificadas en el Centro Nacional como : a) “mutantes no relacionadas con Fallos en Inmunoprofilaxis” ; y b) “mutantes de interés sí relacionadas” , en algunas publicaciones y con fallos de Inmunoterapia IGHB o Inmunoprofilaxis (vacunas) , aplicadas a hijos RN de madres con mutantes citadas.

En esta Tesis , las mutantes que podemos incluir en el citado punto b) , han sido identificadas como **118 A (Alanina)** y **140 V (Valina)** respectivamente ref. lab.518 y 488 . Seguidos los RN de estas dos madres portadoras , al año de vida de sus lactantes , **la Eficacia de la Estrategia** de la Inmunoterapia Mixta (IGHB y primovacunación completa 0,1,6 m) aplicada , ha sido **excelente en ambos RN** , al conseguirse HBsAg negativo y seroconversión a antiHBs positivo , con títulos protectores alcanzados.

Podemos considerarlas mutantes sí identificadas , pero “sin repercusión clínica ni serológica alguna” . Este dato lo consideramos de gran interés respecto a tales mutantes , ya que pudiendo haber tenido el calificativo de mutantes de escape , sin embargo en los dos RN con ellas seguidos , no tuvieron fallo vacunal. Esto es , ausencia de todo virus de hepatitis B medido por HBsAg , y además seroconversión con el nivel protector para los anticuerpos neutralizantes antiHBs.

5.8 Consideraciones Éticas

Respecto a consideraciones Éticas , en la prevención de la transmisión madre-hijo , es muy interesante el estudio de Isaacs en Australia (2011) , insistiendo en que la

“**evidencia de la magnitud del riesgo**”, es el parámetro que debe conducir la valoración “riesgo-beneficio” en la intervención a llevar a cabo , con el Consentimiento maternal en evitación de la transmisión , según , SÍ/NO se efectúe la intervención estratégica de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa desde las primeras horas de vida en el RN de madre portadora. Estima que el riesgo de quedar “portador crónico el RN” , puede considerarse en dos situaciones :

- a) RN de madre con **doble antigenemia** , su riesgo es del **75,2%** , si no hay intervención en el RN; y este riesgo desciende hasta **6,0%** , si hay intervención sobre el RN con IGHB y vacuna ; y hasta 21% con sólo vacuna.
- b) en el RN de madre portadora con “sólo HBsAg” positivo , sería del **10,3%** si no hay intervención ; del **1,0%** si hay intervención sobre el RN con IGHB y vacuna ; y del 2,6% con sólo vacuna.

Hay que persuadir a los progenitores para conseguir la aplicación de esta intervención beneficiosa sobre su hijo , explicando los riesgos tanto para el niño (como individuo) , como para la colectividad en la que vivirá en el futuro , si no hay intervención con Inmunoprofilaxis completa , y controles serológicos posteriores. Hay que informar a la Justicia en su caso , del “Riesgo-Beneficio” de la intervención de la Inmunoprofilaxis , a los efectos de valorar la justificación del tratamiento obligatorio. ^(237,238,239)

Es por ello que el HMI-SAS Málaga , se ha seguido el criterio de la necesidad de obtener en todos los casos , Consentimiento por escrito de la madre (o padre o tutor legal) antes de la aplicación de la Estrategia , tanto para “RN de madre portadora positiva” como “negativa” , y valoramos en ello , la implicación familiar respecto de tan importante Estrategia iniciada en el medio hospitalario , para el Control de la Hepatitis B en nuestro medio familiar y comunitario.

5.9 Opciones limitadas de terapia antiviral en embarazada portadora

Deseamos comentar sobre lo hoy debatido (2015) en el campo de la Farmacología para manejo medicamentoso con fármacos antivirales B , para prevenir la trasmisión madre portadora-hijo , teniendo presente que la situación de gestante portadora , debe diferenciarse en dos condiciones que serían , “gestante portadora asintomática” y “gestante portadora con enfermedad hepática crónica”. Respecto a los antivirales estos tienen Clasificación por Categorías en relación con “situación de embarazo en la mujer” ⁽²⁴⁰⁾

Categorías del embarazo de la FDA:

.-*Categoría A* : estudios en mujeres embarazadas no han demostrado riesgo fetal. Utilizado durante el embarazo , la “posibilidad de daño parece remota”.

.-*Categoría B*: estudios en animales no han revelado daño fetal ; sin embargo , no hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. O bien , estudios en animales han mostrado efectos adversos fetales , pero estudios en mujeres embarazadas no han mostrado riesgo fetal. Sólo debe utilizarse en el embarazo “si es claramente necesario”.

.-*Categoría C*: en estudios animales ha producido daño fetal y no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. O bien , no se han realizado estudios en animales ni en humanos. Sólo debe administrarse en el embarazo “si el beneficio justifica el riesgo potencial”.

.-*Categoría D*: “puede causar daño fetal” administrado a mujeres embarazadas. La paciente debe ser advertida del daño potencial para el feto.

.-*Categoría X*: puede causar daño fetal administrado a mujeres embarazadas. “Contraindicado en el embarazo”. La paciente debe ser advertida del daño potencial para el feto.

Son de categoría **B** , Tenofovir y Telbivudina ; de categoría **C** , Adefovir pivoxilo , Lamivudina y Entecavir ; y son de categoría **X** , Interferón alfa-2b y Peginterferón alfa-2a.

Respecto de los antivirales debemos citar que “**ninguno de los 7**” antivirales actualmente disponibles como de posible uso para manejo en mujer con infección crónica que quedase embarazada o que planificase nuevo embarazo , ha sido clasificado por la FDA , **como de categoría A para gestantes**. Se aconseja la contracepción o abstinencia , para evitar embarazo durante su tratamiento antiviral en mujer de edad fértil , si se considera opción de prescripción para el tratamiento largo plazo de duración , por tener infección crónica VHB con elevada ALT , elevado número de copias de carga viral DNA-VHB , e histología positiva en su hígado .

Debe considerarse someter a tratamiento :

- 1) en la hepatitis crónica VHB de la madre ;
- y 2) en la prevención de la transmisión madre-hijo en ciertas situaciones.

Respecto a dosificaciones en el embarazo reseñamos esquema orientativo , tomado y que llevamos como figura 22.^(174,241)

Figura 22. Uso de antivirales para profilaxis de la transmisión vertical. Manejo en su caso para gestantes portadoras con hepatopatía crónica VHB en seguimiento.

Table 1. Antivirals for HBV vertical transmission in pregnancy. Antivirals used for vertical transmission prophylaxis, Food and Drug Administration pregnancy categories, usual regimen, and additional information.

Antiviral	Pregnancy category	Usual regimen	Comments
Lamivudine	C	100 mg/day at 28 weeks gestation to 1 month post partum.	Most studied drug High rate of HBV resistance.
Telbivudine	B	600mg/day at 28 weeks gestation to 1 month post partum.	Moderate rate of HBV resistance.
Tenofovir	B	300 mg/day at 28 weeks gestation to 1 month post partum.	No reported resistance. More research needed for further characterization.

Fuente : ⁽²⁴¹⁾

No es lo normal que la gestante tenga “enfermedad hepática crónica” , pero si resulta (en rara ocasión) estar afectada , debe valorarse el inicio con tratamiento medicamentoso antiviral y continuado. Si no está afectada , pero la carga viral es mayor de 1 millón UI/mL , debe considerarse iniciar la profilaxis alrededor de la semana 28 de gestación , siendo de elección Telbivudina y Tenofovir (categorías B) , que presentan mejor eficacia , ya que además la pauta profiláctica es de corto tiempo a los efectos de selección de resistencia antiviral. Si hubiese por motivo de la gestación , suspensión de medicación previamente iniciada , puede ser descrita reactivación (aumento de ALT) de la enfermedad hepática , habiendo incremento de carga viral , lo que conlleva aumento de riesgo de transmisión VHB.⁽²⁴²⁾

En nuestra serie del HMI , sólo queda registrada una paciente del año 2013 gestante seguida en Medicina Interna (Infecciosas-adultos) por el Dr.F.Orihuela , “afectada de hepatitis crónica VHB” y en tratamiento antiviral. Ella dió a luz , RN tratado con Inmunoterapia Mixta y en él constatamos eficacia protectora con control serológico post IT Mixta completa , al año de edad (negatividad para HBsAg y seroconversión a antiHBs al año de edad a título protector).

Respecto al manejo de la infección VHB durante el embarazo , deseamos comentar que aunque es muy efectiva la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa para su RN , se han publicado fallos sobretodo en madres portadoras de doble antigenemia y alta carga viral DNA-VHB. Es por ello que se cita el que para “reducir” el riesgo de la transmisión vertical madre – hijo como medios potenciales , se incluyen:

1) Forma de atención al parto ; y

2) El uso de agente antiviral durante el tercer trimestre del embarazo , pero en su caso con antiviral tipada como clase B (Telbivudina o Tenofovir) por la FDA (USA) , y hasta la cuarta semana postparto , no debiendo dar lactancia natural tal madre . Además ello puede reducir la infección crónica. Se persigue reducir el riesgo residual de transmisión vertical , pese a la utilización de Inmunoterapia Mixta para algunos casos concretos de gestantes. ⁽²⁴³⁾

Debe comentarse que es ante la prevención “ en el tiempo de gestación y no después” (transmisión intrauterina) , cuando pueden tener su acción los fármacos antivirales B respecto al futuro RN , pero “existen riesgos potenciales de daño”. Hay 3 posibilidades de transmisión de la madre a su hijo: a) transmisión intrauterina (no bloqueo totalmente por IGHB + vacuna) , especialmente si la madre tiene alta carga de DNA-VHB y es con doble antigenemia ; b) transmisión intraparto (con fuerza para bloquear con Inmunoterapia Mixta) ; c) transmisión postparto (con fuerza para bloquear con Inmunoterapia Mixta). A estas dos últimas las llamamos transmisión perinatal , a diferencia de la primera , que es sobre la que iría dirigida la terapia antiviral oral en su caso. ^(244,245)

Un metaanálisis sobre Telbivudina (LdT-Novartis), en la interrupción de la transmisión intrauterina madre-hijo , es el realizado por Lu YP , sobre 7 estudios válidos que cumplían los criterios de inclusión (un ensayo controlado randomizado , y 6 estudios casos-control) , que englobaron 454 madres portadoras , tratadas con Telbivudina , frente a 368 madres portadoras sin Telbivudina , entre noviembre 2006 y febrero 2013. Los RN de ambos grupos (n=822) , todos de madre portadora , que recibieron pauta completa y a tiempo , de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa postparto fueron incluidos. Quedaron excluidas madres con otros tratamientos como inmunomoduladores , citotóxicos o esteroides , así como las que presentaban coinfección por otros virus hepatotropos o VIH. El diagnóstico de “infección intrauterina “ , quedó definido por analítica positiva de sangre periférica del niño en control serológico post Inmunoprofilaxis (a los 6-12 meses de vida) , al tener positividad HBsAg y/o DNA-VHB positivo. La eficacia de la Telbivudina en la “interrupción de la transmisión intrauterina” , lo fue comparando el grupo “tratado” *versus* grupo “control no tratado” con Telbivudina durante su gestación , y se obtuvo para valoración como “antigenemia en el niño” , una OR =0,09 (IC-95%= 0,04-0,22) para los 7 estudios , con $p < 0,001$; y se obtuvo para “DNA-VHB en el niño” una OR= 0,07 (IC-95%= 0,02-0,22) con $p < 0,001$, para 5 estudios (pues 2 , no contenían datos de DNA). Respecto de madre gestante tratada con Telbivudina durante 2º-3º trimestre gestación (aunque se describe aumento significativo de la CPK) , se observa una más alta respuesta de su hijo (demostrada por antiHBs) , a la edad de 6-12 meses de vida.

Se requieren más ensayos clínicos controlados y con alta calidad para una mejor clasificación. ⁽²⁴⁵⁾

Tran TT , en USA (2012) , considera que la madre gestante en primer trimestre de embarazo y con positividad HBsAg , debe ser estudiada para confirmación y cuantificación de DNA-VHB , en la semana 28. Si tiene >100 millones de copias/mL de DNA-VHB , “debe considerarse” para entre la semana 32 y hasta 1 mes postparto , la administración oral de Tenofovir o Telbivudina o Lamivudina. Si es tratada así , no dará lactancia natural , y además a su RN cualquiera que sea su peso , debe aplicarse siempre Inmunoterapia Mixta desde el día de nacimiento. Si hubiese tenido un hijo previo VHB positivo infectado , el umbral de carga viral para inicio de tratamiento antiviral en la gestante en su tercer trimestre , se reduce a 1 millón de copias/mL. A los efectos del seguimiento del RN de madre portadora y tras aplicarle IGHB y serie completa de primovacunación en su tiempo , debe efectuarse control serológico en el mes 9º de vida , valorando HBsAg y antiHBs en suero del niño , de donde podremos clasificarle al lactante como :

a) “Protegido-inmune” con control de HBsAg negativo y antiHBs positivo >10 mUI/mL;

b) “No Protegido y Susceptible”: antiHBs negativo y HBsAg negativo . A este lactante , debe aplicársele una segunda serie con tres dosis de vacuna con otro intervalo (0,1,6) ; y 1 mes después nuevo estudio para control serológico. Este lactante pasará a ser considerado como Protegido-Inmune , si obtiene resultados como los del apartado a).

c) Se considerará como “Infección Crónica VHB” si se obtiene resultado de HBsAg positivo y antiHBs negativo. El lactante debe ser seguido por Pediatría-Gastroenterología infantil o Pediatría Infecciosos. ⁽¹⁶⁵⁾

La eficacia de Lamivudina oral como antiviral aplicado en “gestante portadora en el tercer trimestre de su embarazo” , ha sido estudiada por varios autores asiáticos mayoritariamente , pero Shi Z. en 2010 , realizó un meta-análisis y una revisión sistemática de artículos publicados en inglés entre 1990 y 2009 , registrando 10 ECA (Ensayo Clínico Aleatorizado) y 951 madres portadoras , valorando “grupo tratado con Lamivudina” *versus* “grupo control sin tratamiento” y observa que :

a) Los RN del grupo con Lamivudina , al valorar la “incidencia de infección intrauterina” (valorando HBsAg positivo en el neonato) , presenta OR = 0,38 (IC-95%=0,15-0,94) , p= 0,04 ; y “por valoración de DNA-VHB carga >1000 copias/mL” , presenta OR = 0,22 (IC-95%=0,12-0,40) , p<0,001 . Sugiere la eficacia de Lamivudina , indicada tanto por la “determinación de HBsAg” como por “carga de DNA-VHB” al nacimiento.

b) Los RN del grupo con Lamivudina , presentan valor de “tasa de transmisión madre –hijo a los 9-12 meses post finalización de la

Inmunoterapia Mixta”, valorada por “HBsAg positiva en el lactante” de OR = 0,3 (IC-95% =0,15-0,63 , p<0,01) ; y valorada por “DNA-VHB carga” en el lactante de OR= 0,20 (IC-95% = 0,10-0,39) , con p<0,001. Muestra la eficacia de Lamivudina , confirmada tanto por HBsAg como por DNA-VHB . No se observaron efectos adversos terapéuticos o complicaciones en los embarazos. Concluye que Lamivudina en madres portadoras con alto grado de infecciosidad , aplicada en estadios finales de la gestación , previene con eficacia la “infección intaruterina” y la “transmisión madre-hijo” , en los que además se administró Inmunoterapia Mixta IGHB y vacuna tras el parto⁽²⁴⁶⁾

En estas fechas 2015 , la transmisión vertical es completamente prevenible y un solo caso de transmisión es inaceptable. Toda gestante portadora debe ser analizada en su función hepática durante el embarazo y en el postparto. Se ha observado reactivación durante y en el postparto en madre tratada con terapia antiviral. Para pacientes con alta carga viral , ya que puede tener significativo riesgo de fallo de la Inmunoterapia Mixta como profilaxis postexposición , la medicación antiviral debe valorarse para ser iniciada en 2º/3º trimestre de embarazo . Wong F. estima el umbral para inicio en 1 millón de copias/mL.⁽²⁴¹⁾

Concluyen otras publicaciones recientes que en la población de gestantes portadoras , en Países de Baja endemia , y con poca enfermedad hepática VHB en gestantes , como ocurre en el HMI-Málaga , los fármacos antivirales orales específicos , no están generalmente pues requeridos y es poco probable que generen adicional beneficio para hacer descender la transmisión vertical (intrauterina) . Debe considerarse que pueden causar daño , pese a usarles en cortos períodos de tiempo , por inducir resistencia viral (unos fármacos más que otros) o reactivaciones virales tras su finalización terapéutica^(229,247,180)

5.10 Concordancias con las Recomendaciones de Organismos relevantes

En los EEUU , se considera tan importante el seguimiento de la transmisión vertical y horizontal perinatal desde madre portadora a su hijo , que fue establecido un Programa Nacional específico PHBPP (*Perinatal Hepatitis B Prevention Program*) , que fue creado en 1990 , para acelerar progresos con el “objetivo de eliminar la hepatitis B de transmisión vertical-perinatal”. Fue publicado su primer Report en 1996 (para los RN del año 1993).

Revisados los protocolos de los nacidos en EEUU de madre portadora (1994-2008) , con media de 25.000 RN de madre positiva al año , se consideró que “existían puntos de mejora” , tras encontrar brechas en cuanto a , “identificación de toda madre HBsAg positiva” , y “manejo completado de los RN de madre positiva” , hasta quedar asegurada la prevención de la transmisión perinatal a los 8-12 meses de edad del lactante. Tales resultados fueron publicados por Smith en 2012 y considera que el **1,3%** de los completados , quedan como niños con infección crónica VHB , el 7% no reportaron resultados , y el 91,6% quedaron protegidos. ⁽¹⁵⁷⁾

En EE.UU. , se ha llevado a cabo también estrecha colaboración entre el Programa de Prevención de la Hepatitis B Perinatal (PHBPP) y el Programa de Vigilancia de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (*National Notifiable Diseases Surveillance System-NNDS*) , como necesaria para asegurar la “identificación” de todos los casos en relación con hepatitis B perinatal declarados y el “seguimiento apropiado” de todos los casos habidos , ya que en los EE.UU. para 2010 , se estima nacen unos 24.000 RN de madre positiva cada año y se han observado fallos de su seguimiento. ^(248,249)

En 1984 ,EE.UU. se recomendó IGHB y vacunación para todos los RN de madre portadora. ⁽²⁵⁰⁾

En 1988 el ACIP recomendó screening prenatal HBsAg de toda madre gestante , para asegurar la identificación de todo RN de madre portadora , para derivar en su caso aplicación al nacimiento de Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa. ⁽²⁵¹⁾

En 1990 , por los CDC se especifican las recomendaciones sobre los test serológicos en los RN de madre positiva , tras cumplir la edad de 1-2 meses después de haber completado la primovacuna , y como confrontar su situación de niño respecto a : protegido-inmune por vacuna ; no respondedor ; o infección crónica por VHB y su futuro manejo. ^(250,252)

Respecto a la posición de la OMS , sigue vigente su posición respecto a las Recomendaciones para prevenir la hepatitis B perinatal recogidas en 2009. ⁽¹⁹⁵⁾

Estimamos resumidamente que la actuación respecto a los RN según sean hijos de madre portadora o no portadora , queda así concretada a los efectos prácticos , si no hay contraindicaciones clínicas pediátricas y a los efectos de su inicio en el Hospital HMI tras valorar su peso al nacer (Tabla 46).

Tabla 46. Manejo de RN para IT-Mixta o primovacunación frente a hepatitis B. Aplicación del componente vacunal VHB.

Cribado gestación	Gestante HBsAg (+). Portadora		Gestante HBsAg (-)	
RN peso al nacer	RN de madre (+)		RN de madre (-)	
	>2.000gr	<2.000gr	>2.000gr	<2.000gr
Día (0) en el HMI	IGHB (*) y 1ª VAC (0) (monovalente)		1ª VAC (0) (monovalente)	
Mes 1 de edad	2ª VAC (1) (monovalente)		2ª VAC (1) (monovalente)	
Mes 2		3ª VAC (2) (VAC combinadas)	2ª VAC (2) (VAC combinadas)	1ª VAC (2m) 2ª VAC (4m) 3ª VAC (6m)
Mes 6	3ª VAC (6) (VAC combinadas)	4ª VAC (7 m) (al mes séptimo de edad)	3ª VAC (6) (VAC combinadas)	(VAC combinadas)
Mes 9-15	SÍ Control Serológico Postvacunal (CSP)		NO se requiere CSP	
Resultado Control Serológico Postvacunal	HBsAg (-) (**)		HBsAg (-) (**)	
	AntiHBs >10mUI/mL	AntiHBs <10mUI/mL	AntiHBs >10mUI/mL	AntiHBs <10mUI/mL
	Inmune-Protegido	(**)	Inmune-protegido	(**)
Requiere segundo ciclo vacunal con 3 dosis		Iniciar segundo ciclo vacunal		Iniciar segundo ciclo vacunal
		4ª VAC (0)		4ª VAC (0)
		5ª VAC (1)		5ª VAC (1)
	6ª VAC (6)		6ª VAC (6)	
2º Control Serológico Postvacunal (CSP) (2 meses después de última dosis)		(***) ****		(***) ****

(*) Ref (253)

(**) Si HBsAg (+), pasar a estudio y seguimiento por Pediatría-Infeciosos

(***) Si antiHBs > 10mUI/mL = Inmune-Protegido

(****) Si antiHBs < 10mUI/mL = Susceptible- NO Protegido . Informar detalladamente

Consideramos especialmente clarificadora la posición de los EEUU , donde no solo se venía actuando preventivamente respecto a la transmisión madre-hijo , para HB desde los años 80 del siglo pasado , sino lo recomendado en 2004 , y luego reafirmado en 2009. Hoy están sus Recomendaciones plenamente vigentes , y con todo ello estamos en concordancia , respecto a lo actuado en esta Tesis , así como a las Instrucciones del SAS en el Programa actual en Andalucía. Queremos concretar en los puntos siguientes esta concordancia.

1.- En 2009 , el grupo de trabajo **USPSTF (USA)** , revisa la consideración y recomendación que realizó en **2004** la Agency for Healthcare Research and Quality (**AHRQ**) ⁽²⁵⁴⁾ ; sobre el “screening para hepatitis B en toda embarazada” , mediante una sistemática revisión de beneficios y daños , y una valoración del beneficio neto de ello. Describe el Grado de su recomendación y clasifica el Nivel de certeza sobre el “beneficio neto”. Considera como test serológico el EIA para HBsAg , ya que presenta Sensibilidad y Especificidad del 98%. Valora también los perjuicios , como la ansiedad en caso de falso positivo y considera esto último como de mínimo valor. Concluye que hay una “alta certeza en el beneficio neto” del screening prenatal de la mujer , respecto a la infección por VHB , y es fundamental su práctica. Debe realizarse “en la primera visita” analítica en el seguimiento de todo embarazo y para todas las mujeres , junto con otras determinaciones analíticas serológicas. Si “al parto” no tuviese tal análisis o tuviese prácticas de riesgo (UDVP o ETS) , se le efectuará en tal momento la serología HBsAg. El screening es “necesario pero no suficiente” para prevenir la transmisión madre portadora-RN y hay en caso positivo (como madre portadora) , que “proceder en las primeras horas de vida del RN, a su Inmunoprofilaxis Mixta Pasiva-Activa” y llevar hasta la finalización la “primovacunación completa con pauta 0,1,6 meses” , y efectuar siempre “control analítico tras su finalización” , para confirmación de seroconversión a antiHBs y negativización de HBsAg.

2.- Tras la revisión sistemática y valoradas las Recomendaciones de **otras Instituciones** como AAFP (2007) , ACOG (2007) , AAP (2006) , y CDC (2005) , se publica como Clinical Guidelines de la **USPSTF-2009** , Documento en el que se REAFIRMA en la anterior recomendación (USPSTF-2004) (ante la ausencia de nuevas evidencias desde esta última) , sobre beneficios y daños del test y concluye , que el cribado para infección por VHB en la mujer gestante , debe realizarse en la primera visita prenatal y lo considera “**RECOMENDACIÓN GRADO A**”. ⁽¹⁶⁴⁾

De nuevo resaltamos como con esta posición de última Reafirmación de la Recomendación publicada en EE.UU. en 2009 , también está en concordancia el trabajo de esta Tesis , y al igual lo está la Estrategia para gestantes y RN en Andalucía , respecto al “control de la Hepatitis B en la trasmisión vertical/perinatal”.

3.- Para **España** , comentamos que la **SEIMC** (Sociedad Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) ha publicado en **2014** (como 2ª edición) , el **Procedimiento** para Microbiología Clínica , respecto al “diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas” y especificamos que éste queda recogido como el número 50/2014 (2ª edición). Con ello es concordante lo trabajado en esta Tesis. El Documento incluye un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) , que engloba los diagnósticos “serológico” y “molecular” para el VHB.⁽²⁵⁵⁾

La SEIMC publicó Documento técnico en el año **2004 y posteriormente en 2015** se ha actualizado. Es Recomendación la de “efectuar práctica de cribado serológico de la gestante” respecto del HBsAg y otros marcadores según caso , para el control de la infección por VHB como transmisión madre-hijo , con el objetivo de detectar a las mujeres persistentemente infectadas y orientar a Obstetricia , para la opción de estrategia que permita prevenir la infección fetal o al neonato , con las medidas eficaces de que se dispone. El resultado negativo que clasifica a una gestante como madre no portadora , en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección , “descarta una infección aguda o crónica por VHB”. En caso de positividad , como “madre HBsAg portadora” , indicaría “infección actual” , debiendo continuarse su estudio clínico-analítico por Obstetricia , al tiempo que se efectuará la Inmunoterapia Mixta Pasivo-Activa desde las primeras horas en su neonato tras nacimiento. Los actuales test de cribado , son “cualitativos” (ELISA , IQL) que presentan adecuada Sensibilidad y Especificidad , y citan que existe test rápido por Inmunocromatografía (IC) (debemos especificar que este último no ha sido utilizado en esta Tesis) , que presenta buena Especificidad , pero menor Sensibilidad. Últimamente la SEIMC en 2015 , especifica que al poder quedar en escaso número algunos RN infectados asintomáticos (HBsAg positivo) , el estudio de DNA-VHB mediante test moleculares , ratificaría “ante sospecha clínica , en su caso” , la infección congénita cierta en el lactante , y también esto tiene valor para definir , si quedan indicios de que hubo fallo en la estrategia preventiva aplicada de Inmunoterapia Mixta completada y correcta.^(256,257)

La actual tecnología analítica del laboratorio del HMI-SAS Málaga , con equipo automatizado Cobas-8000 de Roche Dignostics , cumple lo arriba contenido.

4.- También la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (**SEGO 2010**) , define el tipo de Control Prenatal que debe realizarse en el embarazo normal.⁽²⁵⁸⁾ Lo contenido en este trabajo de Tesis , también es concordante con estas recomendaciones de SEGO respecto a gestante portadora HBsAg.

5.- Respecto a la posición del Comité Asesor de Vacunas de la AEP (**CAV-AEP**) **2015**, la Estrategia de la Comunidad Autónoma de Andalucía , es concordante con “pauta existente-2015” que corrobora **0-2-6** meses , iniciada como opción válida para “RN de madre negativa” en el Hospital como dosis (0 meses) ; también es concordante con la pauta existente que corrobora **0-1-6** para la atención a hijos “nacidos de madres portadoras del VHB”⁽²⁵⁹⁾ (**Anexo 18**).

Respecto a la incardinación del componente vacunal VHB , debemos señalar la concordancia actual , pues si se inicia para todo RN en el Hospital como monovalente , dosis (0) , **debe continuarse en forma de :**

a) Para “RN de madre no portadora” , en el **segundo mes** de vida (hexavalente) y en el **sexto mes** de vida (hexavalente) ; esto es pauta **0,2,6**. Debemos reflejar que las vacunaciones del cuarto mes de vida , son pues con preparado pentavalente (no contiene componente vacunal VHB).

b) Para “RN de madre portadora” , en primer mes de vida (monovalente) , y en el sexto mes de vida (hexavalente) ; esto es pauta **0,1,6**. Debemos reflejar que las vacunaciones del segundo y cuarto mes de vida, son con preparado pentavalente (no contiene componente vacunal VHB) , en una opción ; y en otra opción más práctica las de segundo , cuarto y sexto mes de vida pueden ser con componente hexavalente.

6.- También es concordante con la “**nueva pauta propuesta**” definida como 2^a , por significado **Grupo de Pediatras Vacunólogos 2015** ⁽²⁶⁰⁾ , en lo que afecta a la iniciada como dosis 0 vacunal en el Hospital (**0-2-6**) para “hijos de madre no portadora” (aunque estiman que, se aplique una “cuarta dosis adicional de refuerzo VHB , de vacuna a la edad 12-18 meses”).

De igual forma , es concordante con la que iniciada como dosis 0 en el Hospital (**0-1-6**) para “hijos de madre sí portadora” , (aunque estiman que, se aplique una “cuarta dosis adicional de refuerzo VHB , de vacuna a la edad 12-18 meses”). ⁽²⁶⁰⁾

Aunque al respecto hemos de citar que los CDC-USA , establecen que “si se pusieron tres dosis antes de la semana 24 de vida correctamente , no hay necesidad de dosis posterior” , en términos generales.

7.- Como ya citamos en el capítulo Introducción, en España , de la serie de Guías de Práctica Clínica en el Servicio Nacional de Salud (SNS) , el **Ministerio de Sanidad** , SS e Igualdad , publica en **2014** , la Guía Específica denominada “**Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio**”. En ella se especifica el Cribado de Hepatitis B a llevar a cabo en toda gestante. En este apartado , como Resumen de la Evidencia para la Recomendación , valora lo publicado de mayor relevancia a nivel mundial y respecto al Balance entre beneficio y riesgos. Así especifica : “*el cribado de VHB reduce sustancialmente la transmisión perinatal de VHB y el desarrollo posterior de infección crónica por VHB*”. El grupo elaborador formuló la siguiente “*recomendación a favor , teniendo en cuenta el beneficio clínico derivado de este cribado , muy superior a la de las consecuencias de la transmisión vertical*”.

Para recalcar la concordancia entre el trabajo de esta Tesis y lo así publicado por el Ministerio de Sanidad , reseñamos literalmente sus Recomendaciones – 2014.

.- RECOMENDACIONES :

FUERTE	<i>Se recomienda ofrecer un cribado de la hepatitis B a todas las mujeres embarazadas en su primera visita.</i>
√	<i>Se sugiere que en los casos en los que presente HBsAg (+) , sea remitida al servicio competente para estudiar si es portadora asintomática o padece una Hepatopatía crónica , con el fin de instaurar tratamiento si procede y programar su seguimiento.</i>

Fuente: ⁽¹²¹⁾ Guía de Práctica Clínica de atención en el embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad 2014.

8.- De igual forma como en todo lo que respecta a lo que hay que llevar a cabo para el control de la hepatitis B en las embarazadas , no sólo para el **cribado de toda gestante** , sino también para la **“entrada de todo RN al Calendario Vacunal Universal Infantil”** , respecto a la concordancia entre la Estrategia Vacunal llevada a cabo en este trabajo de Tesis (período 1995-2014 en el HMI- Málaga) como aplicación de lo especificado por el SAS en Andalucía desde 1995 , consideramos que tiene su ratificación , en la **actual posición del Ministerio de Sanidad SS. e I. , al publicar el Calendario Común para toda España en vigor desde el 1 de enero de 2014**. De nuevo , resaltamos la concordancia con las **pautas vacunales 0,2,6 meses** para recién nacidos de madres no portadoras , y de **0,1,6 meses** para los de madres sí portadoras. Tenemos que reseñar el éxito en esta materia sanitaria conseguido por el **Ministerio de Sanidad SS. e I** , al publicar un “Calendario Común de Vacunación Infantil”- agosto **2013** , para todo el Estado Español , que acordó el Consejo Interterritorial de Salud (con todas las CC-AA.) , en el que también se concluye el inicio con la dosis 0 (día de nacimiento) para la primovacunación frente a hepatitis B. Con ello estimamos la **concordancia** no sólo , sino también la **vigencia** del contenido de este Trabajo de Tesis , que arranca en el HMI el 1 de enero 1995 y concluye el 31 de diciembre de 2014.

Estamos en concordancia con :

- La “Guía de Práctica Clínica del Ministerio 2014 ⁽¹²¹⁾ , sobre Embarazo , Parto y Puerperio”;
- El Calendario de EEUU 2015. “CDC. Recommended Immunizations for Children from Birth through 6 years old”. **(Anexo 17)**⁽¹⁶⁰⁾ ;
- El “Calendario de Vacunaciones recomendado por la Asociación Española de Pediatría. (CAV-AEP) 2015”. ⁽²⁵⁹⁾ **(Anexo 18)** ; y con
- El “Calendario actualizado del Ministerio de Sanidad 2015” **(Anexo 19)**

6.- CONCLUSIONES

1.- En el transcurrir de los años 1995-2014 , se registraron en el HMI los partos anuales con RN vivos , para aplicar la Estrategia Vacunal del SAS , en el control de la transmisión de la hepatitis B madre-hijo (vertical/perinatal). Tales nacimientos han sido con una media para el período de 6.310 RN vivos/año . Estuvo el Rango comprendido entre el valor mayor que fue de 7.484 RN vivos (año 2006) , y el menor de 4.751 (año 2014) , habiendo totalizado **126.201 RN vivos** en el período de Estudio (20 años). A efectos de la aplicación de la Estrategia en sus hijos , fueron **catalogados** como “RN de madre No portadora” , o “RN de madre portadora de HBsAg”.

2.- La aplicación del Programa Vacunal Universal para inicio al Nacimiento , de la vacunación frente a la hepatitis B , aplicando la Primera Dosis Vacunal a todo recién nacido (dosis 0) en Hospital Materno Infantil antes del Alta , iniciado por el Servicio Andaluz de Salud (SAS) , en Málaga , desde *1-enero-1995 y valorado hasta 31-diciembre -2014* , ha permitido alcanzar el *Porcentaje de Cobertura Vacunal de la primera dosis con vacuna recombinante (VR) genética de segunda generación (monovalente) frente a la Hepatitis B* , en el **99,85 % de los recién nacidos** para estos 20 años , período total de nuestro Estudio. En total **126.018 dosis vacunales** , han sido aplicadas a Recién nacidos. Sin aplicación vacunal quedan el 0,14% (n=183 Recién Nacidos) por negativa de padres o selección para Ensayo Clínico Pediátrico-Comisión de Ensayos Clínicos del Hospital .

3.- El *Porcentaje de Cobertura Vacunal* especificada , se observó desde el inicio (1995) , dados los esfuerzos en su instauración de los Departamentos de Pediatría - Neonatología (dirigido en tales fechas por el Dr.A.Martinez Valverde) ; Obstetricia y Ginecología (dirigido por Dr.Mario Abeshera) ; Laboratorio Análisis Clínicos (dirigido por Dr. Francisco Sanchez Rubio) ; y del Servicio de Medicina Preventiva (dirigido por Dr. Francisco Calbo Torrecillas); y Enfermería de M.Preventiva . *El Rango Anual de Cobertura de esta primera dosis (para todo el periodo) estuvo comprendido* entre el menor **99,49%** (año 1995) y el mayor **99,96 %** (años 2004 y 2006).

Tendencia mantenida constante. Excelente porcentaje de cobertura vacunal en la aplicación Hospitalaria antes del Alta de los RN nacidos (que para Hepatitis B nunca antes había sido practicado en este Hospital).

4.- Estamos de acuerdo , tras el estudio de nuestra serie , en que la Estrategia Vacunal de Andalucía , y quizás en el “Calendario común en España” , puedan compaginarse (siempre para RN de madre gestante negativa para HBsAg) , tanto la pauta vacunal 0-2-6 como la 2-4-6 , con la administración de una “cuarta dosis de refuerzo” entre los 12 y 18 meses . Para ésta última administración , puede sustituirse la vacuna pentavalente (sin el antígeno de HB) , de los 18 meses , por la hexavalente (con el antígeno de HB) , y ésta , en su caso puede ser tanto , para nacidos de madre portadora como de madre no portadora.

5.- Eran también objetivos “identificar” en la asistencia al parto en toda embarazada asistida por el Servicio de Tocoginecología , si tenía analítica de screening prenatal en cada embarazo, para *identificación de toda “madre portadora de HBsAg”* , y “deducir” de ello *la necesidad del tratamiento de los RN de madres portadoras positivas* en las primeras 12-24 horas de vida . La analítica se constataba por la registrada en la Cartilla de Salud de la Embarazada , o de lo contrario , se extrajo sangre para determinación como urgente en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Maternal . *Se consiguió, conocer analíticamente , el estado de madre SÍ/NO portadora al parto , conforme a la Estrategia establecida por el SAS , en el 100% de todas las asistidas a parto en el HMI.*

6.- De las mujeres embarazadas asistidas en el Hospital Maternal , “se identificaron 621 RN vivos de madre portadora HBsAg positiva”. El “*Porcentaje de Prevalencia de RN de madres portadoras HBsAg*” , presentó valores en 1995 del **0,71%** y en 2014 del **0,25%**. Ha sido Rango el comprendido entre el mayor con 0,71% (año 1995) , y el menor con 0,25% (año 2014) . Los datos de RN de madres portadoras fueron *descendientes en la serie* . La “reducción” observada de portadores entre el primero y el último año de esta serie , ha sido del 64,79% . *Los porcentajes de RN vivos de madres portadoras , han venido presentando Prevalencias con tendencia a disminuir (Coeficiente de correlación $r = - 0,539$) y con significación estadística ($p < 0,014$) en el tiempo.* Los RN de madres portadoras vienen en el tiempo descendiendo en términos

absolutos y porcentuales , a los efectos asistenciales , dado el descenso del número de partos asistidos y a la mejor situación inmune-específica de la población femenina nativa española en edad fértil y en correspondencia a la natalidad descendente en estos 20 años .

7.- De los RN vivos de madre portadora con *doble antigenemia* , fueron 19 de los 621 de madre portadora. Esto representó el **3,06%** . De éstos “RN de madre portadora con doble antigenemia” hay nítido predictor pues , fueron de población de madre portadora **extranjera** (n = 16 de 212) , el **7,54%** ; y fueron de población de madre portadora **española** (n = 3 de 409) , el **0,73%**.

8.- Al final de cada mes , se constató el envío de toda la Información respecto de “Cobertura” y demás hallazgos de “Positividad en Madre Portadora” , a la Delegación Provincial de Salud , conforme a los establecido por el SAS . A los *efectos de Coordinación Asistencial para posterior asistencia y seguimiento a sus lactantes , por Atención Primaria-Pediatría* en su Centro de Salud correspondiente .

9.- Para los RN vivos , de las gestantes asistidas en tal Hospital como “madres portadoras de *VHB* (HBsAg positivo)” en *función de su País de nacimiento y residencia anterior* , hay una decusación importante , para España vs. Países extranjeros (generalmente por inmigración) . Si en 1995 el **97,68 %** de los RN de positivas eran de madres portadoras nacidas en España , y el **2,32 %** de madres portadoras nacidas en el Extranjero ; con el tiempo , en 2014 ha sido del **33,33%** para madres nacidas en España y del **66,66 %** para madres nacidas en el Extranjero . El valor mayor para RN de madres positivas Extranjeras , llegó a ser del 81,48 % , en los años 2010 y 2012 , vs. 18,52% de madres portadoras de nacionalidad española en ambos años. La “Prevalencia de RN de madres portadoras **españolas** registró tendencia **descendente** en el tiempo” (*significación estadística con $p < 0,0001$*) . La “Prevalencia de RN de madres portadoras **extranjeras** registró tendencia **ascendente**” (*significación estadística con $p < 0,0001$*). En esta **decusación** , la relación de la tendencia temporal de la Prevalencia porcentual de RN de madres portadoras HBsAg españolas vs. extranjeras , se confirma por contraste de hipótesis (con *Chi cuadrado 203,6* y $p < 0,0001$). De un total de “**21 Países extranjeros diferentes**” , eran las mujeres embarazadas portadoras positivas HBsAg asistidas a parto en el HMI , y para asistencia específica a su RN vivo (n=212).

Confirmamos el descenso de la impregnación por VHB en la población femenina gestante española y estimamos tiene base en las Estrategias Vacunales seguidas en el Estado Español de forma gratuita por el SNS y las CC.AA. , sustentadas en Calendario Vacunal de la edad pediátrica , y en la Atención a la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa aplicada a los RN de madres portadoras de HBsAg al día 0. Todo ello permitiría catalogar a el Área geográfica Málaga (Andalucía), como con Nivel (a los efectos de Salud Pública) de Baja Endemia (< 2% portadores Hepatitis B) , si nos refiriésemos a este grupo poblacional de gestantes.

10.- Respecto de los “RN vivos de madre portadora” que fueron “asistidos en el HMI (n = 621) para *tratamiento de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa*” (con IGHB en las primeras 12-24 horas de vida , junto con la aplicación de la primera dosis vacunal como dosis 0 , en el Hospital antes de su Alta) , les fue *aplicada así en el 100% con vacuna y el 99,35% con IGHB* . Señalamos , ausencia total en la serie , respecto a la “*negación de los padres para la aplicación (0%)*”.

11.- Tras el Alta , iniciada ya la Inmunoterapia Mixta con IGHB y primovacunación (dosis 0) en el Hospital , a los que siguieron “seguimiento supervisado” por el Hospital (n = 201) como “RN de madre positiva” hasta completar la pauta vacunal 0-1-6 de primovacunación , (con 2ª dosis en el mes 1 de vida y tercera dosis en el mes 6 de vida ambas , aplicadas en Pediatría de A. Primaria), constan practicados los análisis serológicos de control para valorar (al mes 9-12 de vida) la *Negatividad de HBsAg y positividad de anti-HBs* , como expresión de su respuesta inmunitaria específica y desaparición de su estado de portador (3 de ellos tenían sólo aplicación de preparado vacunal) . En el 100% de los seguidos , desde el día 1 de su nacimiento hemos registrado pues *Eficacia Protectora del 100%* al cumplir 1 año de edad.

12.- Se consiguieron ciertas muestras de suero de madres portadoras (n=43) ,para valoración detallada en el **Centro Nacional de Microbiología (CNM)-Virología - Majadahonda-Madrid** , del Criterio de Inclusión , como “portadora crónica de VHB” , aplicando tecnología analítica más costosa. Se constató : a) que el **0 %** de las muestras enviadas como positivas , fueron “*Falso Positivo*”; b) que en el **9,3 %** se clasifican como dudosas y no confirmadas pero en todas estas , en base al Ensayo de

Neutralización , se diagnosticó *Reactividad Positiva para HBsAg a Bajo Nivel* ; y c) que en el **90,7 %** fueron “*Confirmadas como portadoras crónicas de VHB*” .

Para las dudosas y no confirmadas , puede aceptarse en base a esta “*Reactividad Positiva en el Ensayo de Neutralización*” , que al igual que en las “*Confirmadas*” , sus RN , sí eran tributarios de Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa , como así lo fueron con el sólo análisis previo efectuado por el Laboratorio en el Hospital , por método automatizado inmunoenzimático , para el que su Especificidad fue “**100% de concordancia analítica confirmada** , entre Laboratorio Análisis Clínico del Hospital y Centro Nacional de Referencia”.

13.- Del total de muestras citadas y en el CNM , pudo constatarse que **el 56% había que considerarlas como “ Portadoras con infección crónica de VHB , aunque con DNA viral negativo-indetectable ”** en suero por test PCR-DNA-VHB (portadora con infección VHB no productiva). También debe concluirse que los RN de tales *madres portadoras “con infección VHB NO productiva”* , fueron “**acertadamente tributarios**” de Inmunoterapia Mixta en su caso , y como así lo fueron en su momento.

14.- Del total de muestras citadas y en el CNM , pudo constatarse que en el otro **44 %** se confirmaron como “*Portadoras con infección crónica de VHB , con DNA positivo-detectable*” , en suero por test PCR-DNA-VHB (portadora con infección VHB sí productiva). Los RN de tales *madres portadoras “con infección VHB SÍ productiva”* también fueron , “**SÍ tributarios**” de Inmunoterapia Mixta de sus RN y como en su momento se les aplicó.

15.-Del total de muestras citadas (en la conclusión anterior) , en las que se obtuvo positividad en el test PCR-DNA-VHB (genoma viral) viremia en “infección productiva” , pudo en el CNM-Majadahonda , determinarse el “Genotipo viral”. En orden decreciente de frecuencia , fueron **Genotipos D = 63,15% ; A = 21,05% ; F = 10,52% ; y B = 5,26%** . No se identificaron *Genotipos C , E , G ni H* . En nuestro medio existió predominio de los **Genotipos D y A (84,29%)** , en total concordancia con lo identificado para portadores españoles de Virus de la hepatitis B de muy diversas provincias , según catalogación del Centro Nacional de Virología CNM.

16.- Respecto a las “**Asociaciones de Genotipos virales /Subtipos antigénicos**”, del total de muestras de la anterior conclusión , en orden decreciente de frecuencias , se obtuvieron las siguientes: **$D/ayw3 = 31,57 \%$** ; **$D/ayw2 = 26,31 \%$** ; **$A/adw2 = 21,05 \%$** ; **$Dayw4 = 5,26 \%$** ; **$F/adw4q- = 5,26 \%$** ; **$F/ayw4q- = 5,26 \%$** ; y **$B/adw2 = 5,26 \%$** .

Si desglosamos población inmigrante extranjera , fueron una gestante de Marruecos (1 cepa *VHB* , *A/adw2*) y una gestante de China (1 cepa *VHB* , *B/adw2*).

17.- Respecto de “**Mutaciones**” en el genoma viral para las muestras con DNA-VHB positivas en suero (PCR) , analizadas en CNM mediante “ secuenciación directa” , fueron identificadas con mutaciones , 6 cepas de *VHB* =13,95 % para el “total de muestras”.

Interesaba conocer las cepas con mutaciones relacionadas con Resistencia que predijesen cambios de aminoácidos relacionados con “Fenómenos de Resistencia a la Inmunidad Vacunal y/o fracaso de la Inmunoterapia en RN” . Fueron 2 cepas de *VHB* = **4,65 %** , correspondiendo 1 caso a la mutación 140V(Valina) y otro a la 118A(Alanina). Estas fueron encontradas en las “Asociaciones Genotipo viral/Subtipo antigénico” , *F/ayw4q-* , y *D/ayw3* respectivamente . Seguidos y analizados los RN de ambas madres (españolas) , con estas Mutaciones de especial interés , *confirmamos el Éxito de la Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa* (con IGHB y Vacuna) , que se les aplicó , tras valorar entre 9-12 meses de edad :

a) la **negatividad de HBsAg** en ambos lactantes ; y

b) junto con la **positividad de anti-HBs** , y en ambos casos con títulos superiores al considerado nivel protector de ≥ 10 mUI/mL.

Afirmamos que hasta la fecha en nuestro medio , estas denominadas “*mutantes de escape*” *no han determinado su relevancia* clínica o epidemiológica y tampoco su efecto negativo sobre las Estrategias actuales de Vacunación , y manejo de los RN de madre portadora , por lo que **no pueden ser calificadas como “mutantes de escape” estrictamente.**

18.- *Todo ello constata a nuestro criterio , lo acertado del manejo de la Estrategia Vacunal frente a la Hepatitis B en nuestro medio actualmente , con la combinación :*

1) *Detección en toda embarazada de su posible estado de portadora VHB para manejo de los RN hijos de “madre positiva” , con Inmunoterapia Mixta Pasiva-Activa [IGHB como una dosis antes de las primeras 12 horas de vida , más vacuna*

VHB recombinante genética pediátrica monovalente , exenta de Tiomersal , con pauta-dosis (0) en el Hospital y continuar a 1(monovalente) , y 6 meses de edad (combinada) , (con la salvedad de que a los nacidos con menos de 2.000 gramos , incluidos prematuros , debe aplicárseles esquema 0-1-2-7, ésto es 4 dosis)] ; y **control serológico postvacunal** de Eficacia Vacunal en el lactante a los 9-15 meses edad . Y

2) Con la aplicación del *Calendario Vacunal Universal* a todos los RN hijos de “madres negativas” con pauta 0-2-6 (siendo **monovalente la dosis 0 del Hospital**) , **sin necesidad de valoración serológica postvacunal** . Consideramos acreditada esta pauta y con gran aceptabilidad en nuestro medio con nivel de Baja endemia (<2% para HBsAg) referida a población gestante.

A pesar de ello , **debe prestarse especial atención** a la población **extranjera** embarazada inmigrante/refugiada/acogida/adopción procedente de Países con niveles de “Intermedia (2-7%)” o de “Alta endemia (>=8%)” especialmente de Este de Europa , Asia , África , y Oriente Medio-Lejano , que se asistiese en el Hospital HMI y que debe ser de especial interés para España actualmente.

19.- Tras 20 años de aplicación de la Estrategia para Control de la transmisión madre-hijo de hepatitis B en el HMI-SAS de Málaga , dentro del Programa del SAS y así queda recogido su apunte histórico , se estima **acertada** , en **concordancia** , y con **vigencia** , respecto a las Recomendaciones más relevantes internacionalmente.

7.- ANEXOS

Índice ANEXOS

- 1- Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. Med Clin (Barc) 1994;103:42635..... 225
- 2- Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas- Asociación Española de Pediatría (AEV). Vacunación contra la Hepatitis B. Primera Edición. Ed.Egraf. Madrid 1996 (114-116)..... 237
- 3- Instrucción de la Dirección Gerencia del SAS de 20 de diciembre 1994 , sobre aplicación de la Vacunación antiHepatitis B en Programas de Recién Nacidos. Circular SC 390 / 94.....247
- 4- Comunicación del Jefe de Servicio de Salud de la Delegación Provincial Consejería de Salud en Málaga , de 27 de diciembre de 1994.....259
- 5- Acta Implantación Programa V.H.B. en Recién Nacidos en el Hospital Materno-Infantil de Málaga. 29 de diciembre de 1994.....263
- 6- Orden de 22 de diciembre de 1995 de la Consejería de Salud (BOJA nº 168 de 30 de diciembre de 1995.....269
- 7- Resolución de 24 de julio de 2014. Dirección General Salud Pública , del Ministerio de Sanidad , SS. e Igualdad (BOE del 6 agosto de 2013). Publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS , sobre el Calendario Común de Vacunación Infantil en España273
- 8- En 1 de enero de 2013 , el Calendario de Vacunaciones 2014 (así como el último para 2015), de la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud de la Consejería de Igualdad , Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía , (publicado luego con fecha 03-febrero-2014) , comienza a estar vigente a partir de ésta (01-enero-2014) , al aplicar el Calendario Común de Vacunación Infantil del Ministerio de Sanidad279
- 9- Conferencia de Consenso de Vacunación Sistemática Antihepatitis B a Recién Nacidos. Marbella (Málaga) , 17 y 18 de noviembre de 1994.....287

10- Reunión Técnica de Seguimiento , Servicios Centrales del SAS para coordinación entre asistencia Hospitalaria y Atención Primaria . Cádiz , Marzo de 1996.....	301
11- Tests Diagnósticos en el Laboratorio Análisis Clínicos:.....	313
11.1 Test para detección de HBsAg. Auszyme Monoclonal. Abbot	
11.2 Test para detección HBsAg. Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia. Cobas. Roche Diagnostics	
11.3 Test para detección HBeAg. Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia. Cobas. Roche Diagnostics	
12 ENGERIX B de 10 microgramos (GSK) . Ficha Técnica preparado vacunal.....	337
13 HBVAXPRO de 5 microgramos (Sanofi - Pasteur- MSD) . Ficha Técnica preparado vacunal.....	351
14 IGANTIBE 200 UI/ml. Instituto Grifols, S.A.IGHB .Ficha Técnica.....	361
15 Consentimiento Informado para aplicación Estrategia vacunal. Historia Clínica Perinatal.HMI.....	371
16 Test Diagnóstico en el Laboratorio Análisis Clínicos: Test para detección de Anti-HBs. Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Cobas. Roche Diagnostics.....	375
17 CDC –ACIP. Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 years. United Stated-2015 ⁽¹⁶⁰⁾	381
18 Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP) : Recomendaciones – 2015 ⁽²⁵⁹⁾	385
19 Calendario de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad , SS e Igualdad- 2015.....	389

ANEXO 1

Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis
B. *Med Clin (Barc)* 1994;103:426-35 ⁽²⁷⁾

CONFERENCIAS DE CONSENSO

Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B

Sociedades Científicas (Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [SEIMC], Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Pediatría [Sección Neonatología]).

En varias ocasiones y en diversos foros se ha comentado la necesidad de discutir la situación actual de las estrategias de inmunización para la prevención de las hepatitis virales en el seno de las Sociedades Científicas interesadas. El día 14 de julio de 1993 se celebró una reunión con objeto de revisar las estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B, con los asistentes que se indicaron al pie de estas líneas, y auspiciada por las siguientes Sociedades Científicas.

Asociación Española para el Estudio del Hígado, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Sociedad Española de Pediatría (Sección de Neonatología).

Las autoridades sanitarias han expresado siempre su preocupación por el tema, por lo que se invitó a un representante del Ministerio de Sanidad y Consumo a esta Conferencia. Las conclusiones de esa reunión, asumidas por consenso por todos los participantes, son el contenido del presente documento.

PANEL DE EXPERTOS:

Coordinador:

Juan J. Picazo de la Garza, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Catedrático de Microbiología Médica, Hospital Universitario San Carlos, Madrid.

Miembros:

Javier Arístegui Fernández, Sociedad Española de Pediatría, Profesor titular de Pediatría, Universidad del País Vasco, Hospital Civil de Basurto, Bilbao. Francisco Calbo Torrecillas, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva, Catedrático de Microbiología, Hospital Regional Carlos Haya, Málaga. Rafael Esteban Mur, Asociación Española para el Estudio del Hígado, Catedrático de Hepatología, Universidad Autónoma de Barcelona, Jefe del Servicio de Hepatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Juan Gené Badía, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, Área Básica de Salud, Castelldefels, Barcelona. José Manuel Rodrigo Gómez, Asociación Española para el Estudio del Hígado, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico, Valencia. Rafael Jiménez González, Sociedad Española de Pediatría, Catedrático de Pediatría, Universidad de Barcelona, Presidente de la Sección de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría. Vicente Monge Jordá, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva, Presidente de la Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Lluis Salleras i Sanmartí, Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva, Director General de Salud Pública, Conselleria de Sanitat, Generalitat de Catalunya.

Representante del Ministerio de Sanidad y Consumo:

José Luis de la Torre Misiego, Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid.

Correspondencia: Dr. J.J. Picazo de la Garza, Cátedra de Microbiología Médica, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Ciudad Universitaria, 28040 Madrid.

Manuscrito aceptado el 17-3-1994

Med Clin (Barc) 1994; 103: 426-435

Epidemiología y profilaxis de la hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) representa un problema actual de gran complejidad por la diversidad de facetas que muestra y el gran número de población a la que afecta de forma directa o indirecta.

La incidencia del VHB sobre el nivel de salud de cada región geográfica es diferente, por lo que se ha procedido a la clasificación de las zonas geográficas en tres categorías según la prevalencia existente en cada una de ellas (tabla 1)¹.

Según sea la prevalencia de infección por el VHB en una determinada zona, el mecanismo predominante de transmisión del virus será, así mismo, diferente. En las áreas de baja prevalencia la infección ocurre predominantemente en la época adulta en los denominados grupos de riesgo y la transmisión por vía sexual tiene una marcada importancia. En las áreas de media prevalencia la infección ocurre preferentemente en niños y lactantes mediante un mecanismo de transmisión horizontal precoz (niño-niño), y en menor cuantía a través de transmisión vertical (madre-hijo). Por último, en las áreas de elevada prevalencia la infección incide sobre todo en lactantes y niños por transmisión vertical en el momento del nacimiento y poco tiempo después por transmisión horizontal precoz.

TABLA 1

Patrones geográficos de prevalencia del virus de la hepatitis B*

Prevalencia HBsAg Zona geográfica	Patrones geográficos de prevalencia del VHB		
	Baja 0,2-0,5%	Media 2-7%	Alta 8-20%
	América del Norte	Europa Oriental Cuencas Mediterránea	China África Tropical
	Europa Occidental Australia	Asia Sur-Occidental Japón	

*Tomados de Expanded Programme of Immunization: Hepatitis B Immunization Strategies. Palmer Beasley R. World Health Organization. WHO/EPI/GEN/88.5; 1988: 1-26.

TABLA 2

Patrones epidemiológicos de prevalencia de la hepatitis B en Europa*

Patrón	Región	Patrones epidemiológicos de prevalencia de la hepatitis B en Europa		
		Tasa portador HBsAg (%)	Resto de marcadores (%)	Transmisión madre-hijo
Tipo I	Escandinavia Reino Unido	< 0,1	< 5	No
Tipo II	Europa Occidental	0,1-0,5	> 5	1% recién nacidos 3% recién nacidos
Tipo III	Europa Occidental Países del Mediterráneo	1-5	10-20	3% recién nacidos

*Tomados de Goudeau A¹¹.

Desde el punto de vista epidemiológico, Europa puede ser dividida en tres tipos diferentes si tenemos en cuenta la prevalencia de infección por VHB (tabla 2). Según esta clasificación España estaría integrada en el tipo III con una tasa de portadores de HBsAg (+) entre el 1 y el 5% de la población general, que es elevada para el momento actual de nuestro país.

El conocimiento exacto de la incidencia de la enfermedad en nuestro país plantea dificultades, dado que la hepatitis es una enfermedad de declaración obligatoria nacional (EDO 070.3) sólo desde 1982, y no se hace diferenciación de tipo de virus. Disponemos de estudios de prevalencia en diferentes poblaciones (donantes voluntarios de sangre, personal sanitario, hemofílicos, personas con promiscuidad sexual, discapacitados mentales, hemodializados, convivientes de portadores crónicos de HBsAg, embarazadas, escolares o poblaciones marginadas) que nos sitúan en cifras de prevalencia de HBsAg (+) para donantes voluntarios que varían entre el 0,6 y el 1,3% y del 15,5 al 17% en prevalencia de anti-HBs².

Por lo tanto, estaríamos situados en el mundo como un país de endemidad intermedia (entre baja y media), y dentro de Europa entre el II y el III, pero la epidemiología de la hepatitis B en España está cambiando de tal forma que son válidas las conclusiones obtenidas en el Simposio Nacional sobre Estrategias Actuales de Prevención de la Hepatitis B³, destacando como más importantes de las referidas a la epidemiología las siguientes:

1. La prevalencia de marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en la población sana (escolares, donantes voluntarios de sangre, gestantes y muestras representativas de la población general) sitúa a España como un país de endemidad intermedia, aunque en el contexto de Europa constituye una zona de endemidad importante en relación a la de los países del Centro y del Norte de Europa.
2. La infección y la enfermedad por el virus de la hepatitis B en España inciden preferentemente en la edad adolescente y en el adulto joven. Las encuestas seroepidemiológicas efectuadas en muestras representativas de la población infantil y adulta de Cataluña, Valencia y Madrid demuestran una baja incidencia de la infección en la edad infantil y un importante incremento a partir de la adolescencia, en la juventud y edad adulta joven.
3. Aunque es poco frecuente, la infección de los niños nacidos de madres portadoras (transmisión vertical) contribuye en aproximadamente una tercera parte de los portadores crónicos del virus. La transmisión horizontal en los niños tiene un papel menos importante en la difusión de la infección en nuestro país.
4. Existen diferencias geográficas en la prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (más frecuente en áreas urbanas que en rurales) y diferencias étnicas (más común en ciertas etnias marginales).
5. La vía sexual es muy importante, y cada vez más, en la transmisión de la hepatitis B, observándose una prevalencia de infección del 52% en homosexuales y del 32% en heterosexuales. Destaca la importancia del número de contactos o parejas ya que se incrementa el riesgo en homosexuales y heterosexuales de elevada promiscuidad sexual.
6. Los reclusos son otro importante grupo de riesgo (el 52% admite ser UDVP), con una prevalencia de marcadores del 63% y de portadores HBsAg del 7,1% (33% HBeAg positivo y 54% anti-HD positivo).
7. El riesgo para los profesionales sanitarios se ha reducido notablemente con la generalización del uso de la vacuna de la hepatitis B en este grupo de población.

8. En los últimos años se ha observado un aumento de la infección por VHB en las Fuerzas Armadas (FAS), lo que se explica por las características propias de esta enfermedad y de la población que compone las FAS (varón, joven, actividad sexual, traumatismos, compartir fómites y algunos UDVP). Por otra parte, la cada vez mayor participación en conflictos o en misiones de auxilio en áreas endémicas incrementará este riesgo en el futuro.

9. Los discapacitados mentales son un colectivo con elevado riesgo de hepatitis B y pueden transmitir la infección al personal que los atiende y con el que conviven, lo que cobra hoy una mayor importancia con su integración escolar. Por lo tanto, todos los discapacitados mentales deben ser inmunizados lo más precozmente posible frente a la hepatitis B, así como el personal que trabaja en instituciones de atención a los mismos.

Mecanismos de la transmisión del VHB

El VHB puede transmitirse de las siguientes maneras (tabla 3):

TABLA 3

Vías de transmisión del virus de la hepatitis B

Vías de transmisión del VHB
Transmisión parenteral
Agujas, jeringuillas o instrumentos contaminados
Hemodiálisis
Cirugía bucal. Cirugía maxilofacial
Tatuajes
Drogadicción intravenosa
Transmisión sexual
Transmisión perinatal
Transmisión intrafamiliar

Transmisión parenteral: agujas, jeringuillas o instrumentos contaminados, hemodiálisis, cirugía bucal y maxilofacial, tatuajes, drogadicción intravenosa, etc.
 Transmisión sexual.
 Transmisión intrafamiliar.

Transmisión perinatal. La transmisión madre-hijo del VHB puede acontecer in utero, connatal, o incluso posnatalmente. Es unánimemente aceptado que la mayoría de las infecciones del hijo suceden connatalmente como resultado de microtransfusiones maternofetales, o la ingestión y/o inoculación de secreciones maternas en el canal del parto. La transmisión prenatal, in utero, se estima que puede ocurrir en menos de un 10% de los casos.

Es destacable desde un punto de vista del mecanismo de adquisición de la enfermedad el hecho constante de que en todas las series analizadas de hepatitis aguda B el 20-30% de los casos no tienen ningún antecedente epidemiológico fácil de reconocer con el que se pueda relacionar la infección. Estos hechos abogan por la estrategia de intervención precoz con la vacunación universal en edades tempranas. Se concluyó en el mencionado Simposio³ sobre prevención de acuerdo con nuestra situación epidemiológica que las estrategias actuales de vacunación de los recién nacidos hijos de madres portadoras de HBsAg y de los grupos de alto riesgo de la población adulta, si bien contribuyen a la protección específica de estos grupos cuando son captados, no parece que modifiquen sustancialmente la incidencia de la infección en la población general. En las conclusiones de este documento aparecen reflejadas igualmente el resto de las conclusiones del Simposio

Profilaxis activa: vacunación

La disponibilidad, hoy día, de vacunas frente al VHB son unos de los mejores agentes inmunógenos y hace posible pensar en la posibilidad de erradicar la enfermedad^{4,6}. Existen varios tipos de vacunas: a) derivadas del plasma; b) recombinantes, y c) polipeptídicas, etc.

En la actualidad se están utilizando las vacunas recombinantes obtenidas por ingeniería genética, más modernas que las anteriores obtenidas del plasma.

Después de la vacunación, aparecen anticuerpos frente al antígeno de superficie (anti-HBs) en el 98% de los individuos normales que han recibido las 3 dosis de vacuna, estableciéndose la protección frente al virus de la hepatitis B (VHB) por la presencia de los anticuerpos mencionados a concentraciones superiores a 10 mU/ml. En niños cuyas madres eran portadoras de HBsAg y además HBeAg (+), la protección tras la vacunación está próxima al 90% y en otros grupos, como homosexuales o disminuidos psíquicos, las tasas de seroconversión son similares a las de la población normal (96-98%).

Tras la administración de alguna dosis de vacuna pueden aparecer reacciones locales en el lugar de la inyección, similares a las producidas por cualquier otra vacuna (antitetánica, antirrubéola, etc.) consistentes en dolor e inflamación local, prurito, dolor de cabeza o malestar general, que desaparecen en 24-48 h. En otros casos, pueden aparecer otros síntomas como exantema, urticarias, artralgias y mialgias, náuseas o vómitos, y excepto las reacciones de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna, todas esas manifestaciones posvacunales pasan rápidamente e incluso desaparecen sin tratamiento o con un tratamiento sintomático.

La vacuna en niños, jóvenes y adultos debe administrarse por vía *intramuscular*, no subcutánea ni intradérmica, etc., en la región *deltoides*, no en el glúteo. Sólo en los recién nacidos se administrará intramuscularmente en la cara anteroexterna del muslo.

Evolución clínica de la hepatitis B

La magnitud del problema de la infección por el VHB se pone de manifiesto ante la cifra mundial anual de fallecimientos relacionados con la infección por VHB, admitiéndose 500.000 muertes por hepatitis aguda, 100.000 por hepatitis fulminante, 400.000 por hepatitis crónica, 700.000 por cirrosis y 300.000 por hepatocarcinoma.

Como consecuencia de la infección aguda por el VHB, no todas las personas manifiestan alteraciones clínicas y, en general, es mayor el número de casos asintomáticos. Así, se sabe que sólo el 20-25% de éstos presentan una hepatitis aguda B con manifestaciones clínicas típicas, y de ellos, el 1% puede llegar a presentar una hepatitis fulminante. Un 65-70% de los casos desarrolla una infección subclínica transitoria. En general, un 90-95% de estas infecciones evolucionan a la curación total con aparición de anti-HBs. Sin embargo un 5-10% de las mismas presentan paso a la cronicidad, pudiendo evolucionar un 10-30% de los pacientes a hepatitis crónica B y cirrosis y un 70-90% al estado de portador sano de HBsAg. En ambas situaciones al final de la historia natural de la infección, puede producirse la aparición de un hepatocarcinoma.

El paso a la cronicidad está relacionado generalmente con una infección en la edad infantil y la existencia de posibles estados de inmunodeficiencia en el adolescente o el adulto. Es llamativo, sin embargo, que en los adultos es poco

frecuente que una infección aguda expresada clínicamente en forma de hepatitis aguda B se siga de paso a cronicidad.

Basándonos en el promedio de las cifras de prevalencia mencionadas anteriormente y en la esperanza actual de vida en nuestro país, se estima que en España anualmente hay 60.000 infecciones agudas por VHB, de las que 39.000 son formas asintomáticas, 6.000 hepatitis aguda anictérica, 15.000 hepatitis aguda icterica, 150 casos de hepatitis fulminante, 4.500 casos de hepatitis crónica B, 1.200 cirrosis B y 240 hepatocarcinoma HBsAg (+). Es decir, tendríamos una incidencia de infección aguda calculada en 150 casos por 100.000 habitantes, frente a una incidencia declarada de 3,2 por 100.000 habitantes en 1990, primer año en que en algunas Comunidades fue obligatoria la declaración etiológica de los casos de hepatitis aguda. Este hecho indica la escasa concienciación sanitaria que existe todavía frente a este grave problema médico.

Infección en el niño y en el adolescente

Durante la época infantil existe una serie de diferencias que son las que vamos a tratar fundamentalmente.

Las formas de *transmisión* de la hepatitis B en el niño son:

- a) parenteral, en la que tiene un papel importante el ciento de portadores, que como señalábamos anteriormente se calcula en nuestro país alrededor del 1 al 5% según las zonas. En la época pediátrica no es la más frecuente;
- b) oral, muy poco probable, y c) madre-hijo, que puede ser por vía transplacentaria, más frecuente si la madre padece hepatitis en el último trimestre del embarazo o si es HBeAg positiva o se demuestra la presencia del virus. Otras formas serían a través de deglución de sangre del canal del parto o por la lactancia materna.

Clinicamente el período de incubación dura aproximadamente 3 meses (50-180 días) al que sigue un período inicial preictérico caracterizado por un síndrome infeccioso general acompañado en la mayoría de ocasiones de síntomas digestivos como dolor difuso, tendencia a deposiciones blandas, abombamiento abdominal y con una duración de 2 semanas por término medio. El período icterico típico de la hepatitis B en la edad infantil se define por la presencia de anorexia, ictericia, coluria y acolia, con frecuente hepatomegalia y artralgias; esta fase mejora a partir de la tercera o cuarta semanas, dando paso al período postictérico o de convalecencia, en el que desaparecen primero la acolia y la coluria en 3 a 10 días y la ictericia al cabo de 2 semanas, siendo la más constante la coloración conjuntival.

Si bien esta es la forma típica, en la edad infantil son frecuentes otras formas clínicas tales como:

- a) *Formas abortivas* de aparición generalmente en hermanos, detectadas sólo por una positividad de las pruebas biológicas, sin aparición de clínica, pero con los mismos riesgos pronósticos que cualquier otra.
- b) *Formas anictéricas* más frecuentes de los 1-3 años de edad en las que clínicamente sólo aparecen los síntomas del período inicial y preictérico; su diagnóstico es difícil, por lo que hay que valorar muy bien factores epidemiológicos pensando siempre en el largo período de incubación. En algunas estadísticas llegan hasta el 30%.
- c) *Formas colestásicas* poco frecuentes y de mayor incidencia durante la edad de lactante.
- d) *Formas recurrentes* caracterizadas por clínica intermitente y son verdaderamente raras durante la edad infantil.

Conviene conocer la posibilidad de evolucionar hacia una *hepatitis fulminante aguda* que puede ocurrir en el 0,5-1%

de los niños con hepatitis B. Los marcadores que nos indican esta evolución son: alargamiento del tiempo de protrombina no modificable por la administración de vitamina K; hiperbilirrubinemia importante y de tendencia ascendente; gran elevación de las aminotransferasas; aumento de la amoniemia como signo de fracaso hepático; hipoglucemia; acidosis metabólica tardía; disminución de la albúmina sérica, y progresivo enlentecimiento del electroencefalograma. El diagnóstico se basa en el estudio de los marcadores de la hepatitis B, siendo de gran utilidad la IgM anti-HBc que se positiviza precozmente y no desaparece hasta los 6 meses, como término medio, de aparecer la enfermedad. Es más útil que el estudio de los antígenos de superficie ya que no es infrecuente que haya un periodo entre la desaparición del HBsAg y la aparición de los anti-HBs durante el cual sería indetectable.

Otro hecho importante en la hepatitis B del niño es el riesgo de cronicidad, que como indicábamos anteriormente es inverso a la edad. De esta forma, hay que tener en cuenta que aproximadamente el 95% de recién nacidos HBeAg positivos se convertirán en portadores crónicos cuando no se toman las medidas preventivas adecuadas. Este tanto por ciento disminuye progresivamente calculando que de los 6 a los 11 años esta tasa es sólo del 25%, si bien el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma es mayor.

El médico de familia y la hepatitis B

Los equipos de atención primaria (EAP) suponen el primer punto de contacto entre la población y el sistema sanitario. Por este motivo se encuentran en una situación privilegiada para aplicar las medidas preventivas de indicación universal o a grupos de riesgo. La prevención se ha convertido en una de las actividades principales de los EAP, tal como demuestra el hecho de que más de 250 centros de salud de nuestro país se han adherido voluntariamente al Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria⁷. Este programa, liderado por expertos de atención primaria, establece recomendaciones preventivas adaptadas a las circunstancias de nuestro país, basadas tanto en las evidencias científicas como en los datos epidemiológicos españoles⁸ y las evaluaciones de las actividades de los EAP. En diversas autonomías esta línea de trabajo ha permitido llegar a acuerdos entre profesionales de atención primaria y administración sanitaria⁹. El papel de los EAP se centra básicamente en la puesta en práctica de los programas de inmunización, realizando los siguientes grupos de actividades:

a) *Vacunación a los recién nacidos.* Los pediatras y la enfermería de atención primaria tienen un papel en la vacunación universal de los recién nacidos, así como de los hijos de madres portadoras del HBsAg¹⁰. Los EAP realizan el seguimiento del crecimiento y desarrollo de todos los neonatos de la población asignada en el que de forma integrada administran las vacunas sistemáticas. La gran accesibilidad a estos centros permite que se alcancen coberturas vacunales superiores a las logradas por centros específicos de vacunación¹¹. Para conseguir un alto nivel de detección y vacunación de los hijos de madres portadoras del HBsAg es muy importante que se establezca una buena coordinación entre los responsables de la vacunación y los que realizan el seguimiento del embarazo y el parto.

b) *Vacunación de adolescentes.* Los EAP son los encargados de la salud comunitaria de la población asignada. Los equipos o los médicos y diplomados de enfermería realizan las revisiones médicas y la inmunización de la población adoles-

cente en los municipios en los que no existen servicios específicos de salud escolar. En estas actividades se integra la inmunización antihepatitis B.

c) *Vacunación oportunista en la consulta.* Conocemos que en un periodo de 5 años el 95% de la población contacta con el centro de atención primaria por diversos motivos. La estrategia preventiva básica para cubrir la población adulta es aprovechar estos encuentros para actuar de forma oportunista. El médico de familia, asistido por la historia clínica y la hoja que recuerda las actividades preventivas según la edad y sexo del paciente, es quien mejor puede identificar la población de riesgo, así como recomendar y administrar la inmunización. Desafortunadamente las normativas vigentes para la prescripción y distribución de la vacuna antihepatitis B¹² impiden que este profesional tenga un acceso fácil a la vacuna, lo que indudablemente repercute negativamente en la cobertura vacunal. Es imprescindible otorgar al médico general/de familia la posibilidad de prescribir la vacuna, así como agilizar los circuitos de distribución. Todo centro de vacunaciones o de atención primaria ha de poder administrar la vacuna de la misma forma que dispone de otros preparados vacunales para las inmunizaciones sistemáticas.

d) *Vacunación a colectivos de riesgo.* Los EAP han de prestar especial atención a las empresas e instituciones que albergan grupos de riesgo. En muchos casos estas entidades quedan vacunalmente desprotegidas ya que no disponen de servicios médicos específicos. Es importante investigar su situación así como recomendar y en su caso aplicar la inmunización.

La reducción en el precio de la vacuna hace que únicamente sea aconsejable la práctica del cribado prevacunacional (anti-HBc) cuando se inmunice a colectivos que previsiblemente presentan una alta endemia, superior al 20%. En grupos de baja prevalencia la práctica de esta determinación es ineficiente.

Hepatitis B y grupos de riesgo

Hasta que los programas de inmunización activa no se hayan extendido universalmente y se alcance el nivel adecuado de la cobertura de las personas que pertenezcan a todos los grupos de riesgo por sus circunstancias de edad, trabajo u otros factores de exposición, la vacunación selectiva debe continuar siendo el objetivo a alcanzar.

Personas expuestas a riesgo ocupacional/laboral

El riesgo de contraer la infección/enfermedad depende de la frecuencia de exposiciones per mucosas o percutáneas a sangre y a otros líquidos biológicos, como consecuencia de las actividades laborales u ocupacionales.

Puesto que la hepatitis B puede llegar a tener consideración de enfermedad profesional y/o accidente de trabajo, y siguiendo las recomendaciones del Viral Hepatitis Prevention Board, entre cuyos objetivos se especifica: «eliminar el riesgo de hepatitis B para todos los trabajadores expuestos profesionalmente en el año 1997» y por otro lado cifrado en el «90% de cobertura vacunal para el año 1995», se considera necesario: a) la identificación de la población laboralmente expuesta; b) llegar con el programa vacunal a todas estas personas aún no inmunes o no vacunadas, y c) vacunarlas en función de «lo que hace el trabajador y cómo lo hace».

Para la administración de la vacuna debe tenerse en cuenta la indicación vacunal de este grupo con marcadores prevacunales, vacunando a aquellas personas no inmunes. En esta población, a los efectos de cobertura legal oportuna,

debe valorarse la seroconversión a los 40-60 días de finalizar la tercera dosis. Se recomienda la inyección de recuerdo, en términos generales, cada 5-7 años sin que las mencionadas inyecciones de recuerdos deban ir seguidas de controles posvacunales. Los datos de la vacunación quedarán asentados en la documentación oportuna y se informará por escrito al trabajador, a los efectos de posible cambio de empresas.

En todo caso, la vacunación, para prevención del riesgo laboral, será ofrecida gratuitamente por la empresa al trabajador y será aplicada por sus servicios médicos preventivos, de empresa o del trabajo. Siendo una vacuna segura, eficaz e inócua, se observarán estrictamente las indicaciones del fabricante para evitar reacciones adversas, y conseguir la respuesta inmunitaria óptima.

A continuación mencionaremos a los profesionales que pueden considerarse pertenecientes a estos grupos de riesgo:

Trabajadores de Atención de Salud (TAS), que practiquen actividades de riesgo, tanto en atención en régimen hospitalario como a nivel domiciliario, en consultas externas o centros especializados de los sectores público y privado. Los profesionales del sector sanitario deben conocer su riesgo específico y tendrán presente que la vacunación es la medida técnica de prevención más eficaz, pero no la única, con objeto de garantizar la condición de trabajo seguro. Pese a quedar la persona inmunizada, si sufriese accidentes con sangre o líquidos biológicos, deberá acudir a los servicios específicos para su atención concreta (tabla 4).

Los estudiantes del sector sanitario deben quedar inmunizados antes de iniciar sus ciclos de enseñanzas y prácticas clínicas que afectan singularmente a los estudios de medicina, enfermería, fisioterapia, podología, odontología, óptica y técnicos de formación: profesional rama sanitaria.

Otras actividades profesionales incluidas son: acupuntura, medicina estética y otras alternativas, peluquería, cosmética, institutos de belleza, manicura, pedicura, gimnasio, masajes, saunas, lavanderías, instalaciones deportivas, trabajos

de atención social y rehabilitación, voluntariado a domicilio para atención de pacientes, atención de primeros auxilios, protección civil, bomberos, seguridad, policías, fuerzas de pacificación, limpieza de edificios públicos, hostelería (limpieza de habitaciones), retirada de residuos urbanos, limpieza viaria, tutela de menores, atención a prisiones, atención de policía mortuoria y forense.

Este listado orientativo pudiera incluir a aquellas otras actividades laborales con definido riesgo de exposición.

Queda definido como responsabilidad de la empresa fijar la estructura de organización para prevenir la hepatitis B en su ámbito y establecer las medidas de prevención de ésta, incluyendo un programa de vacunación. Actualmente, de forma armonizada, es factible el control de la más importante enfermedad infecciosa ocupacional.

Personas con minusvalías psíquicas

1. Todas aquellas personas con minusvalía psíquica deben quedar inmunizadas, dado el alto grado de riesgo de infección en los establecimientos de atención, siendo procedente revisar la certificación de calendario vacunal antes de su ingreso en centros, con objeto de valorar su inmunidad específica. Dada la posible situación inmune especial de este colectivo, para menores de 11 años, se aplicará dosis pediátrica y para mayores de 11 años, dosis de adultos con el esquema vacunal 0, 1, 6 meses.

2. Las familias convivientes de estas personas también deben estar inmunizadas.

3. El profesorado, los monitores, vigilantes y personal de limpieza y, en términos generales, el personal que trabaje o atienda a estos pacientes, queda englobado dentro del grupo de riesgo a vacunar.

4. Dada la actual evolución respecto de la atención a los alumnos con minusvalías psíquicas, en los centros docentes, se estima que deben quedar vacunadas todas las personas que pertenezcan a los equipos de promoción y de orientación educativa, equipos de atención temprana y apoyo a la integración, y el personal de los servicios de apoyo escolar.

TABLA 4
Actitud postexposición

Situación del expuesto	Fuente	Recomendación
1. No vacunado	1.1. HBsAg (+)	1.1.1. Extracción sangre marcadores 1.1.2. IGHB* 1 dosis/i.m. 1.1.3. 1.ª dosis vacuna recombinante VHB a) Adultos 20 µg/i.m./deltoides b) Niños menores 10 años: 10 µg/i.m./deltoides
	1.2. HBsAg (-)	1.1.4. Continuar dosis vacunales, meses: 1, 2, 12 1.2.1. Primera dosis vacunal 1.2.2. Continuar dosis vacunales meses: 1 y 6
	1.3. Desconocida	1.3.1. Iniciar vacunación Completar esquema: 0, 1, 6 meses 1.3.2. Sospecha alto riesgo de la fuente Actuar como pauta fuente 1.1
2. Vacunado y anti-HBs (+)	2.1. HBsAg (+)	2.1.1. Si el receptor tiene suficiente título anti-HBs (+), no hay necesidad terapéutica 2.1.2. Si el título es bajo, aplicar una dosis de recuerdo vacunal
	2.2. HBsAg (-) 2.3. Desconocida	2.2.1. Sin necesidad terapéutica 2.3.1. Sin necesidad terapéutica, pero valorar 2.1.2
3. Vacunado completo (sin respuesta anti-HBs)	3.1. HBsAg (+)	3.1.1. Una dosis IGHB/i.m. A 1 mes repetir segunda dosis IGHB/i.m.* 3.1.2. Pudiera aplicarse una dosis vacunal de recuerdo
	3.2. HBsAg (-) 3.3. Desconocida	3.2.1. Sin necesidad terapéutica 3.3.1. Ante alto riesgo actuar como si fuera HBsAg (+) pauta fuente 3.1
4. Vacunado completo (sin valoración anti-HBs)	4.1. HBsAg (+)	4.1.1. Extracción de sangre y valorar anti-HBs a) Si es negativo aplicar 2 dosis de IGHB* con intervalo un mes/i.m. b) Si es positivo: sin necesidad terapéutica, pero valorar 2.1.2
	4.2. HBsAg (-) 4.3. Desconocida	4.2.1. Sin necesidad terapéutica 4.3.1. Positivo anti-HBs: sin necesidad terapéutica, pero valorar 2.1.2 4.3.2. Negativo anti-HBs: una dosis de IGHB/i.m. y una dosis de recuerdo vacunal 4.3.3. Ante alto riesgo: proceder como pauta fuente 4.1

*IGHB: 0,06 ml/kg peso. Para adultos, 5 ml



Personas convivientes en el entorno domiciliario de portadores HBsAg (+)

Todas estas personas, convivientes con estos pacientes, deben ser estudiadas serológicamente con marcadores prevacunales, y procederse a su inmunización posterior, con objeto de garantizar que en su entorno existe cobertura vacunal, para minimizar el resto de infección y bloquear el riesgo de transmisión.

Esto es de aplicación a sus convivientes sexuales.

Pacientes en programas de hemodiálisis

A los enfermos nefróticos que vayan a ser incluidos en programa, se procurará inmunizarlos lo antes posible, previo análisis de marcadores prevacunales, pues conforme avanza el proceso clínico existe mayor afectación del sistema inmunológico y compromete la seroconversión. En estos pacientes se debe aplicar dosis de 40 µg en cada inmunización para mayores de 11 años, y mitad de dosis para menores de 11 años. Se puede utilizar esquema vacunal 0, 1, 2, 6 o 0, 1, 4, 5 meses.

Pacientes en programas de trasplante

Antes del trasplante, es conveniente asegurar el estado inmune frente a VHB, mediante la vacunación específica, con esquema normal 0, 1, 6 y dosis de 20 µg en adultos.

Personas receptoras de sangre y hemoderivados de forma reiterada

Los candidatos a recibir transfusiones y hemoderivados deben ser vacunados lo antes posible, y previa determinación de marcadores prevacunales, especialmente si van a recibir múltiples dosis.

Los profesionales taurinos deben quedar inmunizados por el riesgo de grave accidente vascular, que podría requerir aplicación urgente de grandes volúmenes.

Personas convivientes con pacientes diagnosticados de hepatitis VHB y antigenemia

Los convivientes familiares y contactos sexuales deben ser estudiados con marcadores prevacunales e inmunizados con la vacuna específica. Si se sospecha contagio sexual por conviviente, se aplicará inmunización pasiva-activa, aplicando al tiempo, antes de los 14 días del último contacto, IGHB en dosis de 0,06 ml/kg/peso (5 ml intramuscular además de la vacuna).

Varones homosexuales activos y bisexuales

Tras analítica de marcadores prevacunales, se debe proceder a su vacunación, y se considera interesante investigar a los otros convivientes de su entorno, para evitar la transmisión de la infección como enfermedades de transmisión sexual (ETS). Se ponderará la seroconversión y en todo caso se aconsejarán medidas para la prevención como ETS.

Personas con enfermedades de transmisión sexual

Toda persona diagnosticada de cualquier enfermedad contraída por transmisión sexual debe ser orientada hacia la vacunación específica y, al tiempo, se aconsejarán medidas para prevención de ETS.

Personas de ambos sexos con actividad heterosexual variada

Dado el riesgo de transmisión desde fuentes con motivo de relaciones sexuales diversas, así como en la prostitución, se

recomienda vacunación específica, tanto más cuando la condición social o la etnia de la pareja puedan orientar hacia su rápida inmunización activa.

Personas en programas de viaje internacional a áreas endémicas de VHB

Aquellas personas que puedan tener contactos con riesgo con las poblaciones autóctonas de áreas endémicas y en estancias de duración notable (6 meses o más), o para más corta duración con previsión de relaciones sexuales, deben salir del país de origen en condición de seroprotectidos, para lo que deberá iniciarse en el tiempo la vacunación con antelación suficiente (0, 1, 6 meses), o se optará por la pauta 0, 1, 2, 12 y se viajará con una seguridad notable tras la tercera dosis.

Usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP)

Deben hacerse grandes esfuerzos para llegar con la vacuna en los primeros estadios de uso a estas personas, en las que existe una importantísima incidencia en nuestro medio. La prevención de la infección por el VHB, especialmente en estas personas UDVP, protege al tiempo de la infección por VHD, que en caso de aparecer tiene en ellas mayor asociación con las evoluciones clínicas de cronificación y de muerte por VHD.

Personas pertenecientes a determinados grupos étnicos

Las personas de raza gitana que presentan patrones de impregnación VHB mayores deben ser inmunizadas. De igual forma, aquellos inmigrantes, de áreas geográficas endémicas, que ejercen como empleadas de hogar, o en restaurantes chinos, u otras actividades, también deben ser valorados para posible vacunación o indicación de medidas preventivas.

Dada la impregnación existente en el sudeste asiático, si en un domicilio hubiese alguna empleada de hogar de esas áreas geográficas endémicas, se debe investigar los marcadores prevacunales para proceder a la inmunización de la familia.

Personas que utilizan atención a su salud por alternativas a la medicina

Quiénes utilizan el curanderismo, o si se efectuaran punciones, acupuntura, tatuajes, así como quienes utilizan consultas de intrusos en odontología, deben estar vacunados.

De igual forma los curanderos e intrusos deben estar inmunizados, si ejecutan prácticas de riesgo.

Personas sometidas a prácticas con manipulación frecuente sobre mucosas y tejido celular subcutáneo

Quiénes tienen que estar sometidos a prolongados tratamientos con manipulación clínica de abordaje, mediante punciones en cavidad bucal o en clínicas de obesidad por inserción de agujas iontoforéticas para lipólisis, deben estar vacunados y de igual forma deben estarlo los profesionales dedicados a estas actividades.

Medidas preventivas: prevención de la infección en niños

Actualmente, existen 350 millones de portadores en el mundo¹³ y se calculan entre 1-2 millones de muertes al año directamente relacionadas con la infección por el virus de la hepatitis B.

El 30-40% de todos los portadores crónicos de hepatitis B en el mundo son el resultado de una transmisión madre-hijo. Otro 30-40% se deben a transmisión niño-niño¹⁵. El 70-90% de los hijos nacidos de madres HBsAg (+), HBeAg (+) se convierten en portadores crónicos de la enfermedad en los primeros 3 meses de vida. El 25-30% de ellos morirán de cáncer primario de hígado en la edad adulta¹⁵. La inmunización con la vacuna de la hepatitis B constituye la medida más efectiva para prevenir la infección por el VHB y las consecuencias derivadas de la misma.

En los países de alta endemicidad (África, Asia, Oriente Medio, Sudamérica, Oceanía y Alaska) en los que la tasa de portadores de HBsAg es del 8-20% y la prevalencia de impregnación del 70-90%, la transmisión del virus VHB ocurre preferentemente por un mecanismo de transmisión vertical (madre-hijo) asociado a un mecanismo de transmisión horizontal (niño-niño). En estos países de alta endemicidad la medida más eficaz para controlar la infección es la vacunación en masa de los neonatos, de los niños susceptibles y de los adolescentes. Hoy más de 30 países de estas áreas tienen programas de vacunación universal en neonatos. En los países de media-baja endemicidad (Norteamérica, Europa o Australia), en los que la tasa de portadores de HBsAg es del 0-2% y la prevalencia de infección del 4-10% en la población general, la principal medida de prevención de la infección por el virus VHB ha sido hasta el momento actual la vacunación de los grupos de riesgo. Esta estrategia de vacunación ha mostrado después de más de 10 años de ser aplicada que no ha conseguido disminuir la prevalencia de la infección por el virus VHB cuando se ha aplicado esta política de prevención.

La OMS en abril de 1991, el Center for Disease Control (CDC) en noviembre de 1991, el Committee on Infectious Diseases de la American Academy of Pediatrics (AAP) en abril de 1992 y la Reunión de la Asamblea Mundial de la Salud que tuvo lugar el 13 de mayo de 1992, recomiendan la vacunación universal de todos los recién nacidos y de los adolescentes, siempre que ello sea posible, como la medida más eficaz para la lucha y la erradicación de la infección por el virus de la hepatitis B.

Medidas preventivas: prevención en adolescentes

En algunas áreas geográficas se ha adoptado la *estrategia de vacunación universal de los adolescentes en la escuela*, sin abandonar la vacunación de los recién nacidos hijos de madre HBsAg (+) y de las personas pertenecientes a los colectivos de alto riesgo^{16,17}. Los fundamentos científicos en los que se basó la decisión han sido los siguientes^{16,17}:

1. El riesgo de infección y de enfermedad durante la juventud y primeras etapas de la edad adulta es elevado, mientras que en la edad infantil es menor. Las encuestas seroepidemiológicas efectuadas en muestras representativas de la población infantil y adulta realizadas en Cataluña han puesto de manifiesto que la prevalencia de marcadores de infección por el virus de la hepatitis B (HBsAg y anti-HBs) aumenta con la edad, siendo máxima en el grupo de edad de 65 o más años (23,3%). En la infancia, la prevalencia es muy baja. A los 6-11 años es sólo del 1,7%, aumentando muy lentamente hasta alcanzar el 2,5% a los 13-14 años. En la adolescencia y juventud se observa un brusco incremento en la prevalencia (10,5% para el conjunto del grupo de edad de 15-24 años). En la edad adulta la tendencia es al incremento de la prevalencia de marcadores pero con incrementos mucho menores (tabla 5).

TABLA 5

Prevalencia de marcadores de la infección por el virus de la hepatitis B en la población de Cataluña de 1989¹⁷

Grupo de edad (años)	HBsAg (+) (%)	Prevalencia (anti-HBs) (%)	Los dos marcadores (%)	Número
6-11	0,2	1,5	1,7 ± 1,1	538
12-14	0,8	1,7	2,5 ± 1,4	479
15-24	1,2	9,3	10,5 ± 6,5	86
25-44	2,4	16,7	19,1 ± 5,8	252
45-64	1,9	19,9	21,8 ± 5,6	211
> 65	0	23,2	23,2 ± 7,8	112

Cuando se analizan separadamente ambos marcadores, la tendencia es similar a la global en el caso del anti-HBs, pero con el antígeno se observan diferencias, siendo la prevalencia máxima de este marcador en los adultos jóvenes del 2,4% y disminuyendo después progresivamente con la edad. En el grupo de mayor edad (65 años), no se han encontrado portadores; ello puede deberse a que en estas edades el estado de portador crónico ha comportado ya la eclosión de patología hepática y la muerte del sujeto.

En cambio, el riesgo de infección durante la edad infantil es bajo. La transmisión perinatal es poco importante, siendo la prevalencia estimada de portadores al nacer del 0,2%. Lo mismo ocurre con la transmisión horizontal durante la edad infantil. La prevalencia de HBsAg en los niños de 6-11 años (0,2%) es idéntica a la prevalencia estimada de recién nacidos portadores crónicos de HBsAg (0,2%) como consecuencia de la transmisión perinatal en ausencia de programa de vacunación de los recién nacidos hijos de madres HBsAg (+). Ello sugiere que la transmisión horizontal durante los primeros años de la vida no tiene ningún papel importante en la transmisión de la hepatitis B en Cataluña (tabla 5). De hecho, la tasa de portadores crónicos de HBsAg sólo dependería de la transmisión vertical en un 20% de los casos.

La curva de prevalencias por edades de HBsAg sugiere que el restante 80% de portadores se han infectado durante la adolescencia y primeros años de la edad adulta.

El análisis de los casos de hepatitis B declarados en España el año 1990 muestra que la enfermedad afecta predominantemente a los adultos jóvenes. Cerca del 60% de los casos ocurren en el grupo de edad de 15 a 34 años. A los menores de 15 años corresponde sólo el 9% de los casos. La incidencia es mucho mayor en los varones que en las mujeres, siendo la razón de masculinidad de 2,8.

Como conclusión, se puede afirmar que las transmisiones perinatal y la horizontal durante la edad infantil son poco frecuentes en Occidente, con lo que el riesgo de infección y de enfermedad es bajo antes de la pubertad. La infección se adquiriría, mayoritariamente, en la adolescencia y primeras etapas de la edad adulta, predominando en varones, encontrándose la prevalencia máxima de portadores de HBsAg en los adultos jóvenes, todo lo cual sugiere que el papel de la transmisión sexual es importante.

2. Vacunando en la adolescencia se consigue la protección inmediata de los sujetos en riesgo. La protección de los adolescentes antes de que inicien las relaciones sexuales, o tengan la oportunidad de adoptar conductas o incorporarse a trabajos de riesgo, es la mejor estrategia y, a corto y medio plazo, deberá reducir la incidencia de hepatitis B aguda. La vacunación universal de los recién nacidos y lactantes, a diferencia de la de los adolescentes, no protegería de forma inmediata al grupo de edad de mayor riesgo (jóvenes y adultos jóvenes), con lo que se tardaría como mínimo 15 o 20 años en obtener resultados positivos del programa.



3. La vacunación en las escuelas, sin cribado previo de marcadores, garantiza una elevada cobertura vacunal. La adolescencia es la etapa de la vida en la que se goza de mayor salud. Es por ello que los adolescentes no acuden con regularidad a los servicios de asistencia sanitaria, a diferencia de lo que ocurre con los lactantes y niños preescolares, quienes son llevados por sus madres periódicamente al pediatra para ser sometidos a exámenes de salud y para aplicarles las vacunaciones sistemáticas. Esta es la mayor limitación de esta estrategia. Esta limitación puede ser subsanada accediendo a los adolescentes en la escuela, a través de los servicios de salud escolar. En cambio, la vacunación a cargo de los pediatras en los centros de asistencia primaria se consideró que lograría coberturas muy bajas, dada la baja frecuentación de estos centros por parte de los adolescentes.

En cualquier caso la vacunación universal de los adolescentes no es incompatible con la de los recién nacidos y lactantes. El grupo acordó que, en caso de que en un futuro próximo se pueda disponer de la vacuna cuádruple DTP(+) hepatitis B, la adopción de esta vacuna cuádruple para la inmunización de los lactantes no impediría continuar con la vacunación de los adolescentes, por lo menos hasta transcurridos 12 años desde la inclusión de esta vacuna en el calendario de vacunaciones sistemáticas. Todo ello condicionado, como es lógico, a los resultados de los estudios que se lleven a cabo en el futuro sobre la duración de la protección vacunal.

Medidas preventivas: prevención en adultos

A la estrategia selectiva de vacunación aislada de los grupos de riesgo, que debemos calificar de fracasada en relación a los índices de incidencia y de prevalencia de la infección en la población general, ha sucedido muy recientemente la adopción de planes de vacunación universales. Se han iniciado en distintas zonas planes de prevención, sobre todo en recién nacidos y/o adolescentes. Es evidente que estas estrategias universales darán sus frutos pero, sin embargo, tardarán como mínimo 10 años en el caso de los adolescentes y al menos 20 años en el de los recién nacidos. Por otra parte, dejarán sin protección a toda la población adulta actual con lo que conlleva de riesgo en cuanto a incrementar el número de portadores y, además, al ser la población adulta la que mantiene un alto nivel de cotización social por su actividad laboral, su incapacidad ocasiona un altísimo coste económico.

El análisis coste-beneficio estricto probablemente aconsejaría la vacunación universal de toda la población adulta, hasta que los adolescentes, hoy día vacunados, llegaran a esa situación. Sin embargo, ello exigiría una disponibilidad de recursos económicos y sobre todo logísticos que parecen actualmente distantes de las posibilidades reales. Es por ello que nos parece imprescindible diseñar campañas de vacunación sectoriales lo más amplias posibles en adultos, aprovechando los recursos económicos y logísticos ya existentes. Para que estas campañas tengan éxito, nos parece imprescindible que se realice un esfuerzo informativo a la sociedad. Demasiadas veces adoptamos la postura de responsabilizar exclusivamente a los servicios de sanidad pública de la salud de la población, exigiendo unas prestaciones infinitas, imposibles de asumir. En el Estado español, únicamente la sanidad pública ha tomado iniciativas en la prevención de la hepatitis B. A modo de ejemplo, ¿podríamos reflexionar sobre la posibilidad de que las compañías de seguros excluyeran de las garantías ofrecidas las consecuencias de una

infección por este virus, en el caso de que el asegurado rehusase la vacunación? ¿Podrían las FAS ofrecer la vacunación a los reclutas a un precio competitivo, quizás financiado de forma mixta? ¿Podrían incluir las mutuas laborales la determinación del HBsAg en sus revisiones laborales en vez de realizar otras pruebas superfluas? ¿Podrían las Federaciones Deportivas solicitar la vacunación antihepatitis B entre los requisitos previos a la inclusión de sus miembros?

Mucho más grave todavía es la responsabilidad de los agentes sanitarios y en concreto de los médicos en la implementación de las medidas preventivas recomendadas. ¿Cómo podríamos conseguir el cribado de todas las gestantes, si los obstetras y pediatras no colaboran activamente por no disponer de la información adecuada?

Por último, incumbe también a los responsables de la sanidad pública facilitar la vacunación de los sujetos con riesgo. En este sentido, durante años la prescripción y la dispensación de la vacuna han sido engorrosas y los trámites para su dispensación excesivos. Teniendo en cuenta las anteriores reflexiones, además de las acciones indicadas en el apartado de hepatitis B y grupos de riesgo, debería ser prioritario el cribado de todas las gestantes en el tercer trimestre del embarazo. En los casos de antigenemia positiva en recién nacidos deberían examinarse todos los familiares convivientes al mismo.

Vacunación universal contra la hepatitis B

La estrategia de vacunación selectiva de las personas pertenecientes a los grupos de alto riesgo ha logrado una reducción importante en la incidencia de la enfermedad en algunos países como Suecia, con bajas tasas de incidencia de la infección y elevados niveles socioeconómicos y culturales, en los que el acceso a los colectivos de alto riesgo es relativamente fácil¹⁸. En otros países igualmente desarrollados, pero en los que la sociedad está menos estructurada, como en los EE.UU., los resultados de esta estrategia han sido muy limitados^{19,22}. Este sería también el caso de España¹⁶.

Se han aducido tres razones principales para explicar este fracaso. La primera es que el acceso del sistema de salud a ciertos grupos de riesgo, tales como los drogadictos y los homosexuales varones, es sumamente difícil, lo que impide protegerlos convenientemente antes de que se vean expuestos al virus¹⁶. Se estima que el 85% de las vacunas aplicadas en Europa durante el período 1982-1990 lo han sido en personal sanitario y en personas internadas en instituciones para deficientes mentales¹⁹. Vale la pena recordar que en los EE.UU. sólo el 5% de los casos de hepatitis B declarados antes de 1982 lo eran en personal sanitario¹⁹. La segunda es que más del 30% de las hepatitis B agudas ocurren en pacientes que no pertenecen a ninguno de los grupos de riesgo conocidos, en individuos presumiblemente contagiados por vía heterosexual, por lo que no son población objetivo de la estrategia vacunal en los grupos de alto riesgo¹⁹. La tercera es que la evidencia epidemiológica disponible indica que la infección por el virus de la hepatitis B se contrae, por lo general, en edades anteriores a las que normalmente se suele vacunar a las personas de los grupos de alto riesgo, al nacer por vía perinatal y durante la edad infantil por transmisión horizontal (países subdesarrollados)^{16,20,22}, o en la juventud y primeras etapas de la edad adulta por vía heterosexual o por el uso de drogas por vía parenteral (países desarrollados)²³.

Todo ello ha llevado al convencimiento de la necesidad de la vacunación universal estratificada para el control efectivo de

la infección por el virus de la hepatitis B^{17,19,22}. Esta estrategia se ha hecho factible desde que se dispone de vacunas obtenidas por recombinación genética que permiten cubrir las necesidades de vacuna a un precio más asequible y con menos efectos adversos y por ello mejor aceptada por la población.

Vacunación universal contra la hepatitis B: documentación científica

Se dispone en la actualidad de abundante documentación que justifica la vacunación universal contra la hepatitis B.

*Working Group on the Control of Viral Hepatitis in Europe*²⁴. En la mayoría de los países de Europa la estrategia recomendada ha sido la vacunación selectiva de individuos pertenecientes a los llamados «grupos de riesgo». En la estrategia aplicada a lo largo de los últimos 10 años se ha mostrado una reducción en la prevalencia de la infección por el virus VHB en dichos países.

La mejor estrategia para el control de la hepatitis B será la de inmunizar tanto a los niños como a los adolescentes, así como la de continuar con la inmunización de los adultos definidos como grupos de alto riesgo.

La vacunación universal en masa en los niños puede ser simplificada considerablemente si la vacuna de la hepatitis B se administra simultáneamente con otras vacunas de la infancia (difteria, tétanos, pertusis, polio). La vacunación contra la hepatitis B es lo suficientemente flexible como para poder ser integrada en los esquemas vacunales de la infancia de todos los países de Europa.

La inmunización rutinaria con la vacuna de la hepatitis B de los niños y adolescentes debe recibir la máxima prioridad. La vacunación contra la hepatitis B debe ser integrada en los esquemas vacunales de rutina para todos los lactantes de todos los países europeos.

Los grupos de alto riesgo deben seguir siendo vacunados. Si el cribado maternal de HBsAg puede realizarse, los recién nacidos de madre HBsAg (+) deben recibir al nacimiento inmunoprofilaxis con inmunoglobulina específica (IGHB) y vacuna VHB.

*Centers for Disease Control*²⁵. En los EE.UU. la mayoría de las infecciones por virus VHB ocurren en adultos y adolescentes. La estrategia recomendada para prevenir dichas infecciones ha sido la vacunación selectiva de las personas con factores de riesgo. Esta estrategia no ha conseguido disminuir la incidencia de hepatitis B.

La prevención de la transmisión del VHB durante la infancia es importante debido a que la infección en niños menores de 5 años conlleva a una elevada tasa de infecciones crónicas del hígado en la edad adulta.

La vacunación de la hepatitis B se recomienda para todos los lactantes independientemente del estado del HBsAg de la madre. La vacuna de la hepatitis B debería ser integrada a los esquemas de la vacunación rutinaria de los niños. La primera dosis puede ser administrada durante el periodo neonatal, antes de que el niño abandone el hospital y no más tarde de que el niño tenga 2 meses de vida. Las dos restantes dosis pueden administrarse conjuntamente con las restantes vacunas del calendario vacunal (DTP-polio).

*Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics*²⁶. La principal prioridad debe centrarse en la vacunación de los niños de alto riesgo y de todos los lactantes, seguida de la inmunización de los adolescentes. A continuación se resumen tales recomendaciones.

1. Proseguir con el cribado serológico del HBsAg en todas las gestantes.

2. Inmunizar con la vacuna de la hepatitis B a todos los recién nacidos: a) para los niños nacidos de madres HBsAg negativas, el calendario recomendado consiste en la administración de la primera dosis antes de abandonar el hospital, la segunda dosis debe administrarse a la edad de 1-2 meses, seguida de una tercera dosis a los 6-18 meses de edad. Los lactantes que no recibieron una dosis de vacuna al nacer deben haber recibido tres dosis a los 18 meses de edad, y b) los niños nacidos de madres HBsAg positivas deben ser inmunizados inmediatamente después del parto con una dosis de vacuna y deben recibir además una dosis de IGHB tan pronto como sea posible después del nacimiento. La segunda dosis de vacuna debe administrarse al cabo de un mes y la tercera dosis a los 6 meses.

3. Los niños mayores, los adolescentes y los adultos con riesgo elevado de infección por el VHB deben inmunizarse con la vacuna de la hepatitis B.

4. La inmunización de todos los adolescentes debe ser favorecida y realizada cuando sea factible.

Por otra parte, el no estar comercializada en el momento actual la vacuna cuádruple (DTP-hepatitis B) no debería constituir un argumento en contra de la iniciación en España de los programas de la vacunación universal en los niños. En el momento que dicha vacuna se comercialice se simplificará indudablemente la vacunación rutinaria en niños.

*Asamblea Mundial de la Salud, 13 de mayo de 1992*²⁷. En la reunión de la Asamblea Mundial de la Salud, que reúne a todos los países miembros de la OMS y que tuvo lugar el 13 de mayo de 1992, se acordó que «la vacuna de hepatitis B se debería integrar en los programas nacionales para 1995 en todos los países con una prevalencia de portadores del 8% o mayor y en el resto de los países para 1997. Los grupos objeto y las estrategias pueden variar de acuerdo con la epidemiología local. Cuando la prevalencia de portadores es del 2% o mayor la estrategia más efectiva es la introducción en los programas rutinarios de inmunización infantil. Los países de menor prevalencia pueden considerar la inmunización de todos los adolescentes como adición o alternativa a la inmunización infantil».

Conclusiones y recomendaciones

1. Las consecuencias de la infección por VHB, tanto las manifestaciones agudas como las secuelas relacionadas con el posible paso a cronicidad, constituyen uno de los importantes problemas sanitarios mundiales y por supuesto de nuestro país.

2. Desde la introducción progresiva de las vacunas antihepatitis B a principios de los años ochenta hasta prácticamente la actualidad, la estrategia seguida por los países desarrollados ha consistido en la profilaxis de los grupos de riesgo. Esta estrategia se ha demostrado ineficaz en relación a los índices de incidencia y de prevalencia de la infección y ello por tres motivos fundamentales: en primer lugar, la dificultad de la identificación de las personas pertenecientes a los grupos de riesgo y su escasa adhesión a los programas de vacunación ofrecidos. En segundo lugar, porque alrededor de un 30% de las infecciones por virus B ocurren en individuos no pertenecientes a ninguno de los colectivos de riesgo identificados. En tercer lugar, la evidencia epidemiológica disponible indica que la infección por el virus de la hepatitis B se contrae, por lo general, en edades anteriores a las que normalmente se suele vacunar a las personas de los grupos de alto riesgo: al nacer por vía perinatal y durante la



edad infantil por transmisión horizontal (países subdesarrollados) o en la juventud y primeras etapas de la edad adulta por vía heterosexual o por el uso de drogas por vía parenteral (países desarrollados).

3. De acuerdo con las recientes recomendaciones de la OMS y de las Sociedades Científicas y de los expertos relacionados con el tema se hace necesario adoptar nuevas estrategias para vacunación universal estratificadas con objeto de proteger a la población antes de llegar a la edad de mayor riesgo de infección y enfermedad, que en España son recién nacidos, niños menores de 10 años y adolescentes mayores de 15 años.

Las estrategias de vacunación universal en ningún caso significan el abandono de la vacunación de recién nacidos de madres portadoras y otros grupos de alto riesgo, que por el contrario deben ser mantenidas e intensificadas.

4. En la Conferencia de Consenso se asume por unanimidad la estrategia siguiente que contiene las acciones recomendadas a continuación:

Acción 1. Vacunación selectiva de grupos de riesgo.
Acción 2. Vacunación universal de adolescentes en su medio escolar.

Acción 3. Vacunación universal de recién nacidos, iniciada en el hospital maternal.

Esta última acción indica que la vacuna VHB deberá integrarse en el calendario vacunal de la infancia. La primera dosis puede administrarse en el momento del nacimiento antes de que el niño abandone el hospital, y no más tarde de que el niño tenga 2 meses de vida. Las dos restantes dosis pueden administrarse conjuntamente con las restantes vacunas del calendario vacunal (DTP-polio), preferiblemente al cumplir la edad de 2, 5 meses.

Es sin duda la pauta de elección en la eliminación del VHB en una comunidad. Los beneficios se alcanzan a corto, medio y largo plazo. Recientemente algunas Comunidades en España (Navarra, Madrid) han optado por esta estrategia de lucha contra el VHB. La vacunación de los adolescentes se realizará temporalmente durante los primeros 11-14 años del programa hasta que alcancen esa edad los vacunados en el calendario infantil.

5. La Conferencia de Consenso, consciente de que la puesta en marcha de la estrategia señalada en el punto anterior puede ser difícil de acometer a corto plazo en algunas Comunidades Autónomas, recomienda las siguientes acciones abordadas al mismo tiempo, si bien de forma transitoria:

Acción 1. Vacunación selectiva de grupos de riesgo.
Acción 2. Detección de gestantes HBsAg (+), para vacunación selectiva de recién nacidos.

El cribado maternal de HBsAg debe seguir realizándose, los recién nacidos de madres HBsAg (+) deben recibir al nacimiento inmunoprolifaxis con inmunoglobulina específica (IGHB) y vacuna VHB.

Acción 3. Vacunación en masa de adolescentes.

Esta acción supone un considerable avance en la lucha para el control del VHB. Ha sido recientemente adoptada por diversas Comunidades en España, permitiendo actuar sobre el grupo de edad más susceptible a una probable infección por el VHB al prevenir antes de iniciar la actividad laboral sexual o las prácticas de riesgo. Los beneficios de esta pauta se alcanzan a corto-medio plazo.

6. El médico de familia, asistido por la historia clínica y la hoja que recuerda las actividades preventivas según la edad y sexo del paciente, es quien mejor puede identificar la población de riesgo, así como recomendar y administrar la

inmunización. Es imprescindible otorgar al médico generalista/de familia y pediatra la posibilidad de prescribir la vacuna sin trabas administrativas, así como agilizar los circuitos de distribución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Expanded Programme of Immunization: Hepatitis B Immunization Strategies. Palmer Beasley R. World Health Organization. WHO/EPI/GEN/88.5. 1988; 1-26.
- Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Epidemiología de la Hepatitis B en España. Med Clin (Barc) 1990; 95: 470-475.
- Simposio Nacional sobre Estrategias Actuales de Prevención de la Hepatitis B. S'Agaró, Girona. Madrid: Gráficas Laga. 1992.
- Esteban J, Esteban R. Inmunización activa contra la hepatitis B. Med Clin (Barc) 1982; 19: 195-197.
- Bruguera M. ¿Como y a quien vacunar contra la hepatitis B en España? Med Clin (Barc) 1984; 82: 546-548.
- Immunization Practices Advisory Committee. Protection Against Viral Hepatitis. MMWR 1985; 34: 313-324 y 329-335.
- Gené J, Daye F, Aranda JM. La prevención de la enfermedad en las consultas médicas. En: Aranda JM, editor. Nuevas perspectivas en atención primaria de salud. Una ampliación de los principios de Alma Ata. Madrid: Díaz de Santos. 1994; 99-132.
- Aristegui J, Pérez A, Cisterna R, Suárez D, Delgado A. Características de la difusión intrafamiliar del virus de la hepatitis B: aportación cuantitativa y revisión de la literatura. Enferm Infecc Microbiol Clin 1989; 7: 38-42.
- Departament de Sanitat i Seguretat Social. Bases per a la integració de la prevenció a la pràctica assistencial. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 1993.
- Aristegui Fernández J, Martínez Muruaga A, Pérez-Legorjuru A, Rodríguez Estévez A, González Hermosa A, Delgado Rubio A. Hepatitis B de transmisión vertical. Ann Esp Pediatr 1989; 30: 3-7.
- L.J. Taylor B. Comparison of Immunization Rates in General Practice and child health clinics. Br Med J 1991; 303: 1.035-1.038.
- Circular 12/89 del Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, 1989.
- Hepatitis B vaccine set for introduction into international immunization programmes. WHO Press, febrero 1992.
- Tong MJ, Poovorawal Y, Coursaget P. Immunoprophylaxis of neonate against hepatitis B. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, editores. Viral hepatitis and liver diseases. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991; 849-855.
- Ghendon Y. Perinatal transmission of Hepatitis virus in high incidence countries. J Viral Methods 1982; 17: 69-70.
- Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Salteras L. Catalonian Programme to control of hepatitis B. Working group on the control of really hepatitis. Munich, 22-25 abril 1991. Ginebra: WHO ICP/OCA 016/15-1.437, 1991.
- Salteras L, Bruguera JM, Vidal J et al. Prevalence of Hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. Eur J Epidemiol 1992; 8: 640-644.
- Goudeau A. and the European Regional Study Group. Epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in Europe. Vaccine 1990; 8 Supl: 113-116.
- Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander J. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. JAMA 1990; 263: 1.218-1.222.
- Kane MA, Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B infection in the United States: recent trends and future strategies for control. Am J Med 1989; 87 Supl 3A: 11-13.
- Kane MA. Control of Hepatitis B in the United States; strategies for areas of lower endemicity. En: Coursaget P, Tong MJ, editores. Progress in Hepatitis B Immunization. Londres: John Libbey Eurotext, 1990; 401-406.
- Kane M, Ghendon J, Lambert PH. Hepatitis B in 1990. Where are we and where are we going? The WHO programme for control of viral hepatitis in Hepatitis B: a sexually transmitted disease in heterosexuals. En: Piot P, André FF, editores. Proceeding of symposium held in Barcelona 6-7 May 1990. Excerpta Medica International Congress series 919, 1990.
- Yoch EK. Hepatitis B virus infection in children. Vaccine 1990; 8 Supl: 29-30.
- WHO Europe Working Group on the Control of Viral Hepatitis in Europe. Munich, 22-25 abril 1991. Ginebra: WHO ICP/OCD 016/0650Y, 1991.
- Centers for Disease Control. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40: 1-25.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. «Universal Hepatitis B immunization». Pediatrics 1992; 89: 795.
- Program Report 1992. Conclusiones y Recomendaciones del Grupo Asesor de Vacunaciones. Octubre 1992. Editado por WHO/EPI/Ginebra/91.1.



ANEXO 2

Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas- Asociación Española de Pediatría (AEV). Vacunación contra la Hepatitis B. Primera Edición. Ed. Egraf. Madrid 1996 (114-116)

MANUAL DE VACUNAS EN PEDIATRÍA



1ª EDICIÓN

CA ✓
COMITÉ
ASESOR
DE VACUNAS

AUTORES

Asociación Española de Pediatría

Comité Asesor de Vacunas (1994-1998)

Coordinador:

JAVIER de ARISTEGUI FERNANDEZ

*Jefe Clínico de la Sección de Enfermedades Infecciosas.
Departamento de Pediatría. Hospital de Basurto. Bilbao.
Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la
Universidad del País Vasco.*

Miembros:

JOSE MARIA CORRETGER RAUET

*Jefe de Servicio de Especialidades Pediátricas e Infectología.
Unidad Integrada de Pediatría. Hospital Clínico de Barcelona.*

FRANCISCO GARCIA MARTIN

*Médico adjunto de la Unidad de Enfermedades
Infecciosas e Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría.
Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.
Profesor Asociado de Pediatría de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Málaga.*

TERESA HERNANDEZ SAMPELAYO

*Jefe Clínico de la Sección de Enfermedades Infecciosas.
Departamento de Pediatría. Hospital Gregorio Marañón. Madrid.
Profesora Asociada de Pediatría de la Facultad de Medicina
de la Universidad Complutense de Madrid.*

CARLOS RODRIGO GONZALO DE LIRIA

*Médico Adjunto de la Sección de Enfermedades Infecciosas.
Departamento de Pediatría. Hospital Germans Trias
y Pujol. Badalona. Profesor Titular de Pediatría
de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona.*

Asesores:

FRANCISCO CALBO TORRECILLAS

Jefe de Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Regional Carlos Haya. Málaga. Catedrático de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

GUMERSINDO FONTAN CASARIEGO

Jefe del Servicio de Inmunología Infantil. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

JAIME MUÑIZ SAITUA

Epidemiólogo. Subdirector de Asistencia Primaria de Vizcaya. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza. País Vasco.

Contraindicaciones y precauciones: Sólo la anafilaxia a alguno de los componentes de la vacuna, las reacciones graves a dosis previas de la vacuna y la presencia de infección con fiebre elevada son contraindicaciones a estas vacunas. No deben administrarse a recién nacidos prematuros de menos de 2.000 gramos y hasta que al menos alcancen tal peso, debe esperarse, salvo que sean niños nacidos de madres portadoras del HBsAg.

No está contraindicada en mujeres embarazadas con alto riesgo de contraer la infección, ya que las vacunas recombinantes genéticas contienen sólo partículas de HBsAg no infectivo. Por el contrario, la infección materna por el VHB durante el embarazo y sobre todo en el último trimestre, puede producir enfermedad grave de la madre y conlleva un alto riesgo de transmisión vertical al feto o recién nacido.

Calendario de vacunación, posología y vía de administración: La vacuna puede ser aplicada (Tabla 7.24):

- a) En el Calendario Vacunal Infantil a todos los niños mediante la aplicación de 3 dosis antes de cumplir los 15-18 meses de edad. La primera dosis puede aplicarse al nacimiento y antes de abandonar el Hospital Maternal, diferenciando entre la indicación en el recién nacido de madre seronegativa y la indicación en el recién nacido de madre HBsAg (+).

En los recién nacidos con peso >2.000 gramos de madre seronegativa se aplicará la segunda dosis de vacuna a los 1-2 meses de edad y la tercera dosis a los 6-7 meses de edad (esquemas: 0-2-6, 0-1-6, 0-1-7). En estos niños no es necesaria la determinación analítica postvacunal. En todo caso antes de los 15-18 meses de edad habrán recibido tres dosis, con intervalo de 4-8 semanas entre la primera y segunda dosis y con intervalo de al menos 4 meses entre la segunda y la tercera dosis. En niños prematuros se iniciará la vacunación cuando alcancen el peso de 2.000 gramos.

Para los recién nacidos de madres HBsAg (+) y cualquiera que sea su peso, la primera dosis de vacuna se aplicará antes del segundo día de vida, debiendo además administrarse 0,5 mL de IGHB antes de las primeras 8-12 horas; la

Tabla 7.24
Pautas de vacunación contra la hepatitis B

Nombre comercial (Laboratorio)	Edad de administración	Núm. Dosis/ Intervalo	Dosis refuerzo
ENGERIX B Pediátrico (SKF)	Recién nacidos (>2.000 gr) (0, 2, 6 meses de edad) Adolescencia (≤14 años)	3 dosis de 10 mcg en 0,5 mL (entre primera y segunda 4-8 semanas para R.N.) En adolescencia intervalos 0, 1, 6 meses	—
ENGERIX B Pediátrico (SKF)	Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg+ (0, 1, 6 meses) Administrar IGHB	3 dosis de 10 mcg en 0,5 mL (primera dosis el día de naci- miento; segunda, al mes y tercera al sexto mes) IGHB=0,5 mL	—
ENGERIX B (SKF)	Adolescencia (desde 15 años) y adultos	3 dosis de 20 mcg en 1 mL, intervalo 0, 1, 6 meses	—
RECOMBIVAX H-B Infantil (MSD)	Recién nacidos (>2.000 gr) (0, 2, 6 meses)	3 dosis de 5 mcg en 0,5 mL (entre primera y segunda 4-8 semanas)	—
RECOMBIVAX H-B Infantil (MSD)	Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg+ (0, 1, 6 meses) Administrar IGHB	3 dosis de 5 mcg en 0,5 mL (primera dosis el día de naci- miento; segunda, al mes y tercera al sexto mes) IGHB=0,5 mL	—
RECOMBIVAX H-B Infantil (MSD)	Adolescencia (≤19 años)	3 dosis de 5 mcg en 0,5 mL, intervalo 0, 1, 6 meses	—
RECOMBIVAX H-B (MSD)	Mayores de 20 años	3 dosis de 10 mcg en 1 mL, intervalo 0, 1, 6 meses	—

segunda dosis será al mes de vida y la tercera dosis a los seis meses (0, 1, 6). En estos casos si deben realizarse estudios serológicos postvacunación, confirmando la seroconversión con anti-HBs (+) y la negativización del HBsAg.

- b) La vacuna está indicada en Adolescentes (que no se hubiesen vacunado de forma completa previamente) entre los 10-13 años, con tres dosis de vacuna (esquema 0-1-6) sin tener que realizar marcadores serológicos pre ni postvacunales. El preparado vacunal contendrá la cantidad

de antígeno acorde con su edad y tipo de vacuna utilizada. Esta recomendación es de carácter universal de cohorte y dictada por el Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad.

Respecto a la necesidad o no de dosis de recuerdo, no hay criterios fijados al respecto en el momento actual, por lo que no se efectúa recomendación alguna. Se estima que en el 95-98% de las personas vacunadas que han seroconvertido, permanecen clonas de memoria inmunológica capaces de responder ante estímulos infecciosos específicos del VHB en forma de respuesta secundaria inmunológica. Sólo en las personas con un alto riesgo de exposición al VHB se recomiendan dosis adicionales de recuerdo a los 7-10 años de la primovacuna.

La administración de la vacuna se realiza por vía intramuscular en la región anterolateral del vasto externo en niños recién nacidos y lactantes. En niños mayores y adolescentes se administrará en deltoides. Nunca se debe administrar en la región glútea, debido a que se ha observado una menor inmunogenicidad en las personas que han sido vacunadas en esta zona anatómica. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse por vía intravenosa ni intradérmica. En el caso de niños hemofílicos y en trombopénicos, por el riesgo de hemorragia, se puede aplicar por vía subcutánea y muy lentamente. Para disolver sus componentes y sobre todo el fino depósito de color blanquecino del fondo del vial, debe agitarse enérgicamente antes de utilizar el preparado.

Las dosis y pauta de administración quedan especificadas según la edad y tipo de vacuna en la **Tabla 7.24**. En el caso de pacientes inmunocomprometidos, si se administra doble dosis de antígeno (según edad) se aplicarán en masas musculares diferentes y con esquema 0, 1, 2 y 6-12 meses.

Interacciones: No han sido descritas. Si se aplica el mismo día la vacuna contra la hepatitis B y la IGHB, deben administrarse en masas musculares distintas y con jeringas diferentes.

Otras vacunas contra la hepatitis B no disponibles en España

En algunos países asiáticos se utilizan vacunas contra la hepatitis B derivadas de plasma.

Vacunas combinadas

Pendientes de registro en el Ministerio de Sanidad se encuentran algunas que combinan la vacuna contra la hepatitis B y la DTP (DTP-VHB) y la vacuna contra el VHA (VHB-VHA). En fase de ensayos clínicos se encuentran vacunas combinadas del VHB con múltiples antígenos (DTP-VHB-VPI-Hib).

Actuación en casos especiales

Vacunación de contactos: En el entorno domiciliario de portadores del VHB deben ser estudiados serológicamente los niños convivientes para aplicar, en los que no tengan anti-HBs, la vacunación con esquema 0, 1, 6 meses y con la dosis correspondiente a sus edades. Debe realizarse control postvacunal de seroconversión y se ponderará la revacunación si es preciso.

Inmunoterapia pasiva: Se lleva a cabo con IGHB y está indicada en los casos de recién nacidos de madre HBsAg (+) a los que se debe administrar en las primeras 8-12 horas de vida. También debe aplicarse en niños que han tenido contacto con las mucosas o por vía parenteral con sangre o líquidos biológicos infectados. (Ver Capítulo 12: Inmunización pasiva).

Quimioprofilaxis: No disponible

Comentarios

Para un control efectivo de la infección debe simultánearse la «estrategia de vacunación universal de los recién nacidos» con la «vacunación universal de los adolescentes», independientemente de las recomendaciones dirigidas a grupos con prácticas de alto riesgo y de las aplicaciones en casos especiales de riesgo de contagio.

La captación para cobertura vacunal en los recién nacidos es superior a la de los adolescentes y sobre todo en los grandes municipios y para sus núcleos periféricos de marginación. Es más eficiente el Programa de Recién Nacidos que el de Adolescentes, constatándose en este último, inferior porcentaje de captación y una caída de niveles de cobertura en la segunda y tercera dosis respecto de la primera.

La duración de los anticuerpos protectores detectados, están en relación con el nivel pico alcanzado tras la primovacunación completa.

La administración de dosis de vacuna de preparados comerciales diferentes no plantea problemas en la respuesta inmunológica.

En las mujeres embarazadas HBsAg (+), por este sólo dato, no está indicada la cesárea, sino la atención inmediata postparto al recién nacido, con inmunoterapia mixta pasiva-activa.

Las vacunas recombinantes genéticas contra la hepatitis B pueden administrarse a quienes en determinadas circunstancias previas se les aplicó una vacuna derivada de plasma.

No aplicar la vacuna por vía intradérmica, pues se pierde capacidad de respuesta inmunitaria.

ANEXO 3

Instrucción de la Dirección Gerencia del SAS de 20 de diciembre 1994 , sobre aplicación de la Vacunación antiHepatitis B en Programas de Recién Nacidos.
Circular SC 390 / 94

SERVICIOS CENTRALES

Nota Interior: S.C. 390 /94, de 20 de Diciembre	N.I.: S.C. /94.
Asunto: VACUNACION ANTIHEPATITIS B	
De: DIRECCION GERENCIA DEL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD	
A: GERENCIA HOSPITAL DEL SAS (MALAGA)	
N/Ref.: IMC/RPH/pg	S/Ref.: Ref. Gral.

En desarrollo de la Orden de 11 de Mayo de 1.994 de la Consejería de Salud por la que se incluye la vacunación antihepatitis B en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Andalucía, y de acuerdo a las atribuciones que se le conceden al Servicio Andaluz de Salud para el desarrollo de dicha Orden, se ha acordado que a partir del día 1 de Enero de 1995 se iniciará la VACUNACION ANTIHEPATITIS B A TODOS LOS RECIEN NACIDOS de nuestra Comunidad Autónoma como estrategia complementaria a la puesta en marcha en escolares de 6º de E.G.B. en el presente curso escolar.

Para la correcta inmunización de los recién nacidos es necesaria la estrecha coordinación entre los dos niveles de atención, ya que la primera dosis vacunal debe ser administrada antes del alta hospitalaria del recién nacido y las dosis siguientes en los centros de atención primaria.

Al ser el hospital el responsable de la primera dosis vacunal en todos los recién nacidos es necesario incidir en las distintas pautas de inmunización para hijos de madres portadoras del Ag HBs y de madres no portadoras.

Para ello es imprescindible comprobar en el DOCUMENTO DE SALUD DE LA EMBARAZADA el estado serológico de la gestante, y en caso de no conocerse éste proceder a la determinación de Ag HBs en el propio hospital para derivar de sus resultados la actuación pertinente.

.../...

.../...

Como soporte informativo se utilizará el LIBRO DE REGISTRO DE VACUNACION ANTIHEPATITIS B, elemento imprescindible de coordinación entre los distintos niveles y de evaluación de la cobertura vacunal de la cohorte.

Dada la importancia en términos sanitarios de la vacunación, el Director Gerente del Hospital será el responsable de articular las medidas necesarias para que en cada centro se consiga el objetivo de cobertura vacunal de entrada al Programa del 100% de los recién nacidos de su área hospitalaria.

Se remiten las instrucciones para la correcta puesta en marcha del Programa, así como modelo del Libro de Registro hospitalario de vacunación antihepatitis B.

EL DIRECTOR-GERENTE

Fdo.: Ignacio Moreno Cayetano

INSTRUCCIONES PARA LA VACUNACIÓN SISTEMÁTICA ANTIHEPATITIS B A RECIÉN NACIDOS.

22 DIC. 1994

En desarrollo de la Orden de 11 de Mayo de 1994 de la Consejería de Salud, por la que se incluye la vacunación antihepatitis B en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Andalucía, se seguirán las siguientes instrucciones para proceder a la vacunación antihepatitis B de todos los recién nacidos andaluces:

1.- Se vacunará al 100% de los recién nacidos de Andalucía a partir del 1 de Enero de 1995.

2.- Estudio serológico de las gestantes:

Deberá realizarse a todas las gestantes en el último trimestre del embarazo el estudio serológico de Hepatitis B (incluyendo el antígeno de superficie del VHB -Ag HBs), consignándose los resultados en el DOCUMENTO DE SALUD DE LA EMBARAZADA (Orden de 7 de noviembre de 1.994 de la Consejería de Salud).

A las gestantes que no dispongan de esta información, el propio centro hospitalario les realizará la determinación analítica de AgHBs, garantizando los resultados serológicos en un tiempo máximo de 12 horas. Éstos serán anotados en el DOCUMENTO DE SALUD DE LA EMBARAZADA para informar al nivel primario y actuar de forma pertinente: vacunación del recién nacido según pauta que corresponda, estudio y tratamiento de la mujer, estudio e inmunización activa de convivientes, acciones de educación para la salud.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

3.- Estrategia de captación:

El hospital (tanto público como privado) será el responsable del inicio de la vacunación, comprobando previamente el estado serológico de la madre.

4.- Pautas de vacunación:

Existen distintas pautas vacunales para hijos de madre seropositiva y seronegativa:

* NACIDOS DE MADRES POSITIVAS:

Tratamiento con inmunoprofilaxis mixta pasivo-activa que se iniciará antes de las 12 horas postparto en el hospital, con IgHB 0,5 ml. más vacuna específica recombinante genética 10 microgramos.

El esquema vacunal será

0, 1 y 6 meses

* NACIDOS DE MADRES NEGATIVAS:

Siguiendo las recomendaciones de la Conferencia de Consenso Nacional sobre Estrategia Vacunal frente a Hepatitis B y de la Conferencia a nivel de Andalucía, la pauta vacunal para la Comunidad Andaluza será a los

0, 3 y 7 meses

con objeto de asegurar el máximo nivel de captación al hacer coincidir la segunda y tercera dosis con las correspondientes de Difteria, Tétanos, Tosferina y Poliomieltis.

La dosis 0 del esquema se aplicará en el hospital de nacimiento, antes del alta del recién nacido.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

5.- Administración de la vacuna:

La vacuna se administrará por vía intramuscular en la región anterolateral del muslo del recién nacido. Se evitará la aplicación en el glúteo, ya que disminuye la eficacia de la vacuna.

En el caso de los recién nacidos de madres portadoras, la inmunoglobulina específica y la vacuna serán aplicadas por vía intramuscular de forma independiente en masas musculares distintas.

Excepcionalmente se administrará por vía subcutánea en aquellos niños en los que existan riesgos de hemorragias, tales como los hemofílicos.

6.- La protección conferida con estas pautas vacunales para recién nacidos de madres negativas se estima entre un 96-99% siempre que se apliquen las tres dosis antes de los 18 meses de edad.

7.- Marcadores serológicos:

* Hijos de madres portadoras:

Es preciso el control clínico postvacunal de seroprotección Anti-HBs y confirmación de negativización de AgHBs a los 12 meses.

* Hijos de madres negativas:

No son necesarios los controles analíticos de seroprotección postvacunal.

* R.N. no vacunados en el nacimiento:

Para esta situación tampoco son necesarios controles serológicos postvacunales.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

8.- Reacciones adversas, farmacovigilancia:

La notificación de reacciones adversas se realizará a través de la tarjeta de notificación de sospecha de reacción adversa a un medicamento (tarjeta amarilla) a la **UNIDAD DE FARMACOVIGILANCIA** y por tratarse de una vacuna se cumplimentará además el **anexo 10** (protocolo de investigación de reacciones postvacunales graves) del sistema de registro del P.V.A.

9.- Captación activa:

Los lactantes **que no recibieron** una dosis vacunal al nacimiento, y si no existieran contraindicaciones, deberán recibir **antes de cumplir los 18 meses de edad, tres dosis de vacuna, las correspondientes a la pauta vacunal completa.**

10.- Estrategia de riesgo:

Se actuará bajo **criterios de estrategia de riesgo** desde el nivel hospitalario y desde el nivel de atención primaria en relación a la vacunación de niños de estratos sociales de más bajo nivel socioeconómico o que pertenezcan a comunidades que por razones culturales tienen menos accesibilidad y cierto rechazo a las vacunaciones.

11.- Es preciso impulsar acciones diversificadas de **educación para la salud** dirigidas a los futuros padres sobre los riesgos de la enfermedad y beneficios de la vacunación antes del nacimiento del hijo para conseguir no solo su aceptación sino su demanda.

El Programa de atención al embarazo y de educación maternal son los marcos más adecuados para ello.

La vacunación de los recién nacidos debería ir precedida del consentimiento informado de los padres.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

12.- Cualquiera que sea la estrategia adoptada para la vacunación, deberá garantizarse la coordinación entre el hospital y los centros de atención primaria.

El documento de salud de la embarazada y la hoja de registro hospitalario de vacunación antihepatitis B son los dos instrumentos fundamentales de coordinación entre niveles.

13.- El Servicio de Farmacia del hospital, que será el responsable de la gestión, custodia y correcta conservación de las vacunas, solicitará a la Delegación Provincial de la Consejería de Salud las dosis necesarias para la vacunación de los recién nacidos de su hospital.

14.- Mensualmente la Delegación Provincial comunicará a los Servicios Centrales del Servicio Andaluz de Salud las dosis de vacunas entregadas a cada uno de los hospitales de su provincia.

15.- Las vacunas precisas para la vacunación en los centros de atención primaria serán suministradas directamente por el Laboratorio a los Distritos Sanitarios con farmacéutico Coordinador del Área del Medicamento y por la Delegación Provincial a los demás Distritos.

16.- El control del consumo y disponibilidad de las vacunas antihepatitis B en Delegaciones Provinciales y Distritos Sanitarios se efectuará a través del sistema de registro para el Programa de Vacunaciones de Andalucía (P.V.A.). En los partes V2D y V3 se consignarán las dosis administradas así como los datos referentes a existencias de la misma forma en que se realiza para las demás vacunas sistemáticas.

En el apartado "dosis administradas" del parte V3, además de las dosis aplicadas en centros de atención primaria se incluirán de forma separada las correspondientes a los hospitales de la provincia.

17.- Sistema de registro:

- * **Historia clínica del R.N.:** el Pediatra-Neonatólogo tras el reconocimiento postparto especificará la prescripción de la vacuna en la historia clínica del neonato.

- * **Libro de registro hospitalario de vacunación antihepatitis B (Anexo I):** Es un libro de tres hojas autocalcables y numeradas. Se cumplimentará una hoja por R.N.:
 - El original (hoja blanca) quedará a disposición del hospital.
 - Una copia (hoja azul) se remitirá mensualmente a la Delegación Provincial de Salud.
 - La otra copia (hoja verde) se entregará a la madre para información y coordinación con el nivel de atención primaria.

- * **Carnet de vacunaciones:** Se registrarán las dosis correspondientes de vacuna antihepatitis B, incluida la administrada en el hospital.

- * **Ficha Vo:** Se registrarán las tres dosis correspondientes de vacuna antihepatitis B incluida la administrada en el hospital.

- * En el **Anexo II** se recoge el **modelo de evaluación de Atención Primaria** y en el **Anexo III** la **hoja de evaluación hospitalaria**.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

18.- Evaluación:

La evaluación de la cobertura alcanzada en la vacunación antihepatitis B a recién nacidos deberá remitirse según Anexo II y Anexo III por los **Distritos Sanitarios y los Hospitales** a los Servicios Centrales del S.A.S. **semestralmente** (1ª quincena de Julio y 1ª quincena de Enero) y a la correspondiente Delegación Provincial de Salud.

El **denominador** para obtener el **indicador de cobertura** será la cohorte de nacidos desde el 1 de Enero al 30 de Junio de 1.995 (primer semestre) y de 1 de Julio al 31 de Diciembre de 1995 (segundo semestre) y así en los años sucesivos.

El **indicador del hospital** será de cobertura intrahospitalaria de la 1ª dosis vacunal. El denominador será en este caso el total de niños nacidos en el hospital correspondiente, en las fechas que se especifican en el párrafo anterior.

Las **Delegaciones Provinciales de Salud** deberán remitir en las fechas antes mencionadas los indicadores de cobertura intrahospitalaria de las clínicas y hospitales privados de su ámbito de influencia.

19.- La estructura organizativa hospitalaria habilitará los recursos materiales y personales para que dentro de cada centro se consiga el objetivo de cobertura vacunal de entrada al programa del 100% de los recién nacidos a su alta hospitalaria. Las **Unidades de Medicina Preventiva Hospitalaria** pueden ser las más idóneas para desarrollar las actividades de coordinación con el resto de **Unidades Hospitalarias** y con los **Distritos de Atención Primaria**.

20.- Estas instrucciones complementan a las recogidas en la **Circular SC 7/92 de 23 de Junio**, sobre vacunación contra la hepatitis B en Andalucía y a las **Instrucciones para la vacunación sistemática antihepatitis B a adolescentes de Septiembre de 1.994**, a fin de aunar distintas estrategias que permitan disminuir la morbi-mortalidad producida por esta enfermedad en nuestra Comunidad Autónoma.

ANEXO 4

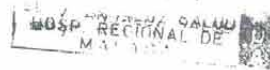
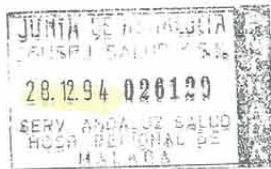
Comunicación del Jefe de Servicio de Salud de la Delegación Provincial Consejería de Salud en Málaga , de 27 de diciembre de 1994



JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD
DELEGACIÓN PROVINCIAL
MÁLAGA

SS/ACB/ige
N.º Ref.: 489/94



Sres. Directores-Gerentes de Hospitales

Asunto: Vacunación de antihepatitis B a recién nacidos.

En desarrollo de la Orden de 11 de Mayo de 1994, de la Consejería de Salud, por la que se incluye la vacunación antihepatitis-B en el calendario de vacunaciones sistemáticas de Andalucía y de acuerdo a las atribuciones que se le conceden al Servicio Andaluz de Salud para el desarrollo de dicha Orden, ha acordado que a partir del día 1 de Enero de 1995 se iniciará la VACUNACION ANTIHEPATITIS B A TODOS LOS RECIEN NACIDOS de nuestra Comunidad Autónoma, como estrategia complementaria a la puesta en marcha en escolares de 6º de E.G.B. en el presente Curso.

En reunión del 22 de los corrientes, en la Dirección-Gerencia del S.A.S., se presentó el borrador de las INSTRUCCIONES que se harán llegar a todos los Hospitales y Distritos.

Conviene resaltar los siguientes aspectos:

1. Se vacunará al 100 % de los recién nacidos a partir del 1 de Enero de 1995, suministrándose la dosis inicial en el Hospital de nacimiento, antes del alta del recién nacido.
2. Se realizará la determinación analítica de AgHBs a las gestantes que no dispongan de esta información, garantizando los resultados serológicos en un tiempo máximo de 12 horas.
3. A los nacidos de madres positivas se les tratará con inmunoprofilaxis mixta pasivo-activa que se iniciará antes de las 12 horas postparto en el hospital.
4. La vacunación de los recién nacidos debería ir precedida del consentimiento informado de los padres.
5. La Cartilla Infantil y el Documento de Salud de la Embarazada se constituyen en instrumentos fundamentales de coordinación entre niveles.



JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERIA DE SALUD
DELEGACION PROVINCIAL
MÁLAGA

4. Se introduce un sistema de registro específico en Hospitales que consiste en el LIBRO DE REGISTRO HOSPITALARIO DE VACUNACION ANTIHEPATITIS B. Este libro les será suministrado antes de final del presente año.

A corto plazo no está previsto la modificación del actual Programa Informático de Vacunaciones.

7. Se suministrará a los hospitales desde esta Delegación Provincial, y en relación a los recién nacidos estimados, el nº de dosis de vacunas necesarias.

Con objeto de que posean información lo mas pronto posible, adjunto se les remite la documentación que fue entregada en el encuentro mencionado, sin perjuicio de una reunión posterior que clarifique la operativización del programa.

Málaga, 27 de diciembre de 1.994

EL JEFE DEL SERVICIO DE SALUD

Fdo.: Antonio del Corral García

ANEXO 5

Acta Implantación Programa V.H.B. en Recién Nacidos en el Hospital Materno-Infantil de Málaga. 29 de diciembre de 1994



Servicio Andaluz de Salud
HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

44
JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud y Servicios Sociales

**ACTA IMPLANTACIÓN PROGRAMA V.H.B. EN RECIÉN NACIDOS
EN EL HOSPITAL MATERNO-INFANTIL DE MÁLAGA.**

Asistentes:

Dr. Francisco Taboada
Dirección Médica

Sr. Arturo García
Subdirección Económica

Dr. Francisco Calbo
Medicina Preventiva

Dr. Manuel García del Río
Pediatría. Neonatología

Dr. Francisco Sanchez Rubio
Laboratorio Análisis

Dr. Jose M. Bautista
Medicina Preventiva

ATS/DUE Toñi Vargas
Subdirección Enfermería

Siendo las 11,30 horas del día veintinueve
Diciembre de mil novecientos noventa y cuatro se
reúnen en el despacho de la Dirección Médica
los al margen reseñados para la puesta en marcha
del Programa de referencia en cumplimiento de lo
dictado por la Gerencia Regional del SAS con fecha
27 de Diciembre de 1.994 y nº registro de salida:
960.302.

ORDEN DEL DÍA:

Punto único:

**IMPLANTACIÓN EN HOSPITAL
MATERNO INFANTIL DE MÁLAGA
DEL PROGRAMA: VACUNACIÓN
ANTIHEPATITIS VIRUS B EN RECIÉN
NACIDOS.**

A.- Por la Dirección Médica se entrega fotocopia de los documentos que servirán
como base a la estrategia de implantación del Programa de Vacunación
antihepatitis B en Recién Nacidos, antes de su Alta Hospitalaria tras el
nacimiento por asistencia ticológica a su madre a partir de las **0 horas del día
UNO de Enero de 1995.**



Servicio Andaluz de Salud
HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud y Servicios Sociales

Documentación:

- 1.- BOJA nº 72 de 22-05-94
- 2.- BOJA nº 182 de 16-XI-94
- 3.- BOJA nº 194 de 2-XII-94
- 4.- Hoja Diario Médico de 2-XII-94
- 5.- Conferencia de Consenso: Recomendaciones sobre estrategias e inmunización para la prevención de la Hepatitis B. MEDICINA CLÍNICA nº 103 de 8-x-94.
- 6.- Hoja con número de dosis (3.100) a facilitar a Málaga con fecha 1-x-94.
- 7.- Folleto, cinco folios, de ¡ENTÉRATE Y VACÚNATE!, editado por el SAS.
- 8.- Folleto de cuatro páginas sobre distribución de Libros de Registro Hospitalario de Vacunación antihepatitis B a Recién Nacidos, de los que a Carlos Haya de Málaga corresponden 11 libros.
- 9.- Conferencia de Consenso de Marbella celebrada los días 17 y 18 de Noviembre de 1994.
- 10.- Instrucciones de la Gerencia Regional del SAS para aplicación a todo Recién Nacido desde UNO de Enero 1995 y que fue entregada en la planta cuarta de los Servicios Centrales del SAS al representante del Hospital Regional Carlos Haya el pasado día 22 de Diciembre de 1994.



Servicio Andaluz de Salud
HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

46
JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud y Servicios Sociales

B.- La Dirección Médica establece el que **QUEDE OPERATIVO** el Programa desde **las 0 horas del día UNO de Enero 1995**.

B.1.- Por Medicina Preventiva se informa de lo preparado hasta el día de la fecha de acuerdo con las Directrices Generales del SAS y con las específicas para nuestro Hospital, diseñados con la Gerencia del Centro.

B.2.- Se estructura con el Laboratorio de Análisis la forma de captar muestra analítica en todo caso de parturienta cuyo marcador AgHBs no viniera desde Atención Primaria.

Dirección de Enfermería toma nota de: Forma de extracción, envase contenedor, transporte, numeración volantes petición de muestra y circuito de entrega para su análisis.

La Unidad receptora de la analítica es Medicina Preventiva para coordinar con Neonatología.

B.3.- Neonatología informa de las necesidades de recogida de datos de la madre para en función de ello hacer:

a) Protocolo "**terapéutico**" al nacido de madre positiva.

b) Prescripción para protocolo "**preventivo vacunal**". Se comentan las no indicaciones.

Esta prescripción en cada caso quedará asentada sobre tampón con tres cuerpos en la Historia Clínica del Recién Nacido para que Medicina Preventiva aplique vacunación.

La vacuna viene suministrada por la Delegación Provincial obtenida por ingeniería genética. La dosis será de 10 mcg. inoculados en masa muscular anterolateral del muslo.



Servicio Andaluz de Salud
HOSPITAL REGIONAL DE MÁLAGA
HOSPITAL MATERNO INFANTIL

JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud y Servicios Sociales

C.- Dirección Médica estima que debe obtenerse la firma de consentimiento. Este se obtendrá al tiempo que se obtiene la muestra del talón. Para las madres se podría valer de la información previa al parto en la Unidad de Educación Maternal preparto.

D.- Dirección Médica da instrucción concreta de su puesta en marcha para conseguir los objetivos previstos y Medicina Preventiva, de acuerdo con Gerencia Hospitalaria, coordinará lo necesario para la gestión intrahospitalaria y posterior evacuación de la información, contenida en las Instrucciones del SA

Siendo las trece y treinta horas se levanta la sesión de la que damos fe.

En Málaga a veintinueve de Diciembre de mil novecientos noventa y cuatro.

Dirección Médica

Dr. Calvo Torrecillas
Medicina Preventiva

Sr. Arturo García
Subdirección Económica

Dr. M. García del Río
Pediatria. Neonatología

Dr Francisco Sanchez Rubio
Laboratorio

Dr. J.M. Baustista Navajas
Medicina Preventiva

ATS/DUE Toñi Vargas
Subdirección Enfermería



ANEXO 6

Orden de 22 de diciembre de 1995 de la Consejería de Salud (BOJA nº 168 de 30 de diciembre de 1995)

AND 1-22: TORREMOLINDS

Límites: Líneas que unen las coordenadas 48-49 y 50-51, línea de costa e isobata de 40 metros.
 50: 4° 24' 83c W 36° 42' 53c N
 51: 4° 23' 48c W 36° 41' 46c N

Especies: *Donax* spp., *Venus gallina*, *Callista chione*, *Acanthocardia tuberculata*, *Venerupis rhomboides*, *Pecten maximus*, *Venus verrucosa*, *Phyllonotus trunculus* y *Bolinus brandaris*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-23: RINCÓN DE LA VICTORIA

Límites: Líneas que unen las coordenadas 52-53 y 54-55, línea de costa e isobata de 40 metros.
 52: 4° 20' 72c W 36° 42' 98c N
 53: 4° 20' 72c W 36° 42' 10c N
 54: 4° 06' 20c W 36° 43' 50c N
 55: 4° 06' 20c W 36° 42' 90c N

Especies: *Donax* spp., *Venus gallina*, *Callista chione*, *Acanthocardia tuberculata*, *Venerupis rhomboides*, *Pecten maximus*, *Venus verrucosa*, *Phyllonotus trunculus* y *Bolinus brandaris*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-24: TORROX-NEJZA

Límites: Líneas que unen las coordenadas 56-57 y 58-59, línea de costa e isobata de 40 metros.
 56: 4° 04' 20c W 36° 44' 85c N
 57: 4° 04' 20c W 36° 43' 68c N
 58: 3° 47' 00c W 36° 44' 50c N
 59: 3° 47' 00c W 36° 44' 11c N

Especies: *Donax* spp., *Venus gallina*, *Callista chione*, *Acanthocardia tuberculata*, *Venerupis rhomboides*, *Pecten maximus*, *Venus verrucosa*, *Phyllonotus trunculus* y *Bolinus brandaris*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-25: PLAYA DE LA JUANA

Límites: Líneas que unen las coordenadas 60-61 y 62-63, línea de costa e isobata de 10 metros.
 60: 3° 08' 53c W 36° 44' 80c N
 61: 3° 08' 53c W 36° 44' 02c N
 62: 3° 06' 08c W 36° 45' 07c N
 63: 3° 06' 08c W 36° 44' 88c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-26: ALMERIMAR

Límites: Líneas que unen las coordenadas 64-65 y 66-67, línea de costa e isobata de 10 metros.
 64: 2° 51' 38c W 36° 41' 92c N
 65: 2° 51' 38c W 36° 41' 65c N
 66: 2° 37' 05c W 36° 43' 70c N
 67: 2° 36' 41c W 36° 43' 70c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-27: PUNTA DEL RIO

Límites: Líneas que unen las coordenadas 68-69 y 70-71, línea de costa e isobata de 10 metros.
 68: 2° 20' 50c W 36° 49' 35c N
 69: 2° 20' 50c W 36° 49' 13c N
 70: 2° 18' 58c W 36° 49' 83c N
 71: 2° 18' 58c W 36° 49' 43c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-28: CABO DE GATA

Límites: Líneas que unen las coordenadas 72-73 y 74-75, línea de costa e isobata de 10 metros.
 72: 2° 17' 63c W 36° 49' 42c N
 73: 2° 17' 63c W 36° 49' 00c N
 74: 2° 09' 35c W 36° 45' 88c N
 75: 2° 09' 35c W 36° 45' 80c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-29: LOS ESCOBILLOS, LAS NEGRAS Y AGUA AMARGA

Límites: Consiste de tres franjas litorales delimitadas por la línea de costa y las líneas que unen las coordenadas 76-77, 78-79 y 80-81 siguiendo la isobata de 10 metros.

76: 2° 03' 40c W 36° 47' 00c N
 77: 2° 02' 45c W 36° 48' 20c N

78: 1° 59' 85c W 36° 51' 48c N
 79: 1° 58' 30c W 36° 54' 00c N
 80: 1° 57' 11c W 36° 55' 30c N
 81: 1° 53' 69c W 36° 57' 00c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-30: CARBONERAS-GARRUCHA

Límites: Punta de los Muertos (coordenada 81), línea que une las coordenadas 82-83, línea de costa e isobata de 10 metros.

82: 1° 39' 15c W 37° 21' 32c N
 83: 1° 38' 00c W 37° 20' 50c N

Especies: *Donax trunculus* y *Venus gallina*.

Clasificación: Tipo A

AND 1-31: MOTRIL

Límites: Líneas que unen las coordenadas 55-59 y 50-51, línea de costa y las isobatas de 40 metros, desde el límite de la zona AND 1-24 hasta Cabo Sacralí, y de 11 metros, desde Cabo Sacralí hasta el límite con la zona AND 1-25.

Especies: *Donax* spp., *Venus gallina*, *Callista chione*, *Venerupis rhomboides*, *Venerupis pullastra*, *Pecten maximus*, *Venus verrucosa* y *Mytilus galloprovincialis*.

Clasificación: Tipo A

CLAVE DE ESPECIES

NOMBRE COMÚN	NOMBRE CIENTÍFICO
Almeja babosa, Madrealmeja ..	<i>Venerupis pullastra</i>
Almeja chocha	<i>Venerupis rhomboides</i>
Almeja fina	<i>Ruditapes decussatus</i>
Almeja japonesa	<i>Ruditapes philippinarum</i>
Almeja tonta	<i>Glycimeris gaditanus</i>
Berbercho	<i>Cerastoderma edule</i>
Bolo, Almejón	<i>Venus verrucosa</i>
Busano	<i>Phyllonotus trunculus</i>
Cañalla	<i>Bolinus brandaris</i>
Chirra	<i>Venus gallina</i>
Clica	<i>Spisula solida</i>
Concha fina	<i>Callista chione</i>
Coquina	<i>Donax</i> spp.
Coquina de fango	<i>Scrobicularia plana</i>
Corruco	<i>Acanthocardia tuberculata</i>
Lengueirón, Navaja	<i>Ensis</i> spp., <i>Solen</i> spp.
Medallón	<i>Dosinia</i> spp.
Mejillón	<i>Mytilus galloprovincialis</i>
Ostión	<i>Crassostrea angulata</i>
Ostra del Pacífico	<i>Crassostrea gigas</i>
Ostra plana	<i>Ostrea edulis</i>
Pinulo	<i>Venerupis aureus</i>
Vieira	<i>Pecten maximus</i>

CONSEJERIA DE SALUD

ORDEN de 22 de diciembre de 1995, por la que se adapta el calendario de vacunaciones infantiles de Andalucía al calendario-marco del Consejo Interterritorial de Salud.

En nuestra Comunidad Autónoma, desde la publicación de la Orden de 14 de mayo de 1984, de puesta en marcha del programa de vacunaciones para Andalucía, se ha evolucionado positivamente llegando a superar los niveles de cobertura propuestos por la Organización Mundial de la Salud. En la actualidad no se registran casos de difteria, poliomielitis, tétanos neonatal o rubeola congénita, mientras que otras enfermedades también incluidas en el calendario vacunal, como sarampión, parafiditis o



tosferina, han experimentado un importante descenso en su incidencia, a la vez que se han incorporado nuevas vacunas como la anti-hepatitis B.

El grado de conocimientos científicos alcanzado en el momento actual, permite ir mejorando las estrategias y ampliando el número de las enfermedades susceptibles de vacunación. En estos años, la evolución que ha sufrido el campo de la infectología en general y el de las enfermedades susceptibles de vacunación en particular, ha sido muy importante y ha contribuido a introducir cambios progresivos en las pautas y políticas de inmunización para nuestro entorno.

Ante la importancia de los programas de vacunación en relación con la salud pública, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, ha consensuado un único calendario-marco vacunal recomendado para todo el territorio español.

La definición para Andalucía de este calendario-marco, en línea con los objetivos marcados por el Plan Andaluz de Salud, unido a las diversas modificaciones parciales introducidas en los últimos años en el calendario de vacunaciones sistemáticas del programa de vacunaciones para Andalucía, hacen necesaria una norma que determine el nuevo calendario de vacunaciones sistemáticas para nuestra Comunidad Autónoma.

En su virtud, en uso de las atribuciones que me están conferidas, consultada la Comisión Asesora sobre vacunaciones y las enfermedades susceptibles de vacunación y a propuesta de la Dirección General de Salud Pública:

DISPONGO

Artículo 1. El Calendario de Vacunaciones Sistemáticas del Programa de Vacunaciones de Andalucía, dirigido a todos los niños y niñas andaluces de 0 a 14 años, incluirá las siguientes vacunas:

- Hepatitis B (VHB).
- Difteria (D).
- Tétanos (T).
- Tosferina (P = pertussis).
- Polio (Po).
- Triple vírica (TV):
 - Sarampión (Sa).
 - Rubéola (Ru).
 - Parotiditis (Pa).

Artículo 2. La distribución de las dosis vacunales antes de los dos años, según la edad, será la siguiente:

- Recién nacido: La primera dosis de HB, que se administrará antes del alta hospitalaria.
- 2 meses de edad: La segunda dosis de HB y la primera dosis de DTP y Po.
- 4 meses de edad: La segunda dosis de DTP y Po.
- 6 meses de edad: La tercera dosis de HB, DTP y Po.
- 15 meses de edad: La cuarta dosis de DTP y Po y la TV.

En el caso de los hijos de madres portadoras de HB:

- La primera dosis de vacunas antihepatitis B se acompañará de una dosis de inmunoglobulina específica que se aplicará en las primeras doce horas tras el nacimiento.
- La segunda dosis de dicha vacuna se administrará al mes de la primera dosis y la tercera a los seis meses de la primera (pauta 0 - 1 - 6).

Los niños con riesgo especial, recibirán a los 9 meses de edad una dosis de sarampión y a los quince meses la Triple Vírica.

Artículo 3. La distribución de las dosis vacunales en la edad escolar, según el curso será:

- 1.º de Educación Primaria (E.P.): 1 dosis de recuerdo de DT y Po. Como edad de referencia se establecen los 6 años y se administrará antes de los 7 años de edad.
- 5.º de E.P.: 1 dosis de recuerdo de TV. Como edad de referencia se establecen los 11 años.
- 6.º de E.P.: Vacunación completa de HB: Se administrarán 3 dosis, la 2.ª y la 3.ª al mes y a los 6 meses, respectivamente, de la 1.ª. Como edad de referencia se establecen los 12 años.
- 2.º de Educación Secundaria Obligatoria (E.S.O.): 1 dosis de recuerdo de Tétanos y Difteria, tipo adultos (Td). Como edad de referencia se establecen los 14 años. Cada diez años, o por indicación médica, se administrará una dosis de recuerdo.

DISPOSICION DEROGATORIA

A la entrada en vigor de esta Orden, quedan derogadas todas aquellas disposiciones, de igual o inferior rango, que se opongan a la misma, y en particular la resolución de 7 de mayo de 1990, del Servicio Andaluz de Salud y la Orden de la Consejería de Salud, de 11 de mayo de 1994.

DISPOSICION FINAL PRIMERA

Se faculta al Director Gerente del Servicio Andaluz de Salud, para dictar cuantas disposiciones sean necesarias en aplicación y desarrollo de la presente Orden.

DISPOSICION FINAL SEGUNDA

La presente Orden entrará en vigor a partir del 1 de enero de 1996, excepto la dosis de recuerdo de Td correspondiente a 2.º de ESO (14 años), que se aplicará a partir de la cohorte correspondiente al curso escolar 1996-97.

Sevilla, 22 de diciembre de 1995

JOSE LUIS GARCÍA DE ARBOLEYA TORNERO
Consejero de Salud

RESOLUCION de 11 de diciembre de 1995, de la Dirección General de Salud Pública, por la que se publica la concesión de ayudas a entidades, para la realización de programas y apoyo socio-sanitario a personas afectadas por VIH/SIDA en la Comunidad Autónoma Andaluza.

Por Orden de la Consejería de Salud de 19 de mayo de 1994 (BOJA núm. 81, de 3 de junio), se reguló el procedimiento de concesión de ayudas, a entidades de cualquier titularidad sin ánimo de lucro, para la realización de programas de prevención de la infección por VIH/SIDA en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

De conformidad con lo previsto en el artículo 3.1 de la referida Orden, fueron convocadas las citadas ayudas, por Resolución de la Dirección General de Salud Pública, de 21 de julio de 1995, para el ejercicio presupuestario de 1995.

En su virtud, en uso de las facultades que me han sido delegadas por la Orden de 12 de enero de 1994, y en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 21 de la Ley 9/1993, de 30 de diciembre, del Presupuesto de la Comunidad Autónoma de Andalucía para 1994, prorrogado por Decreto 472/1994, de 27 de diciembre,

ANEXO 7

Resolución de 24 de julio de 2013. Dirección General Salud Pública , del Ministerio de Sanidad , SS. e Igualdad (BOE del 6 agosto de 2013). Publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del SNS , sobre el Calendario Común de Vacunación Infantil en España

III. OTRAS DISPOSICIONES**MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD**

8700 *Resolución de 24 de julio de 2013, de la Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, por la que se publica el Acuerdo del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud sobre el calendario común de vacunación infantil.*

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el Pleno del día 29 de febrero de 2012 acordó la pauta de vacunación del calendario común frente a la Difteria, Tétanos y Tos ferina, al virus de la Hepatitis B, al *Haemophilus influenzae b*, a la poliomielitis y al sarampión, rubéola y parotiditis.

Posteriormente, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en el Pleno del día 21 de marzo de 2013, completó el Acuerdo de calendario común de vacunación infantil de Sistema Nacional de Salud, informando favorablemente las pautas de vacunación frente a la tos ferina, la varicela, el meningococo C y el virus del papiloma humano.

Para general conocimiento, esta Dirección General ha resuelto disponer la publicación en el «Boletín Oficial del Estado» del citado acuerdo como anexo a la presente resolución.

Madrid, 24 de julio de 2013.—La Directora General de Salud Pública, Calidad e Innovación, M.^ª Mercedes Vinuesa Sebastián.

ANEXO**Acuerdo del CISNS sobre calendario común de vacunación infantil**

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, a propuesta de la Comisión de Salud Pública, acuerda el calendario común de vacunación infantil con todas las comunidades autónomas con el objetivo de hacer efectivas las vacunaciones comunes a las mismas edades. El calendario ha sido tratado en dos sesiones. En la primera sesión celebrada en el Pleno del 29 de febrero del 2012, se acordó la siguiente modificación del calendario:

- Primer año de vida: Vacunación Hepatitis B (HB) a los 0, 2 y 6 meses.
- Segundo año de vida: DTPa-VPI-Hib, 4.^ª dosis de refuerzo a los 18 meses. Triple Vírica (SRP), 1.^ª dosis a los 12 meses.
- Edad de 3 a 6 años: dTpa 5.^ª dosis de refuerzo a los 6 años. Triple Vírica (SRP) 2.^ª dosis en la edad de 3-4 años.
- Edad de 10 a 16 años: Td, 6.^ª dosis de refuerzo a los 14 años.

En la segunda sesión del Pleno del CISNS, celebrada el 21 de marzo de 2013 se informó favorablemente el Acuerdo del calendario común con la siguiente modificación de la pauta de vacunación:

- Vacunas de la tos ferina: Se seguirá administrando con la pauta actual. Es decir, a los dos, cuatro y seis meses de edad, con dosis de recuerdo a los 18 meses y a los seis años.
- Vacuna de la varicela: Se mantiene la recomendación del CISNS, de 2 de marzo de 2005, la vacuna está indicada en grupos de riesgo o en adolescentes sin antecedentes de vacunación o enfermedad. Se fija la edad de vacunación en 12 años para la población general, con dos dosis.

– Vacuna frente al meningococo C. Se establecen nuevas pautas:

- A partir del 1 de enero de 2014, todos los niños nacidos en el año recibirán una dosis a los 2 meses, una segunda a los 12 meses y una tercera a los 12 años.
- A partir del 1 de enero de 2014, se eliminará la dosis correspondiente a los 4-6 meses, de modo que las siguientes dosis serán a los 12 meses y a los 12 años de edad.
- A partir del 1 de enero de 2014 todos los niños recibirán una dosis a medida que vayan cumpliendo los 12 años, independientemente de las dosis previamente recibidas y siempre que no hayan recibido ninguna con 10 o más años.

– Vacuna del Virus del Papiloma Humano: Se fija la edad de vacunación en chicas a los 14 años.

El calendario común de vacunación infantil queda establecido de este modo, como norma general, siempre con la consideración de las excepciones que por motivos epidemiológicos se produzcan.

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD
 Calendario común de vacunación infantil
 Acordado en el Pleno del Consejo Interterritorial el 21 de marzo de 2013

Vacunas	Edad															
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años	15 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3		VPI4										
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3		DTPa4			dTpa						Td	
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3		Hib4										
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2								
Hepatitis B ^(a)	HB1 ^(a)	HB2 ^(a)		HB3 ^(a)												
Meningitis Meningocócica C		MenC1			MenC2							MenC3				
Variola ^(b)													VVZ ^(b)			
Virus del Papiloma Humano ^(c)															VPH ^(c)	

^(a) En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses

^(b) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

^(c) Vacunar a las niñas de 14 años de edad. Pauta con 3 dosis.

ANEXO 8

En 1 de enero de 2014 , el Calendario de Vacunaciones 2014 (así como el último para 2015), de la Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud de la Consejería de Igualdad , Salud y Políticas Sociales de la Junta de Andalucía , (publicado luego con fecha 03-febrero-2014) , comienza a estar vigente a partir de ésta (01-enero-2014) , al aplicar el Calendario Común de Vacunación Infantil del Ministerio de Sanidad



CALENDARIO DE VACUNACIONES 2014

El calendario comienza a estar vigente a partir del 1 de enero de 2014

MODIFICACIONES EN EL CALENDARIO DE VACUNACIONES

Para adaptar el calendario de vacunaciones de Andalucía a las nuevas recomendaciones acordadas en la Comisión de Salud Pública (27 de noviembre de 2013), que actualiza el calendario común de vacunación infantil publicado en BOE núm.187 (martes 6 de agosto de 2013) se establecen las siguientes modificaciones:

-La 4ª dosis de refuerzo de DTPa-VPI-Hib (Vacunas frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular - Vacuna frente a poliovirus- Vacuna frente a *Haemophilus Influenzae* tipo b) que se administra a los 15 meses pasa a administrarse a los 18 meses.

- Comenzarán con esta pauta de vacunación los niños/as nacidos a partir de 1 de Enero de 2013.
- Los niños y niñas nacidos con anterioridad al 1 de enero de 2013 mantendrán la pauta vigente en el momento de su nacimiento (4ª dosis de refuerzo a los 15 meses).

-Cambio de pauta en la vacuna frente a meningococo C


-A partir del 1 de enero de 2014, todos los niños/as nacidos en el año recibirán una primera dosis a los **4 meses**, una segunda dosis a los **12 meses** y una tercera dosis a los **12 años**.

-Los niños/as nacidos en el año 2013, que no tengan administrada la dosis de los 2 meses, recibirán la primera dosis a los 4 meses, una segunda dosis a los 12 meses y una tercera dosis a los 12 años.

-Los niños/as nacidos en el año 2013, que tengan administrada la primera dosis de los 2 meses, recibirán una segunda dosis a los 4 meses, una tercera dosis a los 12 meses y una cuarta dosis a los 12 años.

-Los niños/niñas nacidos en el año 2013, que tengan administrada una primera dosis a los 2 meses y una segunda a los 4 meses, recibirán una tercera a los 12 meses y una cuarta dosis a los 12 años.

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Avda. de la Constitución, 18. 41021 Sevilla
Tel: 955018000. Fax: 955018022

<small>Código Seguro de verificación: Xx01sv0tu1BT+Vee8Juo/q==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/ Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.</small>			
FIRMADO POR	JOSE MANUEL GALIANA AUCHEL	FECHA	03/02/2014
ID FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	PÁGINA	1/5
 <small>Xx01sv0tu1BT+Vee8Juo/q==</small>			





-En el año 2012 en Andalucía, se recomendó la administración de una dosis de la vacuna frente al meningococo del serogrupo C, a los niños y niñas nacidos durante los años 2000; 2001; 2002; 2003; y 2004 que no hubieran recibido alguna dosis después de cumplir el primer año de vida. Por este motivo, a los niños/as que cumplen 12 años de edad en 2014, no se les tendría que administrar esta dosis, salvo que no la hubiesen recibido con anterioridad.

-La vacunación frente a varicela a los 12 años. Dos dosis con intervalo mínimo de un mes. La vacuna está indicada en los grupos de riesgo (recomendación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, de 2 de marzo de 2005) y en niños/as de 12 años que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunados con anterioridad.

- No se ha producido modificación ni en la edad de administración, ni en las indicaciones sólo en el número de dosis, pasando de una dosis en el calendario de vacunaciones de 2013, a dos dosis en el calendario de vacunaciones de 2014.

Algunas aplicaciones prácticas. Puntos a recordar:

Las nuevas pautas de vacunación se aplicaran a partir del 1 de enero de 2014, a partir de esa fecha:

Los niños/as nacidos en 2012 que vayan cumpliendo 15 meses recibirán una dosis de vacuna meningocócica C junto con la cuarta dosis de DTPa-VPI-Hib.

Los niños/as nacidos a partir del 1 de Enero de 2013 recibirán la cuarta dosis de DTPa-VPI-Hib a los 18 meses.


Los niños/as nacidos en 2013 que cumplan dos meses de edad en 2014 recibirán la primera dosis de vacuna meningocócica C a los 4 meses de edad.

Los niños/as nacidos en 2013 que vayan cumpliendo 12 meses recibirán a esta edad, una dosis de triple vírica y una dosis de vacuna meningocócica C.

Los niños/as que vayan cumpliendo 12 años en 2014 que refieran no haber pasado varicela ni haber sido vacunados con anterioridad, recibirán dos dosis de vacuna de varicela con intervalo mínimo de un mes.

Fdo.
Subdirección de Gestión y Evaluación
de Resultados en Salud

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Avda. de la Constitución, 35. 41001 Sevilla
Tel: 9550118503. Fax: 9550118525

Código Seguro de verificación: Xx01av0tu1BT+Vee8Juo/q==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: https://ws01.juntadeandalucia.es/verifirma/			
Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
FIRMADO POR	JOSE MANUEL GALIANA AUCHEL	FECHA	03/02/2014
ID. FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	PÁGINA	2/5
 Xx01av0tu1BT+Vee8Juo/q==			





CALENDARIO DE VACUNACIONES 2014

VACUNAS	ANDALUCÍA CALENDARIO DE VACUNACIONES 2014									
	EDAD									
	Recién Nacido	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	18 meses	3 años	6 años	12 años	14 años
Hepatitis B	HB1(a)	HB2		HB3						
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3		VPI4				
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTPa1	DTPa2	DTPa3		DTPa4		dTpa5		Td
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3		Hib4				
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1		TV2			
Meningitis Meningocócica C			Men C1		Men C2				Men C3	
Varicela								VVZ(b)		
Virus del Papiloma Humano										VPH (c)

- a En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.
b Pauta con dos dosis. Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad.
c Vacunar solo a niñas. Pauta con tres dosis.

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Avenida de la Constitución, 18. 41001 Sevilla
Tel. 955018000. Fax 955018025

Código Seguro de verificación: Xx01av0tu1B7+Vee8Juo/g==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/>
Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.

FIRMADO POR	JOSE MANUEL GALIANA AUCEL	FECHA	03/02/2014
ID FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	PÁGINA	3/5



Xx01av0tu1B7+Vee8Juo/g==



Leyendas DTPa (Difteria-Tétanos-Pertussis acelular); Hib (Haemophilus influenzae b); VPI (Poliomielitis inactivada); HB (Hepatitis B). Men C (Meningocócica C); TV (Triple vírica: Sarampión-Rubéola-Parotiditis); dTpa (Difteria-Tétanos-Pertussis de baja carga antigénica); Td (Tétanos-difteria tipo adulto); VPH (Virus del Papiloma Humano).

Vacunas

Notas

- (1) Hib: Según la edad de inicio de vacunación varía el número de dosis: menor de 12 meses (4 dosis), de 12-14 meses (2 dosis), mayores de 15 meses (1 dosis).
- (2) TV: La primera dosis de TV a partir de los 12 meses de vida. La segunda dosis de TV se puede administrar a las 4 semanas de la primera o esperar a los tres años de vida y continuar calendario.
- (3) Men C: Para menores de 12 meses: una dosis a partir de los 4 meses de vida, una segunda dosis a los 12 meses y una tercera dosis a los 12 años; el intervalo entre la primera y segunda dosis será de al menos dos meses. Para mayores de 1 año: una dosis y se continua con calendario.
- (4) DTPa/dTpa: A partir de los 4 años se puede sustituir la DTPa por dTpa de baja carga antigénica, siempre que no se pueda utilizar la vacuna combinada DTPa-VPI-Hib o DTPa-VPI-Hib-HB por no ser necesario vacunar frente a algunos de esos antígenos. Se puede utilizar dTpa como dosis de refuerzo, no para primovacunación.
- (5) Varicela: 12 años. Dos dosis con intervalo mínimo de un mes. Niños/as de 12 años que refieran no haber pasado la enfermedad, ni haber sido vacunados con anterioridad.
- (6) VPH: 14-16 años (solo niñas). Tras la administración de la primera dosis, se completará la vacunación con las dosis restantes, aún cuando se haya sobrepasado el intervalo entre dosis.

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud
Avenida de la Constitución, 18. 41001 Sevilla
Tel. 955018000. Fax 955018025

Código Seguro de verificación: Xx01av0tu1B7+Vee8Juo/g==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/>
Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.

FIRMADO POR	JOSE MANUEL GALIANA AUCEL	FECHA	03/02/2014
ID FIRMA	ws051.juntadeandalucia.es	PÁGINA	5/5



Xx01av0tu1B7+Vee8Juo/g==





PAUTAS ACELERADAS DEL CALENDARIO DE VACUNACIONES DE ANDALUCÍA 2014

EDAD	Intervalo mínimo entre dosis. Meses contados a partir de la primera visita			
	Primera visita	1 mes- 2 meses	6 meses	12 meses
<24 meses	DTPa Hib (1) ¹ VPI HB TV (2)	DTPa Hib VPI HB	DTPa Hib VPI HB	DTPa Hib VPI HB (continuar con calendario de vacunaciones)
	Men C (3)			
24 meses a 6 años	DTPa (4) Hib VPI HB TV (2)	DTPa VPI HB	DTPa VPI HB	DTPa VPI HB (continuar con calendario de vacunaciones)
	Men C (3)			
7 a 16 años	Td VPI HB Men C TV	Td VPI HB TV	Td VPI HB	Td VPI HB (continuar con calendario de vacunaciones)
	Varicela (5) VPH (6) (solo niñas)			

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Recrutados en Salud

Avenida Constitución, 14. 41011 Sevilla
Tel: 955010000 Fax: 955018000

Código Seguro de verificación: XX0187012413RT+V9e8B0zG/97==. Permite la verificación de la integridad de una copia de este documento electrónico en la dirección: <https://ws001.juntadeandalucia.es/verifirma/>

Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.

JOSE MANUEL GALIANA ALICHE

Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.

XX0187012413RT+V9e8B0zG/97==



XX0187012413RT+V9e8B0zG/97==

FECHA
PAGINA

03/02/2014
4/5

calendario 2015

de vacunaciones

{Andalucía}



recién nacido
Hepatitis B

recuerda pedir cita en tu centro de salud

2 meses

Hib,
Poliomielitis,
Difteria,
Tétanos,
Tos Ferina,
Hepatitis B

4 meses

Hib,
Poliomielitis,
Difteria,
Tétanos,
Tos Ferina,
Meningococo C

6 meses

Hib,
Poliomielitis,
Difteria,
Tétanos,
Tos Ferina,
Hepatitis B

12 meses

Triple Vírica
(paperas, sarampión,
rubeola)
Meningococo C



18 meses

Hib,
Poliomielitis,
Difteria,
Tétanos,
Tos Ferina,

3 años

Triple Vírica
(paperas,
sarampión,
rubeola)

6 años

(1ª PRIMARIA)
difteria,
Tétanos,
tos ferina

12 años (6ª PRIMARIA)

Varicela

Para escolares que no están vacunados de varicela o que no la hayan padecido (2 dosis)

Meningococo C

14 años (2ª ESO)

Difteria,
Tétanos,
Papiloma Humano

[sólo niñas]

+ información:

902 505 060

www.juntadeandalucia.es/salud/vacunas



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICA SOCIAL

ANEXO 9

Conferencia de Consenso de Vacunación Sistemática Antihepatitis B a Recién Nacidos. Marbella (Málaga) , 17 y 18 de noviembre de 1994



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

56

CONFERENCIA CONSENSO DE VACUNACION SISTEMATICA ANTIHEPATITIS B A RECIEN NACIDOS

Marbella, 17 y 18 Noviembre 1994

FORMULACION DE RECOMENDACIONES

PRIMERA.

Deberá proseguirse el estudio serológico de A_gHBs en todas las gestantes durante el último trimestre del embarazo, anotándose los resultados en la CARTILLA DE LA EMBARAZADA para lo que se adecuará la misma con la inclusión de este apartado.

La actual cobertura de este screening es baja en nuestra Comunidad, debiendo estudiarse este aspecto del control de la infección en nuestro medio, dado lo imprescindible que se considera esta información, para evitar las consecuencias de la transmisión vertical MATERNO-FETAL en la vida del R.N., en su salud personal y en la transmisión de origen desconocida.

Al mismo tiempo esta información, no solo permitirá el tratamiento eficiente del R.N. de madre portadora, con inmunoprofilaxis pasivo-activa específica, iniciada antes de las 12 horas postnacimiento, sino que también permitirá objetivar la impregnación de la infección VHB en su entorno domiciliario y comunitario, para acciones de educación para la salud e inmunización activa, en convivientes de portadores.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

De ser asistida al **PARTO EN EL MEDIO HOSPITALARIO** una gestante sin esta información analítica, en el propio centro asistencial se practicará la determinación analítica de AgHBs, anotándose en la Cartilla de la Embarazada, para derivar de sus resultados la actuación pertinente. La estructura organizativa intrahospitalaria, deberá proveer los recursos materiales y personales necesarios para conseguir el objetivo de identificación de portadores y su cobertura de acción.

El tratamiento con Inmunoprofilaxis mixta pasivo-activa, se iniciará antes de las 12 horas postparto en el **RECIEEN NACIDO DE MADRE AgHBs POSITIVA**, con IGHB 0,5 ml más vacuna específica recombinante genética 10 microgramos intramuscular en región antero-lateral del músculo de R.N. (la aplicación lo será en masas musculares-distantes).

El esquema vacunal será 0, 1, 6 meses, con control clínico y postvacunal de Sero-protección Anti-HBs y confirmación de negativización de AgHBs al mes 12. La aplicación de la inmunoglobulina específica, así como de la primera dosis vacunal, lo será en el propio hospital. Su seguimiento hasta la negativización se estructurará de forma coordinada entre los niveles asistenciales que se definan en cada caso, para ello podrían utilizarse programas ya establecidos en la Atención Primaria (Metabolopatías, visita puerperal o control del niño sano).

SEGUNDA:

Estando de acuerdo con la "Conferencia de Consenso Nacional sobre Estrategia Vacunal frente a la Hepatitis B (Madrid 1993)", esta Conferencia a nivel de Andalucía, estima que el **ESQUEMA VACUNAL** más idóneo en nuestro medio sería para

NACIDOS DE MADRE NEGATIVA:

0°, 2° y 6° MESES



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

Atendiendo a la posibilidad de incorporación inmediata de la vacunación VHB en la Comunidad Andaluza y pretendiendo que una modificación tan notable en el Calendario de Vacunación actual, lo sea en un futuro a corto plazo y consensuada con las opiniones de la Sociedad Española de Pediatría, se estima factible la incorporación de la vacuna VHB con la menor modificación, en el actual calendario quedando el Esquema Vacunal para las cohortes nacidas desde el 1/1/1995:

0º, 3º y 7º MESES

sin efectuar controles analíticos de seroprotección postvacunal, ya que el porcentaje de eficacia vacunal, se estima para este grupo de edad, entre 96-99%, siempre que se aplique las tres dosis, antes de los 18 meses de edad.

La dosis 0º del Esquema, requiere aplicarse antes del alta de R.N. en su Hospital de nacimiento, asentando la información de actuación vacunal, tanto en su Historia clínica como en la Cartilla de Vacunación Infantil, al tiempo que se genera la información mediante soporte informático hasta el Centro de Coordinación que se establezca. Esta dosis será aplicada después de que el médico Pediatra-Neonatólogo tras el reconocimiento post-parto, así lo especifique como prescripción en la historia Clínica del neonato y habiendo ponderado los criterios de inclusión.

La estructura organizativa hospitalaria, habilitará los recursos materiales y personales, para que dentro de cada Centro, se consiga el objetivo de cobertura vacunal-entrada al Programa, del 100% de los recién nacidos a su alta hospitalaria. Se considerará a las Unidades de Medicina Preventiva Hospitalaria, como las deseadas en la responsabilidad del Programa en adecuada coordinación con Atención Primaria (Vigilancia Epidemiológica del Distrito).



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

TERCERA:

Los lactantes **QUE NO RECIBIERON** una dosis vacunal al nacimiento (y si no existiera contraindicación) deberán recibir antes de cumplir los 15 meses de edad, 3 dosis de vacuna siendo, intervalo mínimo entre la 1ª y 2ª dosis el de un mes, y entre la 2ª y 3ª dosis, el de 5 meses. Para esta situación tampoco es necesario el control serológico post-vacunal.

CUARTA:

El responsable de la cumplimentación del programa intrahospitalario de Vacunación deberá ser en último extremo el Gerente. Esta actividad deberá constar en el Contrato Programa del Centro.

QUINTA:

En todo caso se observarán las instrucciones del Laboratorio preparador y se cumplimentarán en caso de "reacciones adversas" los Protocolos de Farmacovigilancia.

SEXTA:

Con la vacunación del neonato, se actuará bajo la "**estrategia de riesgo**" en dirección a la vacunación de los niños de más bajo nivel socioeconómico y/o que pertenezcán a comunidades que por razones culturales tienen menos accesibilidad y cierto rechazo a las vacunaciones. La inmunización de las dosis de los meses 3º y 7º, requerirá **CAPTACION ACTIVA** por parte de Atención Primaria.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

SEPTIMA:

Es preciso impulsar acciones diversificadas de "EDUCACION PARA LA SALUD" dirigidas a los futuros padres, adecuando técnicas y mensajes a las distintas percepciones de estos sobre los beneficios y riesgos de la vacunación antes del nacimiento del hijo, para conseguir no solo su aceptación, sino su demanda. Un especial marco lo constituye la ESCUELA DE EDUCACION MATERNAL/CONSULTAS EMBARAZADAS, disponiendo de soportes ilustrados como folletos, así como envío de cartas individualizadas.

OCTAVA:

Las recomendaciones y el Esquema Vacunal definitivamente aceptados, se elaborarán con la información relacionada con dosis, vía de administración, seguridad, eficacia... y se harán llegar fehacientemente a todos los Pediatras de los Sectores públicos y privados, Neonatólogos, Tocólogos, Preventivistas, Médicos de Atención Primaria...así como Personal de Enfermería para su conocimiento y como esfuerzo de divulgación sobre esta práctica preventiva.

Se perseguirá favorecer la aceptación y máxima adherencia al Programa, considerando imprescindible el máximo esfuerzo de la Administración, para la divulgación a todo nivel de estas recomendaciones difundiendo esta información a todos los niveles incluyendo las Enseñanzas generales, medias y superiores, contándose de igual forma con la colaboración de las Sociedades Científicas. Dejar claro que se trata solo de una inclusión de la Vacuna en el Calendario, ya que su eficacia y tolerancia es probada.

NOVENA:

Debe establecerse las oportunas conexiones con la Asistencia Privada que garantice su implicación en dicho ámbito.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

DECIMA:

Se reconoce la necesidad de favorecer al máximo el recientemente iniciado Plan de inmunización activa a todos los Adolescentes en su medio escolar.

Dada la dificultad de percepción de impacto a corto plazo de esta estrategia combinada vacunal y conociendo los beneficios de tal actuación, no se estima necesaria la medición de efecto inmediato.

En todo caso de enfermedad de declaración obligatoria por Hepatitis vírica, deberá acompañarse su definición etiológica, y se irá ponderando, la diferencia de incidencia entre no vacunados y vacunados, cualquiera que fuese la edad del paciente. La administración exigirá en el Programa E.D.O., la declaración individualizada y con etiología para ponderar el control sobre la difusión del virus VHB en nuestro medio.

DECIMOPRIMERA:

No encontrándose esta actuación vacunal, sobre recién nacido de madres negativas en el vigente **PLAN ANDALUZ DE SALUD**, se estima que en futuras revisiones, debe esta actuación preventiva quedar recogida entre los Objetivos del referido Plan.

Este **OBJETIVO** puede ser:

" De aquí a 1997, la cobertura vacunal frente a la hepatitis B será para los recién nacidos de madres no portadoras, del 100% y antes de cumplir los 15º meses, el lactante habrá recibido tres dosis".



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

DECIMOSEGUNDA:

Siendo la **VACUNACION UN PRODUCTO ESTRATEGICO PARA EL DESARROLLO DE LOS PUEBLOS**, se estima que la específica contra la Hepatitis B, permitirá mediante el "control" y hasta su "erradicación", evitar una patología prevalente en nuestro medio, que aunque de incidencia media-baja, genera importantes problemas de salud a nuestra población adulta y joven, para la que no existe medicación antiviral específica, y que es vulnerable mediante preparado vacunal inmunógeno, inocuo, eficaz y seguro, que debe incorporarse al Calendario de Vacunación Infantil de la Comunidad de Andalucía.

DECIMOTERCERA:

Se recomienda la instrumentalización mediante una circular o bien normativa legal por parte del Servicio Andaluz de Salud que regule la vacunación a R.N., adolescentes y grupos de riesgos.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

**CONFERENCIA CONSENSO DE VACUNACION
SISTEMATICA ANTIHEPATITIS B A RECIEN NACIDOS**

Marbella, 17 y 18 Noviembre, 1994

PONENTES-CONSULTORES:

AGUILAR HEREDIA, Dña. YOLANDA
Hospital Carlos Haya de Málaga.

ANDRES CELMA, Dª MERCEDES
Dirección General de Salud Pública de Valencia

ARISTEGUI ARIZMENDI, D. JAVIER
Hospital de Basurto (Vizcaya)

BAJO ARENAS, D. JUAN
Hospital de Jerez de la Frontera (Cádiz).

BAUTISTA NAVAJA, D. JOSE
Hospital Materno Infantil de Málaga

BLASCO HUELVA, D. PEDRO
Hospital Virgen Macarena.
Sevilla

CALBO TORRECILLAS, D. FRANCISCO
Hospital Carlos Haya de Málaga

CASTRO ALVAREZ, D. JUAN CARLOS
Director General de Asistencia Sanitaria
Servicio Andaluz de Salud.

DE LA HIGUERA GONZALEZ, D. JOSE Mª
Subdirector de Asistencia Primaria y Comunitaria
Servicio Andaluz de Salud

FERNANDEZ DE ECHEGARA', Dña. ROSARIO
Distrito de A.P. Coín-Guadalhorce
Málaga.

GALLO VALLEJO, D. MANUEL
Hospital Maternal de Málaga



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCIA
Consejería de Salud

GARCIA MARTIN, D. FRANCISCO
Facultad de Medicina de Málaga

GARCIA RODRIGUEZ, FERMIN
Dirección General de Salud Pública
Consejería de Salud

GIL BARCENILLAS, Dña. BEGOÑA
Distrito de A.P. Aljarafe.
Sevilla

GOMEZ DE TERREROS, D. IGNACIO
Hospital Infantil Virgen del Rocío.
Sevilla.

JIMENEZ GÓNZALEZ, D. RAFAEL
Facultad de Medicina de Barcelona.

LLUC RODRIGO, D. JOSE ANTONIO
Dirección General de Salud Pública de Valencia

MAROTO VELA, Dña. CARMEN
Facultad de Medicina de Granada

MARTINEZ VALVERDE, D. ANTONIO
Hospital Infantil de Málaga.

MONGE JODRA, D. VICENTE
Hospital Ramón y Cajal de Madrid.

OÑA COMPAN, D. SALVADOR
Hospital de la Axarquía de Málaga.

PEREIRO HERNANDEZ, D. RAFAEL
Jefe del Servicio de Planificación Operativa
Servicio Andaluz de Salud

ZAFRA MEZCUA, D. JUAN
Hospital Clínico Univ. de Puerto Real.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

**CONFERENCIA CONSENSO DE VACUNACION
SISTEMATICA ANTIHEPATITIS B A RECIEN NACIDOS**

Marbella, 17 y 18 de Noviembre 1994

CONSULTORES.

ARREBOLA NACLE, D. RAFAEL
Delegación Provincial de Salud de Granada

DÍAZ MOLINA, CARMEN
Hospital Reina Sofía de Córdoba

FERNANDEZ ALMAGRO, D^a M^a JOSE
Distrito Sanitario de A.P. de Jaén

FERNANDEZ FERNANDEZ, D. LAUREANO
Hospital de Osuna (Sevilla)

FLORES CABALLERO, D. MARIANO
Hospital Puerto Real (Cádiz).

GARCÍA DEL RIO, D. MANUEL
Hospital Materno Infantil de Málaga

LOPEZ FERNANDEZ, D. FERNANDO
Hospital Puerta del Mar de Cádiz

MARQUEZ DE LA TORRE, D. MIGUEL
Distrito Sanitario de A.P. Axarquía (Málaga)

MARTINEZ, MARIA ISABEL
Hospital Infantil de Málaga

PEDREIRA BARROS, D^a ISABEL
Servicio de Asistencia Farmacéutica
Servicio Andaluz de Salud

PEINADO ALVAREZ, D. ANTONIO
Jefe del Servicio de Asistencia Farmacéutica
Servicio Andaluz de Salud

RAMOS CUADRA, D^a AMALIA
Hospital Virgen de las Nieves de Granada

RODRIGUEZ LEAL, D. ADOLFO
Hospital de Motril (Granada)



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
Consejería de Salud

RUIZ CANELA, D. JUAN
Asociación de Pediatría de Atención Primaria
Sevilla

SANCHEZ-LANUZA RODRIGUEZ, Dª MERCEDES
Servicio de Planificación Operativa
Servicio Andaluz de Salud

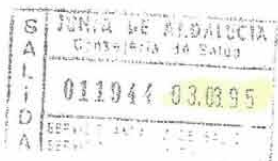
SILVA PEREJON, D. MANUEL
Dirección General de Salud Pública
Consejería de Salud.

TARILONTE DELGADO, Dª Mª ANGELES
Centro de Salud de Camas (Sevilla)

TORRES, Dª AGNOLA
Hospital Ntra. Sra. de Valme de Sevilla.



Servicio Andaluz de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA

Consejería de Salud

Fecha: 17 de Febrero de 1.995

Refº: JCC/RPH/pg/110

Asunto: Conferencia Consenso
Vacunación Antihepatitis

D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS
Hospital del SAS Carlos Haya
Camino de Antequera s/n
29010 MALAGA

Ante todo, agradecerle tu participación en la "Conferencia de Consenso de Vacunación Sistemática Antihepatitis B a Recién Nacidos" celebrada durante los días 17 y 18 de Noviembre.

Como ya sabes, nuestra Comunidad Autónoma comenzó a vacunar contra la Hepatitis B a todos los recién nacidos desde el día 1 de Enero de este año.

Asimismo, la Consejería de Salud emitió una Orden por la que se dictan normas relativas a la Hepatitis B, Rubeola, Sífilis y Seropositividad al VIH en los controles periódicos del embarazo (BOJA núm. 182 de 16 de noviembre de 1.994), que a medida que se vaya desarrollando nos va a permitir la detección de embarazadas portadoras del virus de la Hepatitis B.

Todo esto unido a la vacunación que ya estamos haciendo a todos los adolescentes de 12 años y la que se venía haciendo a los grupos definidos como de riesgo, nos va a permitir disminuir de una manera importantísima la prevalencia de la Hepatitis B en nuestra Comunidad Autónoma.

Por último, vuelvo a darte las gracias por el trabajo que realizastes y te adjunto el listado de participantes y las Conclusiones de la Conferencia que como verás, nos está sirviendo para el desarrollo de las estrategias que estamos poniendo en marcha.

Recibe un cordial saludo,

EL DIRECTOR GENERAL
DE ASISTENCIA SANITARIA



Juan Carlos Castro Alvarez

Fdo.: Juan Carlos Castro Alvarez

ANEXO 10

Reunión Técnica de Seguimiento , Servicios Centrales del SAS para coordinación entre asistencia Hospitalaria y Atención Primaria . Cádiz , Marzo de 1996

II REUNION DE VACUNACION ANTIHEPATITIS B

Cádiz 29 de Febrero-1 de Marzo de 1996

INTRODUCCION

En Andalucía se inició la regulación de la administración sistemática de vacunas con la **Orden de 14 de Mayo de 1984**, de puesta en marcha del Programa de Vacunaciones para Andalucía. (BOJA nº 52 de 25.5.84). Éste sufrió la primera modificación en 1990, unificando a los 15 meses de vida del niño las dosis vacunales que antes se administraban a los 15 y 18 meses: **Resolución de 7 de Mayo de 1990**, sobre *modificación del Calendario de Vacunaciones*. (BOJA nº 39 de 15.5.90).

La vacunación anti-Hepatitis B hasta esa fecha era de aplicación esporádica y dirigida fundamentalmente a grupos de riesgo, debido a las características de producción limitada de la vacuna. La fabricación de vacunas de segunda generación obtenidas por ingeniería genética hizo que se comenzara a generalizar su uso. En nuestra Comunidad Autónoma se regula por la **Circular 7/92 de 23 de Junio del Servicio Andaluz de Salud** sobre *Normativa de vacunación contra la Hepatitis B en Andalucía* en la que se definen **doce grupos de riesgo** susceptibles de ser vacunados contra la Hepatitis B.

Con la **Orden de 11 de Mayo de 1994 de la Consejería de Salud** se introduce la vacunación anti-Hepatitis B en el *Calendario de Vacunaciones Sistemáticas de Andalucía* que faculta al S.A.S. a definir los grupos de población a los que va dirigida esta vacunación. Se elige en una primera fase a todos los niños y niñas de 12 años y se comienza esta vacunación en Septiembre de 1994.

La puesta en marcha de la Vacunación anti-Hepatitis B a los adolescentes plantea la conveniencia de ampliar la cobertura de protección a los recién nacidos para lo que se convocó la **Conferencia de Consenso de Vacunación Sistemática Anti-Hepatitis B a Recién Nacidos**. (Marbella, 1994) de la que se derivó un documento de recomendaciones que abocó a la toma de la decisión por parte de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud de vacunar a todos los recién nacidos a partir del 1º de Enero de 1995.

Los avances en el campo de las vacunas con la aparición de otras nuevas llevan a la necesidad permanente de cuestionarse nuevos cambios en los calendarios vacunales y con objeto de establecer criterios de consenso y asesoría técnica y estratégica a la Consejería de Salud se dicta la **Orden de 26 de Septiembre de 1995**, por la que se crea la **Comisión Asesora** sobre vacunaciones y las enfermedades susceptibles de vacunación en Andalucía. (BOJA nº 133, de 19.10.95).

Todas estas nuevas decisiones con respecto a las vacunaciones, finalmente han planteado la necesidad de conformar un **Nuevo calendario vacunal** que regula la **Orden de 22 de Diciembre de 1995** (BOJA nº 168 de 30.12.95) *por la que se adapta el calendario de vacunaciones infantiles de Andalucía al calendario marco del Consejo Interterritorial de Salud* y en el que se incluye ya de manera sistemática la vacunación anti-Hepatitis B a Recién Nacidos y que deroga las anteriores disposiciones que se opongán a ésta⁽¹⁾, entrando en vigor este calendario a partir del 1 de Enero de 1996.

Transcurrido un año desde la puesta en marcha del Programa de Vacunación sistemática anti HB, se ha visto la necesidad de reflexionar y analizar tanto las coberturas obtenidas como las posibles dificultades que se han presentado, máxime cuando era la primera vez que la responsabilidad del inicio de vacunación quedaba en manos de los profesionales hospitalarios. Con tal objeto se ha convocado esta **II Reunión de Vacunación anti-Hepatitis B** que ha formulado las recomendaciones que a continuación se enumeran en orden a:

- ✓ Mejorar los niveles de cobertura.
- ✓ Racionalizar recursos.
- ✓ Mejorar la calidad asistencial.

⁽¹⁾ Resolución de 7 de Mayo de 1990 del S.A.S y Orden de 11 de Mayo de 1994 de la Consejería de Salud.

GRUPO DE TRABAJO DE ATENCION HOSPITALARIA

RECOMENDACIONES

- 1.- Los resultados de cobertura de captación de la 1ª dosis de vacuna anti-HB deben estar disponibles en los Servicios Centrales del S.A.S. con **periodicidad semestral** según se formula en el Documento de Instrucciones (punto 18, párrafo primero). Cada hospital remitirá estos datos en el plazo máximo de 15 días finalizado el semestre natural.
- 2.- Después de analizados los datos de 1ª dosis de vacunación a recién nacidos del 1º semestre de 1995 se ha obtenido una cifra media de **antigenemia positiva** para Andalucía de 1.28%. Los hospitales con **desviaciones notables** sobre esta cifra deberían revisar su **registro de hijos de madres seropositivas** con objeto de disponer de datos reales.
- 3.- Los casos de **antigenemia positiva** deberían ser **revisados por un facultativo** para certificar la certeza de los mismos.
- 4.- Para la valoración del **seguimiento de los recién nacidos de madres portadoras** se considera pertinente un **estudio de serie de casos** que constate el curso clínico y analítico de los niños y los resultados encontrados así como las actuaciones a nivel de convivientes.
- 5.- Sería de interés, mediante la remisión del suero de madres AgHB (+) al Instituto de Salud Carlos III, la realización de un **estudio de los tipos y subtipos de VHB (Virus de la Hepatitis B)** que circulan en nuestra Comunidad Autónoma a efectos epidemiológicos.
- 6.- En el **Documento de Salud de la Embarazada** deben adaptarse los campos para el **registro exacto y claro de la determinaciones analíticas frente al VHB** especificando fecha, AgHBs, AchHBs y AchHBc. Esta recomendación debe tenerse en cuenta en las próximas reediciones.

- 7.- Los datos recogidos en el Documento de Salud de la Embarazada (DSE) sobre AgHBs en la gestantes deben ser considerados **fiabes** a todos los efectos por cualquier profesional sanitario y **no repetir analíticas innecesarias**.

A las gestantes que no posean esta información en el DSE se les realizará toma de muestra sanguínea para realizar dicha determinación, preferentemente, **antes del parto**.

- 8.- Las Unidades de **Educación Maternal** y las consultas de **Control de Embarazo** son el marco idóneo para la **recomendación e información de la Vacunación anti-HB a recién nacidos**, así como explicar las pautas a seguir en caso de normalidad o seropositividad. (Recomendación 7ª de la Conferencia de Consenso de Marbella).
- 9.- El **consentimiento informado** se estima debe mantenerse en los términos que figuran en la Instrucciones del S.A.S. de Diciembre de 1995. Sería de interés abrir un debate sobre la necesidad y/o conveniencia de que éste se realice por escrito.
- 10.- La responsabilidad de la edición del **Libro de Registro Hospitalario de Vacunación anti-Hepatitis B a R.N.** es de cada uno de los centros hospitalarios y debe hacerse con tiempo suficiente para evitar desabastecimiento. En el mismo debe figurar la nueva pauta de vacunación: 2 y 6 meses.
- 11.- Se precisa un nuevo esfuerzo por parte de la Consejería de Salud y del Servicio Andaluz de Salud para la **divulgación del nuevo Calendario de Vacunaciones Sistemáticas para Andalucía a todos los profesionales y colectivos implicados**, ya que se han detectado lagunas informativas en este sentido. (Recomendación 8ª de la Conferencia de Consenso de Marbella).
- 12.- La responsabilidad técnica de **informar a las madres de recién nacidos AgHBs⁽⁺⁾** debe ser en última instancia de un **facultativo** implicado en el Programa.

- 13.- Todos los Hospitales deben consignar en la **Historia Clínica del recién nacido** los datos de **vacunación anti-HB** conforme a la recomendación 2ª de la Conferencia de Consenso de Marbella.
- 14.- Todos los recién nacidos deberían ser dados de alta con los datos de la exploración efectuada por el pediatra hospitalario en la **Cartilla de Salud Infantil** así como con la copia del Libro de Registro de Vacunación anti-HB (hoja verde) en la que se consigna la fecha de la 1ª dosis y la pauta vacunal indicada. Estos documentos son de gran valor para el nivel primario.
- 15.- Para la vacunación de **recién nacidos pretérmino** se recomienda además del límite de **2000 grs** de peso, las **36 semanas** de edad gestacional.
- 16.- La **informatización del Programa** debería incluirse dentro del marco general de los sistemas informáticos del Hospital. La conexión automática (telemoden) entre Hospital y Distritos será el objetivo a conseguir a corto o medio plazo.
- 17.- De los análisis de resultados realizados se deduce que por los **buenos niveles de coberturas alcanzados** en este primer año, tanto en recién nacidos como adolescentes, este Programa debe quedar definitivamente incluido dentro del **Programa de Vacunaciones Sistemáticas para Andalucía** según Orden de 22 de Diciembre de 1995.

En Cádiz, a 1 de Marzo de 1.996

GRUPO DE TRABAJO DE ATENCIÓN PRIMARIA

RECOMENDACIONES

- 1.- Es preciso incrementar los niveles de cobertura del Programa de Atención al Embarazo, Parto y Puerperio. Los Tocólogos deben asumir la necesidad de realizar el **screening sistemático de Ag HBs** a todas las gestantes en el último trimestre de embarazo y consignar el dato en el Documento de Salud de la Embarazada (DSE). Este documento debe estar disponible en:
 - ✓ Hospitales públicos.
 - ✓ Centros de Salud y Ambulatorios.
 - ✓ Clínicas privadas.
 - ✓ Consultas privadas.
- 2.- Las gestantes que no tengan consignados en el DSE los resultados de AgHBs al momento del ingreso hospitalario para el parto o sean desconocidos, deben disponer de estos **datos analíticos antes de las 12 horas** de vida del recién nacido.
- 3.- Para mejorar el **seguimiento de los hijos de madres seropositivas** la Consejería de Salud a través del Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Evaluación deberá protocolizar las **pautas para el estudio de convivientes** así como el **circuito de información epidemiológica**.
- 4.- Los Hospitales deben **informar puntualmente** a los Distritos de Atención Primaria de los **recién nacidos de madres AgHBs⁽⁺⁾** para la aplicación de la 2ª y 3ª dosis vacunal y seguimiento postvacunal, así como de los **abandonos vacunales** de lactantes a los que está realizando el seguimiento para su búsqueda activa.
- 5.- Los profesionales del Hospital deben **mejorar la información** que se le transmite a la madre/padre en relación a la 2ª y 3ª dosis y sobre el **destino de la hoja verde** del Libro de Registro Hospitalario de Vacunación Anti-Hepatitis B que se les entrega a la salida del Hospital.

- 6.- La Consejería de Salud debería editar **materiales de difusión** sobre Hepatitis B para ponerlos a disposición de los profesionales de la salud y de la población en general.
- 7.- Hasta la reedición del **Libro de Registro Hospitalario de Vacunación anti-HB a recién nacidos** se corregirá la pauta vacunal en cada hoja indicando la nueva, **2 y 6 meses**, para hijos de madres no portadoras.
- 8.- Como norma, el **seguimiento de hijos de madre AgHBs⁽⁺⁾** debería realizarse en **Atención Primaria** pero, teniendo en cuenta las diferencias en la atención pediátrica en Zonas Básicas de Salud reconvertidas y no reconvertidas, sería recomendable que los **Servicios de Medicina Preventiva** hospitalarios continúen con el seguimiento de estos niños en la zonas donde no pueda garantizarse desde el nivel primario una atención de calidad. Si se producen **abandonos del seguimiento** deben comunicarse al Distrito de Atención Primaria para su búsqueda activa.
- 9.- La Consejería de Salud y la Comisión Asesora de Vacunas deben estudiar y elaborar un documento de **pautas correctoras** tanto para la vacunación anti-Hepatitis B como para el resto de vacunas sistemáticas.
- 10.- El **nivel de cobertura** alcanzado entre los **escolares de 12 años** vacunados en el transcurso de 1995 **es bueno**. Existen, no obstante, diferencias entre zonas reconvertidas y no reconvertidas y en las poblaciones en las que la responsabilidad del Programa de Salud Escolar es del Ayuntamiento.
- 11.- En el marco del Programa de Salud Escolar (PSE) sería recomendable **priorizar** las actividades de **vacunación** sobre los exámenes de salud a los escolares.
- 12.- Para elevar el nivel de cobertura del Programa y muy especialmente en ámbitos de riesgo, es necesaria la **captación activa** de los abandonos vacunales.



- 13.- El sistema informático debe estar integrado en el Programa de Vacunaciones de Andalucía (PVA) tendría que ser homogéneo y flexible.
- 14.- Los profesionales del nivel hospitalario deben asumir la necesidad de que todos los recién nacidos abandonen el Hospital con la Cartilla de Salud Infantil cumplimentada.
- 15.- El circuito informativo del Programa debería ser directo entre el Hospital y los Distritos de Atención Primaria y de éstos a las Delegaciones Provinciales.

En Cádiz a 1 de Marzo de 1996



67

S A L I D A	JUNTA DE ANDALUCÍA Consejería de Salud
	9 JUL 1996
	EL CENTRO GENERAL SERVICIO ANDALUZ DE SALUD S.L.C.C. SEVILLA

Fecha 1 de Julio de 1.996

Refª: JCC/RPH/pg/267

Asunto: Remisión RECOMENDACIONES
Vacunación antihepatitis B

SR. D. FRANCISCO CALBO TORRECILLAS
Jefe Servicio Medicina Preventiva
HOSPITAL DE MALAGA
Camino de Antequera s/n.
29010 MALAGA

Ante todo agradecerle su participación en la "II Reunión de Vacunación Antihepatitis B" que celebramos en Cádiz los pasados días 29 de Febrero y 1 de Marzo, la cual nos sirvió para reflexionar y analizar, después de un año desde la puesta en marcha del Programa de Vacunación Sistemática antiHB, las coberturas obtenidas y las dificultades que se habían presentado.

En estos momentos estamos trabajando en la revisión del Programa de Vacunaciones y en su adaptación y mejora a los momentos actuales, la incorporación de nuevas vacunas, los cambios en el Calendario de Vacunaciones, la modernización del Sistema de Información, etc., están haciendo que las coberturas que se están alcanzando sean muy aceptables; en recién nacidos la vacunación antihepatitis B en nuestros hospitales está cercana al 98%, y en vacunación en adolescentes, con tres dosis, sobrepasamos el 80%.

Te adjunto las RECOMENDACIONES elaboradas por los dos grupos de trabajo de la Reunión, el de Atención Primaria y el de Hospitales, para que en un plazo razonable de tiempo, 1 mes, nos envíes las correcciones o aportaciones que consideres oportunas.

En espera de poder seguir contando con tu participación, te agradezco otra vez el esfuerzo realizado.

EL DIRECTOR GENERAL
DE ASISTENCIA SANITARIA

Juan Carlos Castro

Fdo. Juan Carlos Castro Alvarez



ANEXO 11

TEST DIAGNÓSTICOS LABORATORIO ANÁLISIS CLÍNICOS .HMI.

19.1 Test para detección de HBsAg. Auszyme Monoclonal. Abbot

19.2 Test para detección HBsAg. Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia. Cobas. Roche Diagnostics

19.3 Test para detección HBeAg. Inmunoensayo de Electroquimioluminiscencia. Cobas. Roche Diagnostics

Manual de Procedimientos de Laboratorio

Analito: La hepatitis B antígeno de superficie (HBsAg)

Matrix: Suero

Método: AUSZYME Monoclonal

Método No.:

Revisado:

interpretada por: Hepatitis Branch
División de Hepatitis Viral
Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas

Contacto: Dr. Wendi Kuhnert
1-404-639-3103

Información importante para los usuarios

El Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas refina periódicamente estos métodos de laboratorio. Es responsabilidad del usuario ponerse en contacto con la persona que aparece en la portada de cada relato antes de utilizar el método analítico para averiguar si los cambios se han hecho y lo que las revisiones, si las hay, se han incorporado.

Información Pública de lanzamiento conjunto de datos

En este documento se detalla el protocolo de laboratorio para los datos de NHANES 2003-2004.

Una lista tabular de los analitos liberados sigue:

Lab Número	Analito	SAS Label
lab02	LBXHBG	Antígeno de superficie de la hepatitis B

Página 2 de 13

Página 3

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

I. RESUMEN DEL PRINCIPIO DE PRUEBA Y RELEVANCIA CLÍNICA

Inmunoensayos enzimáticos sensible utilizado para detectar la presencia de HBsAg fueron descritos por primera vez por Engvall y Perlmann (1-3) y VanWeemen y Schuurs (4) en 1971. En 1976 y 1977, en fase sólida "sandwich" inmunoensayos enzimáticos para la detección de HBsAg fueron descritos por Wisdom (5), Wolters *et al.*, (6) y Wei *et al.* (7). La producción, caracterización y aplicación de anticuerpos monoclonales para la detección de HBsAg ha sido previamente informado (8-13).

Especímenes no reactivo por las pruebas AUSZYME monoclonales son considerados negativos para HBsAg y no necesita seguir la prueba. Todos los especímenes considerados reactiva inicialmente deben repiten probados por duplicado utilizando el mismo procedimiento que el utilizado en la prueba inicial. Si ninguna de las pruebas de repetición son reactivos, el espécimen debe ser considerado negativo para HBsAg. Si la muestra es reactivo en cualquiera de las pruebas de repetición, la muestra debe ser considerado repetidamente reactivas.

2. MEDIDAS DE SEGURIDAD

Kits de prueba de EIA para HBsAg contienen componentes derivados de suero o plasma humano. Aunque diversos tratamientos en el proceso de fabricación son suficientes para inactivar la mayoría de los patógenos transmitidos por la sangre, hay ninguna garantía de que estos reactivos son totalmente no infecciosos. Por lo tanto, el tratamiento de los componentes de los kits de prueba como a pesar de que son capaces de transmitir la enfermedad. Además, todas las muestras de suero para el análisis deben ser considerados potencialmente positivo para agentes infecciosos, incluyendo el VIH y el virus de la hepatitis B. Observar precauciones universales; usar guantes protectores, gafas y bata de laboratorio durante todas las etapas de este procedimiento debido a los riesgos de contaminación infecciosas. Colocar todo el plástico y cristalería contaminada con suero en una bolsa de autoclave de plástico para su eliminación. Mantenga estas bolsas en los contenedores apropiados hasta sellada y autoclave. Limpie todas las superficies de trabajo con una solución de lejía al 10% cuando se acaba el trabajo. Nivel de bioseguridad 2 la contención y la práctica como se describe en CDC / NIH publicación # 88-8395 se recomiendan para el manejo muestras de ensayo y los reactivos del kit (14).

Hojas de datos de seguridad de materiales (MSDS) están disponibles a través del Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas (NCID) red de computadoras. El riesgo es mínimo debido a la pequeña cantidad de productos químicos, el embalaje del productos químicos y manejo limitada requerida por los operadores que utilizan los kits de prueba.

3. INFORMATIZACIÓN; SISTEMA DE GESTIÓN DE DATOS

- Datos A. primas son transcritas manualmente desde una hoja de lectura del instrumento en una base de datos informatizada. Esta base de datos fue diseñado a medida para la gestión de los CDC Laboratorio de Referencia de la Hepatitis (HRL) resultados de las pruebas, y funciones dentro del software de SQL Server (Microsoft, Redmond, WA) con un Visual Básica (Microsoft, Redmond, WA) interfaz de usuario. Los valores de prueba se comparan con un valor de corte calculado a partir de los controles. Los resultados se expresan como "positivo" o Otra información "negativa" en el base de datos puede incluir normalmente el número de identificación HRL, el número de muestras, la fecha recogida, la fecha de prueba y resultados de las pruebas para otros marcadores de hepatitis. Reporting se realiza directamente desde la base de datos en forma impresa o por transferencia electrónica. Datos almacenados electrónicamente están respaldados rutinariamente.
- B. datos acabados son revisadas por el supervisor del laboratorio. Después de que se completa cada contenedor NHANES (es decir, cuando todas las evaluaciones clínicas y análisis de cada sitio de la encuesta móvil son completa), el supervisor transmitirá los resultados al SQL Server junto con otros datos NHANES IV.
- C. Los archivos almacenados en la red de área local CDC (LAN) se copian automáticamente todas las noches a la cinta por Personal de los CDC Centro de Datos.
- D. Documentación para el mantenimiento del sistema de datos se mantiene con copias impresas de los registros de datos para 2 años.

Página 3 de 13

Página 4

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

4. MUESTRA procedimientos de recogida, almacenamiento y manipulación; CRITERIOS PARA LA MUESTRA RECHAZO

- A. Los especímenes someterá a las pruebas se manejan de acuerdo con el SOP HRL titulado "Manejo de la muestra" (W. Kuhnert, 10/02.).
- Se requieren instrucciones B. No especiales como el ayuno o las dietas especiales. Variación diurna no es una de las principales consideración.
- C. Las muestras pueden ser de suero, plasma recalcified, o plasma. Las muestras de suero pueden ser recolectados a través de -top rojo regular o suero separador Vacutainers.
- Volumen de la muestra D. Obligatorio es de 10 l para el ensayo; 1.0 ml permitan repetir los análisis, así como otros la prueba.
- E. Las muestras deben almacenarse en frascos de plástico y sellados herméticamente para evitar la desecación de la muestra.
- F. muestras de suero o plasma se recogen asépticamente para minimizar la hemólisis y la contaminación bacteriana.
- G. Las muestras se almacenan en la etiqueta 2 crioviales Nalgene ml o equivalente.
- H. El suero se almacenó congelado mejor, y los ciclos de congelación / descongelación se debe mantener a un mínimo. Almacene las muestras a 8.4 ° C durante no más de 5 días.
- I. Para almacenamiento > 5 días, las muestras se llevó a cabo en -20 ° C. Las muestras de suero de almacenamiento para más de 5 días a -20 ° C son
- J. Las muestras son rechazadas si está contaminada, hemolizadas, o almacenado incorrectamente. Sin embargo, el rechazo se realiza sólo después de consultar con el NCHS.
- K. Evite múltiples ciclos de congelación / descongelación.

L. No utilice muestras activadas por calor.

M. El rendimiento no se ha establecido para los especímenes de cadáver o fluidos corporales que no sean suero o plasma (tal como orina, saliva o líquido pleural.)

5. PROCEDIMIENTOS PARA MICROSCÓPICAS exámenes; CRITERIOS PARA EL RECHAZO DE DIAPOSITIVAS inadecuadamente preparados

No es aplicable a este procedimiento.

6. equipos e instrumentación, MATERIALES, PREPARACIÓN DE REACTIVOS, calibradores (Normas) y CONTROLES

A. Instrumentación

- (1) Abbott QWIKWASH, modelo 6258-27 (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).
- (2) Abbott COMMANDER incubadora dinámica, modelo 6210-01, fijado en 40 ° C durante incubaciones (Abbott Laboratories).
- (3) espectrofotómetro Abbott QUANTAMATIC, modelo 7553, fijado para la lectura a 492 nm (Abbott Laboratories).
- (4) Micropipetas Gilson Pipetman, 10- y 200- μ L tamaños (Rainin Instrument Co., Woburn MA).

Página 4 de 13

Página 5

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

B. Materiales

- (1) AUSZYME Monoclonal, cat. no. 0198024 (Abbott Laboratories).
- (2) bandejas de reacción, Costar gato. no. 4870 (VWR Scientific, Bridgeport, CT).
- (3) sellos de cobertura prevista como parte del kit de prueba de anti-VHA (Abbott Laboratories).
- (4) Agua desionizada (Sistemas de agua continental, Inc., San Antonio, TX).
- (5) N ácido sulfúrico, cat. no. 7212 (Baxter).
- (6) Puntas de pipeta, gato. nos. RT20 y RT200 (Rainin Instrument Co.).
- (7) de protección guantes, pequeño / mediano / grande (cualquier proveedor).
- Crioviales (8) 2 mL, gato. no. 5000-0020 (Nalge Company, Inc., Rochester, NY).
- (9) cajas criovial, gato. no. 5026-0909 (Nalge).
- Microtubos (10) de 1.5 ml (Marsh Biomedical Products, Rochester, NY).
- (11) tubos de polipropileno de 50 ml (Corning Glass Works, Corning, NY)
- Hipoclorito de sodio (12) 5.25%, cloro de uso doméstico (cualquier proveedor).

C. Preparación de los reactivos

- (1) Reactivos para estos procedimientos son preparados por el fabricante de los kits de prueba. Los volúmenes son para Tamaños kit de 100 pruebas.
 - (a) 100 Anti-HBs (ratón) cuentas monoclonales recubierto. Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (monoclonal de ratón).
 - (b) a través de 1 (5 ml) AUSZYME (ratón) conjugado monoclonal. Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (monoclonal de ratón); peroxidasa (rábano picante). Concentración mínima: 0.2 mg / ml en TRIS amortiguar con estabilizadores de proteínas. Preservativo: sulfato de gentamicina y timerosal. Tinte: Rojo No. 33.
 - (c) 1 vial (6 ml) control positivo. HBsAg humano, 9 ± 2 ng / ml en tampón TRIS con la proteína estabilizadores. Preservativo: sulfato de gentamicina y timerosal. Tinte: azul de bromofenol.
 - (d) 1 vial (9 ml) control negativo. Plasma humano recalificado, no reactivo para HBsAg y anti-HBs. Preservativo: sulfato de gentamicina y timerosal.
 - (e) El diluyente para la o-fenilendiamina • 2HCl (OPD); 1 botella (55 ml). Tampón de citrato-fosfato

que contiene 0,02% (v/v) de peróxido de hidrógeno
(f) o fenilendiamina • 2HCl (OPD). 1 botella (10 tabletas), cada uno 12,8 mg.

- (2) solución de sustrato OPD - Traiga reactivos OPD a 20-25 ° C. De cinco a 10 min antes de color de desarrollo, preparar la solución de sustrato OPD mediante la disolución de los comprimidos OPD en diluyente para OPD. El uso de pipetas limpias y recipientes libres de metal, transferir la solución en una adecuada envase 5 ml de diluyente para OPD para cada tableta para disolverse. Transferir un número apropiado de comprimidos OPD en una cantidad medida de diluyente usando fórceps no metálicos o equivalente. Permitir los comprimidos para disolver. *La solución de sustrato OPD deben utilizarse dentro de 60 min de la preparación de*

Página 5 de 13

Página 6

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

y no deben ser expuestos a la luz fuerte. Justo antes de la dispensación de la solución para el color desarrollo, agitar el recipiente suavemente para obtener una solución homogénea. Quite las burbujas de aire del tubo dispensador y dispensador primer antes de su uso.

D. Preparación de Normas

No curva de calibración se genera por el usuario como parte de este método de ensayo. Positivo y negativo reactivos de control se suministran con cada kit de prueba. El valor de ensayo de corte se calcula a partir de valores obtenido a partir de estos controles.

E. Preparación de Materiales de Control de Calidad

Este método no emplea calibradores o normas convencionales. La calibración se basa en los resultados de los controles definidos "negativos" "positiva" y.

(1) Kit de controles positivos y negativos

Se suministra listo para usar por el fabricante de los kits de prueba, Abbott Laboratories.

(a) Control negativo

1 vial (9 ml), recalcifica plasma humano, no reactivo para HBsAg y anti-HBs.

(b) Control positivo (humana)

1 vial (6 ml), HBsAg humano, 9 ± 2 ng / ml en tampón TRIS con estabilizadores de proteínas.
Preservativo: sulfato de gentamicina y timerosal. Tinte: azul de bromofenol.

(2) Dentro de la caseta de control (IHC)

Comprado de Blackhawk Biosystems (Virotrol D) y se incluye cada vez se realiza el ensayo. Cada mucho se valida con múltiples carreras para establecer un rango válido. Cada vez que el control se ejecuta debe caer dentro del rango calculado para ser válido; si el control no cae dentro de este rango la carrera no lo hará pasar la validación.

7. CALIBRACIÓN y calibración PROCEDIMIENTOS DE VERIFICACIÓN

Curva de calibración A.

No curva de calibración se genera por el usuario como parte de estos métodos de ensayo. Calibración de instrumentos es automático o realizado periódicamente por personal de servicio contratados.

B. Verificación

El instrumento utilizado para leer los resultados del ensayo está equipado para analizar los controles positivos y negativos para cada serie de ensayos. Si, dentro de una serie de pruebas, controles positivos o negativos no se ajustan a especificaciones que se definen en la documentación del producto, toda la serie queda desvirtuada por el instrumento.

8. INSTRUCCIONES DE FUNCIONAMIENTO PROCEDIMIENTO; CÁLCULOS; INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

A. Preliminares

- (1) Los reactivos se utilizan por kit de 100. Los componentes del kit de vez en cuando se intercambian dentro de un mucho del fabricante, pero nunca intercambiados entre lotes.
- (2) Retire el kit de prueba de 4-8 ° C de almacenamiento. Permitir 30-40 minutos para los reactivos se calienten a 20-25 ° C. Agitar suavemente antes de su uso.
- (3) Ensayo 3 controles negativos, 2 controles positivos, y el control en la empresa con cada ejecución.

Página 6 de 13

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

- (4) Asegúrese de que todas las bandejas de reacción se someten a los tiempos de proceso y de incubación que se especifican en la literatura de instrucción del fabricante.
- (5) Una vez que el ensayo se ha iniciado, completa todos los pasos posteriores sin interrupción y dentro los plazos recomendados.

B. Preparación de la muestra

- (1) Lleva las muestras de suero de 20 a 25 °Muestras de plasma C. suero y puede asentarse en capas cuando congelado o almacenado a 4-8 ° C durante períodos prolongados. Mezclar suavemente antes de la prueba.
- (2) Etiqueta de los pozos de la bandeja de reacción para cada muestra o control.

Configuración C. Instrumento

(1) El funcionamiento del Abbott QWIKWASH

El Abbott QWIKWASH es un instrumento semi-automatizado que se utiliza para lavar las perlas de la Abbott inmunoensayos entre los pasos de reactivos. La solución de lavado es agua desionizada.

- (a) Encienda el QWIKWASH usando el interruptor de palanca en la parte posterior del instrumento. El vacío la bomba se encenderá, al igual que el indicador "Power" en el instrumento.
- (b) Asegurar que la "baja presión" y los indicadores de "bajo nivel de agua" NO se iluminan antes de perlas de lavado. Ver nota abajo.
- (c) Colocar la bandeja de grano en el QWIKWASH con la primera fila de perlas alineado con el lavado cabezas.
- (d) Empuje hacia abajo la manija en la parte superior del instrumento. Las cuentas irán automáticamente a través de un ciclo de lavado, que tendrá alrededor de 4 seg.
- (e) Levante el asa y deslice la bandeja otra vez hasta la segunda fila de perlas está alineado con el cabezas de lavado.
- (f) Repetir hasta que todos los granos se hayan lavado. A continuación, proceder directamente a la siguiente etapa del el procedimiento de ensayo.

NOTA: El agua de lavado se lleva a cabo en un tanque de presión de acero inoxidable, cerca de la instrumento. El agua residual se recoge en un recipiente de plástico, también está cerca. Cuando el Luz "Water Level Low" en el instrumento se enciende, llene el tanque con agua desionizada agua y vaciar el depósito de residuos. Nunca llene el tanque de agua sin también el vaciado el contenedor de residuos! Añadir aproximadamente 200 ml de cloro para el contenedor de residuos antes de volver a conectar al sistema de modo que las aguas residuales se puede descartar abajo el fregadero como "residuo líquido descontaminado." Nunca ponga cualquier solución que no sea agua desionizada en el tanque de agua. Si la luz de "baja presión" en el instrumento se enciende, revise las conexiones y los sellos del tanque de presión de acero inoxidable.

(2) El funcionamiento del COMMANDER incubadora

Ajuste la temperatura a 45 ° C.

(3) El funcionamiento del lector de placas QUANTAMATIC

NOTA: Se aprobaron Estos instrumentos Abbott para su uso con estos kits de prueba como parte de la FDA licencia de los kits.

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

- (a) Después de la reacción final se ha detenido, coloque la cremallera (s) en el tubo apropiado Bandeja transportadora QUANTAMATIC (s).
- (b) Coloque la bandeja portadora (s) en el QUANTAMATIC a ser alimentado de forma automática en el tubo recogida en el área.
- (c) En el teclado del instrumento elegir RUN Ensayos. Responda a las indicaciones como se muestra en Mesa 1.

TABLA 1. Parámetros QUANTAMATIC

Preguntar	Respuesta
Ejecute el que el ensayo?	Ensayo # de la Tabla 1
Lote # / Tech	Kit lote # e iniciales
Identificación Positiva?	NO
Número de pacientes?	Número de pacientes
Bandeja 1 Tamaño - 20?	SÍ si el tamaño de la bandeja es de 20 NO si tamaño de la bandeja es de 60
Es bandeja en bandeja?	SÍ si la bandeja está en la pista de nuevo; NO si la bandeja está en la vía delantera
¿Cuántos tubos en bandeja?	Número total de tubos
Escriba una palmadita no. Identificación	Identificación
Entradas operador lista?	NO
¿Son bandejas listo?	YES si las bandejas están listos para ser leído

D. Funcionamiento del Procedimiento de ensayo

- (1) Pipetear 200 l de cada control o muestra de ensayo en los pocillos de una bandeja de reacción.
- (2) Añadir con cuidado un cordón a cada pocillo que contiene una muestra o control.
- (3) Aplicar la junta de la tapa. Golpee suavemente la bandeja para cubrir las cuentas y eliminar el aire atrapado.
- (4) Se incuba a 20-25 ° C (temperatura ambiente) durante la noche 16 horas.
- (5) Retire y deseche la junta de la tapa. Lave las perlas en la bandeja utilizando el cordón QWIKWASH lavadora.
- (6) Transferir inmediatamente perlas para identificadas adecuadamente los tubos de ensayo.
- (7) pipeta 300 ml de solución de sustrato OPD recién preparada en dos tubos vacíos (el blanco del sustrato) y luego en cada tubo que contiene un cordón. (NOTA - dispensador primer inmediatamente antes dispensación de solución de sustrato OPD).
- (8) de la cubierta y se incuba son la temperatura ambiente durante 30 minutos.
- (9) Añadir 1 ml de ácido sulfúrico 1 N a cada tubo para detener el desarrollo del color.

Página 8 de 13

Página 9

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

- (10) espectrofotómetro en blanco con un blanco del sustrato a 492 nm. Determinar la absorbancia de los controles y probetas a 492 nm dentro de 2 horas después de la adición del ácido.

E. Registro de Datos

(1) Datos de Control de Calidad

Múltiples controles positivos y negativos se promedian por el instrumento de lectura y son determina que es válido o inválido.

Los datos primarios se transcriben de forma manual desde el instrumento hoja de lectura en una base de datos informatizada. Control de calidad de los valores de control individuales se mantiene por la QUANTAMATIC, que rechazará la prueba se ejecuta si los valores de control no se ajustan a las especificaciones.

(2) Resultados Analíticos

Los datos en bruto se expresan como valores de absorbancia y se transcriben de forma manual desde el instrumento hoja de lectura en una base de datos informatizada.

F. Sustitución y mantenimiento periódico de los componentes clave

- (1) Los instrumentos son el contrato de servicio y excepto por el mantenimiento diario más básico son atendidos por un representante técnico Abbott.

Vigilancia y temperatura documento incubadora, calidad del agua utilizada en el QWIKWASH, la temperatura del refrigerador, la temperatura del congelador, y la temperatura ambiente sobre una base semanal

- (2) Todas las micropipetas utilizados en las pruebas de las muestras clínicas deben ser revisadas para la calibración cada 6 meses. Pipetas que no se ajustan a las especificaciones deben ser esterilizados en autoclave y se envían hacia fuera para recalibración de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Registros de calibración debe mantenerse para cada pipeta por número de serie.

G. Cálculos

- (1) cálculo de corte se realiza por el instrumento de lectura y por el software de gestión de datos que utilizar la siguiente fórmula:

$$\text{Cutoff} = \text{NC}_x + 0,05,$$

donde NC_x es el valor medio de absorbancia del control negativo.

- (2) Las muestras con valores de absorbancia mayor que o igual al valor de corte establecido con la control negativo se considera al reactivo para HBsAg.

H. Procedimiento Notas

- (1) Cuando la dispensación cuentas, quitar el tapón de la botella de cuentas, conecte el dispensador de cuentas y dispensar perlas en pocillos de la bandeja de reacción.
- (2) No salpique líquido mientras golpea bandejas.
- (3) Al lavar los granos, siga las instrucciones proporcionadas con el aparato de lavado.

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 1999-2000

9. LÍMITES DE RESULTADOS

Los resultados finales se expresan cualitativamente como positivos o negativos para la presencia de HBsAg en la muestra. No hay resultados cuantitativos se determinan.

10. Control de Calidad (QC) PROCEDIMIENTOS

El método descrito en este protocolo se ha utilizado ampliamente en el HRL para estudios epidemiológicos. Este método ha demostrado ser exacta, precisa y fiable. La instrumentación utilizada es el estado de arte.

Tres testigos negativos, dos controles positivos, y un control de la casa se incluyen en cada serie analítica (un conjunto de ensayos consecutivos a cabo sin interrupción). La presencia o ausencia de HBsAg es determina comparando el valor de la absorbancia de la muestra al valor de corte. Este valor de corte es calculado a partir de los valores de absorbancia de control negativo y positivo como se explica en los cálculos Sección. Las muestras con absorbancias de menos de o igual al valor de corte se consideran no reactivo para HBsAg. Las muestras que son reactivos se repetirán por duplicado según el prospecto.

Un suero positivo externo de control anti-HBc se compra a Blackhawk Biosystems, Inc. y se utiliza en cada serie de pruebas. Analizado con usando el ensayo Abbott AUSZYME, la final HBsAg control interno (IHC) reactivo debe generar una relación de señal a corte que cae dentro de un rango especificado. Esta es desarrollado por calcular un rango de ± 3 desviaciones estándar de la media después de realizar múltiples carreras y separada día. Este rango se vuelve a calcular para cada lote comprado y se especifica en el DMS.

La precisión de estos procedimientos está de acuerdo para obtener la licencia y es mantenido por el fabricante en la autoridad de la FDA.

11. ACCIÓN CORRECTIVA Si la calibración O SISTEMAS QC no cumplan criterios aceptables

Por definición, si los controles no se ajustan a las especificaciones, la prueba es rechazada. Todas las muestras se ensayaron de nuevo. No se utilizan datos de pruebas de funcionamiento nonqualifying.

Repita la prueba para cualquier violaciones de las siguientes reglas:

- f Todos los valores de control negativo individuales deben ser menor o igual a 0,100 y mayor o igual a -0,010.
- f Los valores de control negativo debe ser mayor que o igual a 0,5 veces la NC_x y menor o igual a 1,5 veces el NC_x .
- f El PN (diferencia entre la media de los valores positivos y negativos) valor debe ser 0,400 o mayor

f El punto de corte se calcula añadiendo un factor de 0,5 a la NC_x.

Algunos especímenes que son reactivos en el procedimiento de selección no pueden ser reactivos en las pruebas de repetición. Esta fenómeno es altamente dependiente de la técnica utilizada en el funcionamiento de la prueba. Las fuentes más comunes de estos reactivos no repetibles son:

- f Lavado del grano inadecuado
- f La contaminación cruzada de las muestras no reactivas causadas por la transferencia de la muestra de antígeno alto título
- f La contaminación de la solución de sustrato OPD por agentes oxidantes
- f La contaminación del ácido usado como un reactivo de parada
- f La contaminación de la bandeja de reacción bien llanta con anti-HBs reactivo conjugado, o espécimen

Todos los sistemas de inmunoensayos altamente sensibles tienen un potencial de reacciones no específicas, pero alta especificidad de repeatably especímenes reactivos pueden ser confirmados por pruebas de neutralización. Es deseable llevar a cabo una

Página 10 de 13

Página 11

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

análisis de la especificidad de una prueba confirmatoria de neutralización autorizado por la FDA antes de informar a un donante / paciente que es un portador de HBsAg.

12. LIMITACIONES DEL MÉTODO; INTERFERENCIAS Y CONDICIONES

A. La muestra se limita a suero o plasma humano.

Se han identificado sustancias B. No interferentes.

C. Aunque la asociación de la infectividad y la presencia de HBsAg es fuerte, actualmente disponible métodos para la detección de HBsAg pueden no ser suficientemente sensible para detectar todas las unidades potencialmente infecciosos de sangre o posibles casos de hepatitis.

D. Kit de controles positivos y negativos debe ser conforme a las especificaciones del fabricante en el prospecto del kit literatura.

Controles E. Dentro de la casa deben tener una relación de señal a corte que cae dentro del rango determinado para cada lote individual.

13. rangos de referencia (valores normales)

Un valor normal para HBsAg debe ser negativo.

14. RESULTADOS DE LLAMADAS CRÍTICOS (VALORES DE PÁNICO)

No aplica.

15. ALMACENAMIENTO Y MANEJO DURANTE LAS PRUEBAS

Las muestras pueden permanecer a 20-25 ° C durante la preparación y el ensayo durante 4 horas.

16. MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA REALIZAR PRUEBA O ALMACENAMIENTO DE SISTEMA DE PRUEBA DE MUESTRAS SI FALLA

Otras pruebas autorizadas por la FDA para el total de HBsAg puede ser sustituido, pero deben ir acompañadas de los datos de validación para mostrar la equivalencia sustancial con estos ensayos. Métodos de ensayo no pueden ser sustituidos sin la aprobación del NCHS.

SISTEMA DE NOTIFICACIÓN 17. RESULTADO DE PRUEBA; PROTOCOLO PARA INFORMES llamadas importantes (SI APLICA)

No aplica.

18. TRANSFERENCIA O REFERENCIA DE MUESTRAS; PROCEDIMIENTOS PARA LA RENDICIÓN DE CUENTAS Y MUESTRAS SEGUIMIENTO

Los resultados del examen se documentan a través de la base de datos de gestión de laboratorio (Sección 3). En general, los estudios llevado a cabo en el HRL son patrocinados por un epidemiólogo de los CDC que se comunica los resultados a otra los participantes en el estudio. Los informes finales pueden ser electrónica o en forma impresa.

Los resultados de los estudios de seguimiento son

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

Las muestras de especímenes de almacenamiento a largo plazo se organizan por grupos de estudio. La ubicación de almacenamiento de cada muestra está en la lista con los datos de prueba.

19. Estadísticas y gráficos RESUMEN

Ensayos cualitativos son ensayos cualitativos con un resultado positivo, negativo o borderline / indeterminado. Los valores de absorbancia o de reactividad de las muestras se comparan con un valor de corte que es una relación de la control negativo significa y significa el control positivo. Dado que los controles se leen como valores de corte, parcelas de estos valores no se generan para fines de control de calidad.

La hepatitis B antígeno de superficie en el suero
NHANES 2003-2004

REFERENCIAS

1. Engvall E y Perlmann P. Enzyme-ensayo inmunoenzimático (ELISA) ensayo cuantitativo de inmunoglobulina G. *Immunochem* 1971; 8: 871-874.

2. Engvall E, Perlmann P. Ensayo inmunoenzimático. In: Böger P, ed. (Held.) Pérgamo Press, Oxford, pp. 553-556, 1971.
3. Engvall E, Jonsson K y Perlmann P. inmunoenzimático Ensayo II. Ensayo de cuantificación de antígeno de proteína, inmunoglobulina G, por medio de antígeno marcado con enzima y tubos recubiertos con anticuerpos. *Biochim Biophys Acta*. 251; 427 a 434, 1971.
4. VanWeemen BK, y Schuurs AHWM. Inmunoensayo usando conjugados antígeno-enzima. *FEBS Lett*. 15; 232-236: 1971.
5. Sabiduría GB. Inmunoensayo enzimático. *Clin. Chem*. 22; 1243 a 1255: 1976.
6. Wolters G, L Kuijpers, Kacaki J, y Schuurs A. fase sólida inmunoensayo enzimático para la detección de antígeno de superficie de la hepatitis B. *J. Clin. Pathol*. 29; 873-879: 1976.
7. Wei R, Caballero GJ, Zimmerman DH, y Bond Exemo. Inmunoensayo enzimático en fase sólida para la hepatitis B antígeno de superficie. *Clin. Chem*. 23; 813-815, 1977.
8. David GS, W Presentar, Martinis J, Wang R, Bartolomé I, Desmond W y Sevier ED. Monoclonal anticuerpos en la detección de la infección por hepatitis. *Med. Lab. Sci*. 38: 342-348.
9. Drouet J, Couroucé AM, Kalil J, Ropars C, los anticuerpos monoclonales frente a M. Fellous HBsAg producidos por hibridomas murinos, en la hepatitis viral (Szmunn, W., Alter, JJ, Maynard, JE, eds.) de Filadelfia: Franklon Instituto de Prensa, pp. 706-707 de 1982.
10. Goodall H, Miescher G, Meek FM, Janossy G, Thomas HC. Los anticuerpos monoclonales en una fase sólida ensayo radiométrico para HBsAg. *Med. Lab. Sci*. 1981; 38: 349-354.
11. Kennedy RC, Ioniscu-Matiu I, Aler-Storthz K, Henkel RD, Sánchez y, Dreesman GR. Caracterización de anti-hepatitis B antígeno de superficie de anticuerpos monoclonales. *Intervirology*. 1983; 19: 176-180.
12. Shih JW-K, Costa PJ, Dapolito GM y Gerin JL. Producción de anticuerpos monoclonales contra antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) producido por híbridos de células somáticas *J Virol Meth* 1980; 1:... 257-273.
13. varitas JR, Zurawaki VR. Anticuerpos monoclonales de alta afinidad para el antígeno de superficie de hepatitis B producidos por híbridos de células somáticas. *Gastroenterología*. 1981; 80: 225-232.
14. Departamento de Salud y Servicios Humanos. Bioseguridad en microbiológica y biomédica laboratorios. HHS publicación (NIH) 88-8395. Washington (DC): US Government Printing Office. 1988.

ms_04687787190V14.0

HBsAg II

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

cobas[®]

REF	Σ	SYSTEM
04687787 190	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y **cobas e**.

Aprobación regulatoria

El presente test ha obtenido el marcado CE cumpliendo con la Directiva 98/79/CE. El funcionamiento del test ha sido establecido y certificado por un organismo de notificación según las especificaciones técnicas comunes (CTS) para el uso diagnóstico y el cribado de donaciones de sangre.

Características

El antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, un polipéptido de tamaño variable, es un componente de la envoltura externa de la partícula del virus de la hepatitis B (HBV).¹ La sangre de personas infectadas con HBV contiene, adicionalmente a las partículas infecciosas intactas del HBV, un excesivo número de partículas más pequeñas "vacías" no infecciosas que contienen asimismo el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.² Todas las partículas tienen en común al determinante **a** del HBsAg, objetivo principal de la inmunorespuesta. Son numerosos los determinantes de subtipo de HBsAg reunidos bajo la denominación "determinante **a**" y se definen como **d**, **y**, **w1-w4**, **r** y **q**.³ En condiciones extremas (causadas por tratamiento antiviral o por el sistema inmunológico mismo), el virus puede expresar diferentes tipos de mutantes de HBsAg (los así llamados *mutantes de escape*). Algunos mutantes pueden hacer que los análisis HBsAg de uso comercial pierdan su capacidad de detección.⁴ El test Elecsys HBsAg II fue especialmente concebido para detectar una multitud de estos mutantes.

La detección del HBsAg en suero o plasma humanos indica una infección por el virus B de la hepatitis. HBsAg es el primer marcador inmunológico y generalmente está presente ya días o incluso semanas antes de que aparezcan los síntomas clínicos. El HBsAg se observa en personas con infecciones de hepatitis B agudas y crónicas.

La determinación del HBsAg se aplica en el marco del proceso diagnóstico para identificar personas infectadas por el virus de la hepatitis B, así como para evitar su transmisión mediante la sangre y los hemoderivados.

Las pruebas de HBsAg también se emplean en el seguimiento del curso de la enfermedad en personas con una infección aguda o crónica por el HBV⁵ y, en ciertos casos, para controlar la eficacia del tratamiento antiviral.⁶

Adicionalmente, las pruebas de HBsAg se recomiendan como parte de la profilaxis prenatal, a fin de iniciar medidas apropiadas para prevenir en lo posible la transmisión de una infección de HBV al recién nacido.^{7,8}

El test Elecsys HBsAg II emplea anticuerpos monoclonales y policlonales anti-HBs (de ratón y oveja) para la determinación del HBsAg.

Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1^ª incubación: 50 µL de muestra, dos anticuerpos monoclonales biotinilados anti-HBsAg y una mezcla de anticuerpo monoclonal anti-HBsAg y anticuerpos policlonales anti-HBsAg marcados con quelato de rutenio⁹ forman un complejo sándwich.
- 2^ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia generada por la reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como HBSAG II.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:

Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpos anti-HBsAg-biotina (tapa gris), 1 frasco, 8 mL:

Dos anticuerpos biotinilados monoclonales anti-HBsAg (ratón) > 0.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.5; conservante.

R2 Anticuerpo anti-HBsAg-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 7 mL:

Anticuerpo monoclonal anti-HBsAg (ratón), anticuerpos policlonales anti-HBsAg (oveja) marcados con quelato de rutenio > 1.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 8.0; conservante.

HBSAG II Cal1 Calibrador 1 negativo (tapa blanca), 2 frascos de 1.3 mL c/u:

Suero humano, conservante.

HBSAG II Cal2 Calibrador 2 positivo (tapa negra), 2 frascos de 1.3 mL c/u:

HBsAg aproximadamente. 0.5 UI/mL en suero humano, conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso.

Los calibradores han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizados individualmente que no presenta anticuerpos anti-HCV, anti-HIV ni HBsAg (sólo HBSAG II Cal1).

Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El suero que contiene HBsAg (HBSAG II Cal2) fue inactivado utilizando β-propiolactona y rayos ultravioleta.

Dado que ni la inactivación ni el método de test pueden excluir con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este tipo de material con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{9,10}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

2015-08, V 14.0 Español

1 / 5

HBsAg II

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B



Analizadores Elecsys 2010 y **cobas e 411**: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos inmediatamente y guardar a 2-8 °C en posición vertical.

Debido a posibles efectos de evaporación, se recomienda no efectuar más de 5 calibraciones por juego de frascos de calibradores.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**: Si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, transvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Guardar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar **un solo** procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Advertencia: Las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre los marcadores amarillos está destinado exclusivamente para el sistema **cobas 8000**. Usando el sistema **cobas 8000**, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera usual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602	4 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411	4 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411	6 semanas, si se conserva alternadamente en el refrigerador y en los analizadores (hasta un total de 42 horas a 20-25 °C)

Estabilidad de los calibradores	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411 , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602 , a 20-25 °C	emplear sólo una vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado en suficiente número y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o en tubos que contienen gel de separación.

Plasma con heparina de litio, EDTA y citrato, así como plasma recogido con tubos que contienen gel de separación.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

Estabilidad: 5 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C. Las muestras pueden congelarse hasta 4 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de realizar el ensayo.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF] 04687876190, PreciControl HBsAg II, para 8 x 1.3 mL de PreciControl HBsAg II 1 y 2 c/u
- [REF] 11820648122, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1 mL de reactivo de confirmación y control resp.
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o **cobas e 411**: Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y **cobas e 411**:
 - [REF] 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
 - [REF] 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
 - [REF] 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
 - [REF] 11933159001, adaptador para SysClean
 - [REF] 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
 - [REF] 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:
 - [REF] 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
 - [REF] 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
 - [REF] 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
 - [REF] 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
 - [REF] 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
 - [REF] 03027651001, SysClean Adapter M
- Material adicional para todos los analizadores:
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.



ms_04687787190V14.0

HBsAg II

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

cobas®

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y taponar los frascos. Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de usar, volver a guardar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**).

Calibración

Trazabilidad: Este método ha sido estandarizado frente al estándar del NIBSC (número de código: 00/588; Segundo Estándar Internacional de la OMS para HBsAg, subtipo adw2, genotipo A; UI/mL).

También se analizaron los siguientes materiales de referencia del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania, (resultados expresados en UI/mL) y se compararon con el estándar de la OMS:

Estándar AD del Instituto Paul Ehrlich -IPE- (ficha informativa 1985, subtipo AD; 1000 UI/mL; inactivado)

Estándar AY del IPE (ficha informativa 1985, subtipo AY; 1000 UI/mL; inactivado)

(1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.34 UI/mL del estándar AY del IPE y 1 UI/mL del estándar de la OMS corresponde a 0.44 UI/mL del estándar AD del IPE)

Intervalo de calibraciones:

Efectuar la calibración una vez por cada lote de reactivos con los calibradores HBSAG II Cal1, HBSAG II Cal2 y reactivos frescos registrados como máximo 24 horas antes de usar el analizador.

Se recomienda repetir la calibración:

- después de 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- después de 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl HBsAg II está fuera del intervalo definido
- más frecuentemente si así lo prevén las regulaciones pertinentes

Intervalo teórico de las señales de electroquimioluminiscencia (counts) para los calibradores:

Calibrador negativo (HBSAG II Cal1): 600-1700, calibrador positivo (HBSAG II Cal2): 3000-11000.

Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl HBsAg II.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Nota:

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos únicamente para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en el analizador **cobas e 602**). Para ello, se recomienda consultar la ficha de valores incluida en el pack de reactivos o el estuche PreciControl para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el valor de corte basándose en la medición de HBSAG II Cal1 y HBSAG II Cal2.

Los resultados se indican tanto como reactivos o no reactivos así como con un índice de corte (señal de la muestra/valor de corte).

Interpretación de los resultados

Muestras con un índice de corte < 0.90 son no reactivas en el test Elecsys HBsAg II. Las muestras se consideran negativas para el HBsAg y no requieren análisis posterior.

Las muestras con un índice de corte dentro del intervalo ≥ 0.90 a < 1.0 se consideran límites en el test Elecsys HBsAg II.

Las muestras con un índice de corte ≥ 1.0 se consideran reactivas.

Se recomienda volver a analizar por duplicado con el test Elecsys HBsAg II todas las muestras inicialmente reactivas o límites. Si en ambos casos se encuentran valores < 0.90 para el índice de corte, las muestras se consideran negativas para HBsAg. Las muestras inicialmente reactivas o límites con un índice de corte ≥ 0.90 en cualquiera de las redeterminaciones se consideran repetidamente reactivas. Las muestras repetidamente reactivas deben confirmarse empleando un ensayo independiente de neutralización (Elecsys HBsAg Confirmatory Test).

Las muestras confirmadas por neutralización con anticuerpos humanos anti-HBs se consideran positivas para HBsAg.

Limitaciones del análisis - interferencias

El test no se ve afectado por ictericia (bilirrubina < 684 μ mol/L o < 40 mg/dL), hemólisis (Hb < 1.24 mmol/L o < 2 g/dL), lipemia (triglicéridos < 22.8 mmol/L o < 2000 mg/dL) ni biotina < 164 nmol/L o < 40 ng/mL.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 6210 UI/mL.

No se detectaron resultados falsos negativos debidos al efecto prozona con el test Elecsys HBsAg II hasta una concentración de 1.5 millones de UI/mL.

No se registran indicios de una pérdida significativa de la sensibilidad o especificidad en muestras con niveles elevados de IgM de hasta 3678 mg/dL, de IgA hasta 3250 mg/dL y de IgG hasta 3817 mg/dL.

No se detectaron interferencias significativas con 21 fármacos de uso común.

Los conocimientos científicos actuales aún no permiten comprobar siempre y sin excepción todas las muestras o personas infectadas con HBsAg con los métodos de ensayo disponibles. Un resultado de test negativo no descarta con absoluta seguridad la posibilidad de una exposición o una infección por el virus de la hepatitis B. Resultados negativos para muestras de personas expuestas al virus pueden deberse a concentraciones de antígenos inferiores al límite de detección o a la falta de reactividad de los antígenos frente a los anticuerpos empleados en este ensayo.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina y el ruténio. Estos efectos se han minimizado gracias a una concepción analítica adecuada.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:

Garantice que el test Elecsys HBsAg II sea incorporado a la lista de "Lavados especiales" (Utilidades → Lavados especiales → Inmuno) en combinación con todos los test incluyendo el propio test Elecsys HBsAg II:

Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
HBsAg II	1	HBsAg II	x	x	x
HBsAg II	1	cada test más	x	x	x

Actualice siempre la lista de "Lavados especiales" al incorporar nuevos test.

Asegúrese de activar "Paso 1" y "Paso 2" para realizar el test Elecsys Anti-HBs:

Del test	Paso	Al test	Paso 0	Paso 1	Paso 2
Anti-HBs	1	HBsAg II	-	x	x

HBsAg II

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Añada las indicaciones descritas introduciéndolas manualmente a la lista de "Lavados especiales". Consulte el manual del operador.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Límite de detección

La sensibilidad fue obtenida midiendo la concentración del HBsAg correspondiente a la señal de medición del valor de corte en curvas estándar de diluciones seriales de estándares de HBsAg (ad y ay) en suero humano negativo para el HBV.

Muestra	Estándares del Instituto Paul Ehrlich				Estándar 00/588 de la OMS	
	Subtipo ad, 1985		Subtipo ay, 1985		Subtipo ad	
	IC	U/mL	IC	U/mL	IC	U/mL
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Sensibilidad del valor de corte (valor de corte = 0.9)	≤ 0.04 U/mL		≤ 0.04 U/mL		≤ 0.1 U/mL	

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada empleando reactivos Elecsys, sueros humanos y controles.

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411						
Muestra	Repetibilidad ^{f)}			Precisión intermedia ^{g)}		
	Media IC ^{d)}	DE IC	CV %	Media IC	DE IC	CV %
SH ^{e)} , negativo	0.333	0.026	7.7	0.429	0.043	10.1
SH, ligeramente positivo	3.95	0.088	2.2	1.43	0.082	5.7
SH, positivo	55.7	2.19	3.9	113	1.28	1.1
PreciControl HBSAG II 1	0.505	0.042	8.3	0.380	0.044	11.7
PreciControl HBSAG II 2	3.77	0.055	1.5	3.41	0.113	3.3

b) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

c) Precisión intermedia = entre series (n = 10)

d) IC = índice de corte

e) SH = suero humano

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602						
Muestra	Repetibilidad ^{f)}			Precisión intermedia ^{g)}		
	Media IC	DE IC	CV %	Media IC	DE IC	CV %
SH, negativo	0.412	0.036	8.7	0.346	0.082	23.8
SH, ligeramente positivo	2.42	0.048	2.0	2.34	0.141	6.0
SH, positivo	284	3.27	1.2	280	11.2	4.0

cobas®

Muestra	Repetibilidad ^{f)}			Precisión intermedia ^{g)}		
	Media IC	DE IC	CV %	Media IC	DE IC	CV %
PreciControl HBSAG II 1	0.455	0.038	8.5	0.439	0.049	11.2
PreciControl HBSAG II 2	3.59	0.075	2.1	3.61	0.126	3.49

f) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

g) Precisión intermedia = dentro del laboratorio (protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), 6 veces al día durante 10 días (n = 60)).

Especificidad analítica

Se han analizado 1596 muestras que contienen sustancias potencialmente interferentes con el test Elecsys HBsAg II:

- con anticuerpos contra los virus de HA, HC, IH, TLH, CM, EB, HS, la rubéola, el parvovirus, el virus varicela-zoster, el parásito *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Borrelia* y *Listeria*
- con autoanticuerpos (ANA, LES), títulos elevados de factor reumatoide o anticuerpos HAMA
- positivas para paperas, sarampión, malaria
- tras vacunación contra el HBV y la influenza
- de pacientes con gammopatía monoclonal y mieloma/linfoma múltiple, pacientes bajo diálisis o pacientes con hepatopatías por alcoholismo
- de embarazadas

No se registraron resultados falsos positivos. 14 muestras fueron positivas para HBsAg (1 de cada grupo de pacientes con resultados positivos para los anticuerpos contra el virus de HA, IH, HTL y EB; 1 de un paciente bajo diálisis y 9 de embarazadas). 2 muestras (1 tras vacunación contra el HBV y 1 con FR elevados) fueron inicialmente positivas, pero negativas tras realizar la segunda medición. La especificidad general fue del 100 % (límite inferior de confianza del 95 %, unilateral: 99.81 %).

Sensibilidad clínica

Un total de 1025 muestras confirmadas positivas para HBsAg en varios estados de la enfermedad fueron analizadas con el test Elecsys HBsAg II. 1024 muestras fueron identificadas correctamente (1 muestra fue repetidamente negativa (IC 0.81-0.88), neutralizada positiva con el test Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negativa en un tercer análisis de HBsAg, negativa para anticuerpos anti-HBs, negativa para anticuerpos anti-HBe, negativa para el HBeAg, positiva para los anticuerpos anti-HBc). La sensibilidad en este grupo de 1025 muestras fue del 99.9 %.

Un total de 156 muestras genotipizadas (genotipo A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), sin asignar (1)) y todos subtipos del HBsAg bien conocidos (CNTS "Centre National de la Transfusion Sanguine", n = 9 paneles de subtipos) fue analizado con el test Elecsys HBsAg II. Todas las muestras fueron positivas excepto 6 (2 del genotipo A, 1 del genotipo D y 3 del genotipo E) de ADN del HBV negativo o bajo (también negativas en los otros test de HBsAg). Un total de 115 muestras que comprenden diferentes mutaciones del HBsAg fueron analizadas con el test Elecsys HBsAg II y comparadas con otros 3 exámenes de HBsAg registrados.

Panel de mutantes	Elecsys HBsAg II analizado/positivo
Panel 1 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando sustituciones de aminoácidos relacionadas a resistencia contra las vacunas, resistencia contra el tratamiento con inmunoglobulina humana contra la HB o reactividad menoscabada del HBsAg)	41/40 ^{h)}
Panel 2 de muestras nativas mutantes (cepas mostrando alteraciones de otros aminoácidos)	24/24
Panel 3 de muestras nativas mutantes	19/17 ⁱ⁾

ms_04667767190V14.0

HBsAg II

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

cobas®

Panel de mutantes	Elecsys HBsAg II analizado/positivo
Panel de muestras mutantes recombinadas	31/31
Total	115/112

h) muestras (mutación G145R) fueron negativas en todos los análisis (IC 0.1-0.8); todas las mediciones fueron efectuadas con una dilución del 1:40 (SFB: suero fetal bovino)

i) muestras (mutación M133L/M143T/G145R y mutación T45S/I49R/I131T114I/186P, respectivamente) fueron negativas con todas las pruebas; la primera mutación fue analizada con 3 pruebas (IC 0.03-0.76), la segunda mutación con 4 pruebas (IC 0.03-0.78)

El test Elecsys HBsAg II muestra una muy buena concordancia con los datos indicados en la información del producto de 8 paneles de funcionamiento (Boston Biomedica, Inc.), con 140 muestras positivas de 150 muestras analizadas. Todas las muestras declaradas como positivas fueron positivas en el test Elecsys HBsAg II, con una sensibilidad resultante del 100 %.

Especificidad clínica

La especificidad del test Elecsys HBsAg II comprobada en un grupo de 6360 donantes de sangre dio los siguientes resultados: muestras inicialmente reactivas (IR) 99.91 %; muestras repetidamente reactivas (RR) 99.98 %.

En el grupo de 3593 muestras diarias de rutina (de pacientes hospitalizados, pacientes en consultorios externos y prequirúrgicos, trabajadores sanitarios y voluntarios anónimos), la especificidad (IR y RR) fue del 99.88 %.

Grupo	Cantidad	Inicialmente reactivas	repetid. reactivo	confirmado positivo
Donantes de sangre	6360	8	3	2
Hospitalizados	3593	181	176 ^{j)}	122 ^{k)}

j) 5 muestras no pudieron repetirse debido a que el volumen de muestra no era suficiente.

k) 55 muestras no pudieron ser neutralizadas debido a que el volumen de muestra no era suficiente, 1 muestra fue negativa con el test Elecsys HBsAg II

Suero comparado con plasma

Las muestras de suero y plasma con heparina de litio, EDTA y citrato fueron recogidas de 27 donantes de sangre internos, negativos para HBsAg a las que se añadió parcialmente HBsAg. La recuperación para muestras de plasma negativas y positivas fue comparada con la muestra de suero correspondiente.

Tubos para separación de suero (TSS) comparados con tubos para separación de plasma (TSP)

Las muestras de suero, suero TSS y plasma TSP fueron recogidas de 25 donantes internos negativos para HBsAg a las que se añadió parcialmente HBsAg. La recuperación para muestras TSS/TSP negativas y positivas fue comparada con la muestra de suero correspondiente.

		Medida para muestras negativas			Medida para muestras positivas		
		IC	Recuperación %	Intervalo %	IC	Recuperación %	Intervalo %
N = 27	Suero	0.99			26.52		
	Plasma con heparina de litio	0.43	110	95-133	25.97	99	89-109
	Plasma con EDTA	0.41	107	86-126	26.85	102	90-110
	Plasma con citrato	0.48	124	100-148	27.30	103	89-118
N = 25	Suero	0.42			22.88		
	TSS	0.38	92	70-112	22.16	97	80-110
	TSP	0.44	107	80-147	22.43	99	89-111

Todo el material de muestras fue apto para su medición con el test Elecsys HBsAg II.

Paneles de seroconversión

La sensibilidad de seroconversión del test Elecsys HBsAg II ha sido demostrada en el análisis de 56 paneles comerciales de seroconversión y comparada con pruebas HBsAg registradas. El test Elecsys HBsAg II demostró detectar la seroconversión en todos los paneles de forma equivalente o más temprana que otros test de HBsAg.

Referencias bibliográficas

- Gerlich W. Viral Hepatitis. Section 2, Churchill Livingstone, Ed. Zuckermann AJ, Thomas HC, 1993:83-113.
- Hollinger FB. Hepatitis B virus. In Fields BN, Knipe DM (eds). Virology ed. 2 New York Plaven Press 1990;2:2171-2236.
- Couroucé-Pauty AM, Plancon A, Soulier JP. Distribution of HBsAg Subtypes in the World. Vox Sang 1983;44:197-211.
- Gerlich W. Diagnostic Problems Caused by HBsAg Mutants – A Consensus Report of an Expert Meeting. Intervirology 2004;47:310-313.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Seminars in Liver Disease 1991;11(2):73-83.
- Frösner G, Schomerus H, Wiedmann KH, et al. Diagnostic significance of quantitative HBsAg determination in acute and chronic hepatitis B infection. Eur J Clin Microbiol 1982;1:52-58.
- CDC. Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: Prenatal Screening of all Pregnant Women for Hepatitis-B-Surface Antigen: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1988;37:341-355.
- Stiko Recommendations, Bundesgesundheitsbl. 1996;1/96:32-42.
- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica cambio o suplementos significativos.

© 2014, Roche Diagnostics

CE 0123

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68205 Mannheim
www.roche.com



HBeAg

Antígeno e de la hepatitis B



REF	Σ	SYSTEM
11820583 122	100	Elecsys 2010 MODULAR ANALYTICS E170 cobas e 411 cobas e 601 cobas e 602

Español

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e.

Características

Referencias bibliográficas^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}

El antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) es un producto del gen pre-C/C que se detecta en los hepatocitos durante la replicación del virus de la hepatitis B. Tras la proteólisis, la proteína e del virus de la hepatitis B es secretada al suero sin formar partículas y en diversos tamaños (16-20 kD).

El HBeAg aparece en suero durante la infección aguda por el VHB y puede detectarse durante un corto período de tiempo (días a semanas). La detección del HBeAg depende normalmente de la existencia de grandes cantidades de virus. El HBeAg es el primer marcador serológico que resulta negativo al concluir la fase aguda de la hepatitis B y es sustituido por el anticuerpo correspondiente (anti-HBe). Puede suceder que una infección aguda o persistente por el VHB curse sin detectarse el HBeAg. Si en estos casos se detectan anticuerpos anti-HBe, esto indica la presencia de mutaciones del codón de parada del pre-core que pueden asociarse a cantidades altas, bajas o incluso indetectables del virus.

Por eso, para controlar el curso de una infección por el VHB, se recomienda combinar el test de anticuerpos anti-HBe con el test del HBeAg.

El test Elecsys HBeAg emplea anticuerpos monoclonales anti-HBe de ratón para la determinación del HBeAg.

Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: El HBeAg de 35 µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-HBeAg y un anticuerpo monoclonal anti-HBeAg marcado con quelato de rutenio³ forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- El software proporciona automáticamente los resultados comparando la señal de electroquimioluminiscencia generada por la reacción de la muestra con la señal del valor de corte obtenido anteriormente por calibración.

a) Quelato Tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru)(bpy)₃²⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El rack pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como HBEAG.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpos anti-HBeAg-biotina (tapa gris), 1 frasco, 12 mL:
Anticuerpo biotinilado monoclonal anti-HBeAg (ratón) > 0.8 mg/L; tampón TRIS 50 mmol/L, pH 7.4; conservante.

R2 Anticuerpos anti-HBeAg-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 12 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-HBeAg (ratón) marcado con quelato de rutenio 0.3 mg/L; tampón TRIS 50 mmol/L, pH 7.4; conservante.

HBEAG Cal1 Calibrador 1 negativo (tapa blanca), 2 frascos de 1.0 mL c/u:
Suero humano, conservante.

HBEAG Cal2 Calibrador 2 positivo (tapa negra), 2 frascos de 1.0 mL c/u:
HBeAg (E. coli, rADN) ≥ 3.5 U-IPE/mL⁹ en tampón HEPES^c, pH 7.4; conservante.

b) Unidades del Instituto Paul Ehrlich

c) HEPES = ácido [4-(2-hidroxietil)-piperazina] etanosulfónico

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.

Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.

Elimine los residuos según las normas locales vigentes.

Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los hemoderivados han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente y libre de HBsAg o de anticuerpos anti-HCV y anti-HIV. Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{10,11}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos inmediatamente y guardar a 2-8 °C en posición vertical.

Para evitar posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 5 calibraciones por juego de frascos.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: Si no se requiere el volumen total para la calibración en los analizadores, transvasar las alícuotas de los calibradores listos para el uso a los frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Guardar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Advertencia: Las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre los marcadores amarillos está destinado exclusivamente para el sistema cobas 8000. Usando el sistema



HBeAg

Antígeno de la hepatitis B

cobas®

cobas 8000, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera usual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

Conservar el estuche de reactivos Elecsys **en posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores	8 semanas

Estabilidad de los calibradores de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411 , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602 a 20-25 °C	emplear sólo una vez

Conservar los calibradores **en posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado en suficiente número y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra.

Plasma tratado con heparina de sodio, EDTA tripotásico y citrato sódico.

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

Estabilidad: 7 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C. Las muestras pueden congelarse hasta 6 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.

Centrifugar cuidadosamente las muestras congeladas, las muestras conteniendo precipitado y las muestras a medirse repetidamente antes de realizar el test.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 4 etiquetas para los frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- [REF 11876376122](#), PreciControl HBeAg, 8 x 1.3 mL de PreciControl HBeAg 1 y 2 resp.

- [REF 11732277122](#), Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente de muestras o [REF 03183971122](#), Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente de muestras
- [REF 11776576322](#), CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
- Equipo usual de laboratorio
- Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 o **cobas e 411**: Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y **cobas e 411**:
 - [REF 11662988122](#), ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
 - [REF 11662970122](#), CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
 - [REF 11930346122](#), Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
 - [REF 11933159001](#), adaptador para SysClean
 - [REF 11706802001](#), Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
 - [REF 11706799001](#), Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:
 - [REF 04880340190](#), ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
 - [REF 04880293190](#), CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
 - [REF 03023141001](#), PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
 - [REF 03005712190](#), ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
 - [REF 12102137001](#), AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
 - [REF 03023150001](#), WasteLiner, bolsas de residuos
 - [REF 03027651001](#), SysClean Adapter M
- Material adicional para todos los analizadores:
 - [REF 11298500316](#), ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente para el sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metodica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de efectuar una calibración, guardar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**).

Calibración

Trazabilidad: El presente test ha sido estandarizado frente al "material de referencia de HBe 82 (HBeAg)" del Instituto Paul Ehrlich de Langen, Alemania. Las unidades indicadas - U/mL - son empleadas por el Instituto Paul Ehrlich.

Efectuar la calibración con cada estuche de reactivos empleando los calibradores HBEAG Cal1, HBEAG Cal2 y reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se recomienda repetir la calibración:

Intervalo de calibraciones:

HBeAg

Antígeno de la hepatitis B



- tras 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- tras 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl HBeAg está fuera del intervalo definido
- más frecuentemente si así lo prevén las regulaciones pertinentes

Intervalo teórico de las señales de electroquimioluminiscencia (counts) para los calibradores:

Calibrador negativo (HBEAG Cal1): 400-2000,
calibrador positivo (HBEAG Cal2): 20000-100000.

Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl HBeAg.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben estar dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Deben cumplirse las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad vigentes.

Nota:

Por razones técnicas, los valores diana reasignados y válidos únicamente para una combinación específica de un reactivo y un lote de control deben ser introducidos manualmente en todos los analizadores (excepto en el analizador **cobas e 602**). Para ello, se recomienda consultar la ficha de valores incluida en el pack de reactivos o el estuche PreciControl para asegurarse de utilizar los valores diana correctos.

Si se emplea un nuevo lote de reactivo o de control, el analizador utilizará los valores originales codificados en los códigos de barras del control.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente el valor de corte basándose en la medición de HBEAG Cal1 y HBEAG Cal2. Los resultados se indican como reactivos o como no reactivos así como con un índice de corte (señal de la muestra/valor de corte).

Interpretación de los resultados

Las muestras con un índice de corte < 1.0 son no-reativas en el test Elecsys HBeAg. Estas muestras se consideran negativas para HBeAg.

Muestras con un índice de corte ≥ 1.0 son reactivas en el test Elecsys HBeAg. Estas muestras se consideran positivas para HBeAg.

Limitaciones del análisis - interferencias

El test no se ve afectado por ictericia (bilirrubina < 428 μmol/L o < 25 mg/dL), hemólisis (Hb < 0.99 mmol/L o < 1.6 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL), ni biotina (< 164 nmol/L o < 40 ng/mL).

Criterio: Identificación correcta de las muestras negativas y positivas.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración de 2400 UI/mL.

El efecto prozona (high-dose hook) no produce resultados falsos negativos con el test Elecsys HBeAg.

Se analizaron in vitro 19 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos dirigidos contra anticuerpos específicos del analito, la estreptavidina y el ruteno. Estos efectos se han minimizado gracias a una concepción analítica adecuada.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601** y **cobas e 602**:

En caso de procesar de forma combinada los test Elecsys HBsAg II/Anti-HBs y Elecsys HBeAg/Anti-HBe, asegúrese de introducir los datos bajo la sección "Lavado especial" del software del sistema y de comprobar el "1. Paso" (ejecutar lavado). Sirvase consultar el manual del operador.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos

Límite de detección: ≤ 0.30 U-IPE/mL

La sensibilidad fue obtenida midiendo la concentración del HBeAg correspondiente a la señal de medición del valor de corte en curvas estándar de diluciones seriales del estándar de referencia HBeAg y sueros humanos HBeAg-positivos en suero humano negativo para el VHB.

Muestra	Estándar del IPE		Sueros humanos					
	HBeAg 82		Suero 1		Suero 2		Suero 3	
	IC	U/mL	IC	U/mL	IC	U/mL	IC	U/mL
1	5.87	1.25	5.67	1.38	6.71	1.67	4.74	1.14
2	3.07	0.63	3.00	0.69	3.34	0.84	2.40	0.57
3	1.59	0.31	1.56	0.34	1.74	0.42	1.24	0.28
4	0.88	0.16	0.82	0.17	0.90	0.21	0.70	0.14
Sensibilidad del valor de corte	0.19 U/mL		0.22 U/mL		0.22 U/mL		0.20 U/mL	

Dilución

Las muestras pueden diluirse con Diluent Universal o suero humano negativo para el VHB.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada empleando los reactivos Elecsys, sueros humanos y controles:

Muestra	Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411					
	Repetibilidad ^{d)}			Precisión intermedia ^{e)}		
	Media IC ^{f)}	DE IC	CV %	Media IC	DE IC	CV %
SH ^{g)} , negativo	0.12	0.005	4.0	0.14	0.01	4.0
SH, negativo	-	-	-	0.50	0.01	1.7
SH, positivo	33.0	1.32	4.0	-	-	-
SH, positivo	235	6.63	2.8	64.8	3.17	4.9
PreciControl HBeAg 1	0.14	0.01	6.6	0.13	0.01	4.5
PreciControl HBeAg 2	10.6	0.16	1.6	10.2	0.17	1.7

d) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

e) Precisión intermedia = entre series (n = 10)

f) IC = índice de corte

g) SH = suero humano

Muestra	Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602					
	Repetibilidad ^{h)}			Precisión intermedia ^{g)}		
	Media IC	DE IC	CV %	Media IC	DE IC	CV %
SH, negativo	0.11	0.006	5.1	0.15	0.017	11.0
SH, ligeramente positivo	13.3	0.177	1.3	15.1	0.655	4.3
SH, positivo	1880	22.25	1.2	1393	69.76	5.0
PreciControl HBeAg 1	0.10	0.007	6.4	0.12	0.012	10.2
PreciControl HBeAg 2	12.8	0.321	2.5	12.5	0.511	4.1

h) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)



HBeAg

Antígeno e de la hepatitis B



i) Precisión intermedia = intralaboratorio (protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute); 6 veces al día durante 10 días (n = 60))

Especificidad analítica

No se observan reacciones cruzadas con el VHA, VHC, VCM, VEB, VSH, VIH 1+2, VHTL, E. coli, Toxoplasma gondii, la rubéola ni Treponema pallidum.

Las mediciones fueron efectuadas con cada uno de los agentes patógenos aquí enumerados con ≥ 8 muestras de suero o plasma positivas para los agentes mencionados o que contuvieran autoanticuerpos (AMA, SLE).

Sensibilidad clínica

De un total de 334 muestras de pacientes con una infección por el VHB aguda o persistente, fueron determinadas con el test Elecsys HBeAg y el test de comparación 132 muestras coincidentemente reactivas y 190 muestras coincidentemente no reactivas. Sólo se encontraron resultados discrepantes en muestras ligeramente reactivas (7 muestras reactivas y 5 muestras no reactivas con el test Elecsys HBeAg). 61 muestras de un total de 61 de un panel comercial fueron coincidentemente reactivas.

Especificidad clínica

La especificidad del test fue determinada con muestras de donantes de sangre escogidos aleatoriamente.

Grupo	Cantidad analizada	Cantidad reactiva	Especificidad (%)
Donantes de sangre	1002	0	100

239 muestras medidas de un total de 242 muestras de pacientes hospitalizados, embarazadas y pacientes en diálisis, fueron no reactivas con el test Elecsys HBeAg y 222 de 242 fueron no reactivas en el test de comparación. 2 muestras coincidentemente reactivas así como una muestra reactiva en el test Elecsys HBeAg y no reactiva en el test de comparación, fueron positivas para el HBeAg. 18 muestras no reactivas en el test Elecsys HBeAg y ligeramente reactivas en el test de comparación fueron negativas en la determinación de HBeAg.

Referencias bibliográficas

- Bruss V, Gerlich WH. Formation of transmembranous hepatitis B e-antigen by translational in vitro processing of the viral precore protein. *Virology* 1988;163:268-275.
- Wang J, Lee AS, Ou JH. Proteolytic conversion of hepatitis B virus e antigen precursor to end product occurs in a postendoplasmic reticulum compartment. *J Virol* 1991;65:5080-5083.
- Milich DR, Jones JE, Hughes JL, et al. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1990;87:6599-6603.
- Brunetto MR, Stemler M, Bonino F, et al. A new hepatitis B virus strain in patients with severe anti-HBe positive chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1990;10:258-261.
- Carman WE, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989;588-591.
- Kuhns MC, McNamara AL, Perrillo RP, et al. Quantitation of hepatitis B virus DNA by solution hybridization: comparison with DNA polymerase and hepatitis B e antigen during antiviral therapy. *J Med Virol* 1989;27:274-281.
- Frösner G. *Moderne Hepatitisdiagnostik*. Kilian Verlag, Marburg 1996.
- Hollinger FB, Hepatitis B Virus. In: Fields BN, Knipe DM (eds), *Virology* ed. 2nd Raven Press New York 1990;2:2171-2236.
- Hoofnagle JH. Type B Hepatitis: *Virology, Serology and Clinical Course*. *Seminars in Liver Disease* 1981;1:7-14.
- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). *Fed. Register*.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodicas correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metódica se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla
GTIN	Número Global de Artículo Comercial

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.

© 2014, Roche Diagnostics



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



ANEXO 12

ENGERIX B de 10 microgramos (GSK) . Ficha Técnica preparado vacunal

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml

Para el vial:

Suspensión inyectable

Para la jeringa precargada:

Suspensión inyectable en jeringa precargada

Vacuna de hepatitis B (ADNr, adsorbida) (VHB)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Antígeno de superficie de la hepatitis B^{1,2} 10 microgramos

¹ Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,25 miligramos Al³⁺

² Producido en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnología de ADN recombinante

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Para el vial:

Suspensión inyectable.

Para la jeringa precargada:

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

La suspensión es blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Engerix- B Junior está indicado para la inmunización activa de personas no inmunes frente a la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causada por todos los subtipos conocidos. Los grupos de población susceptibles de inmunización vienen determinados por las recomendaciones oficiales.

Mediante la inmunización con Engerix- B Junior también se puede esperar la prevención de la hepatitis D (causada por el agente delta), dado que ésta no se produce en ausencia de una infección de hepatitis B.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis

Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) está destinada para su utilización en sujetos hasta los 15 años de edad inclusive, incluyendo recién nacidos. Engerix- B (20 µg/1 ml) está destinada para su utilización en sujetos a partir de los 16 años de edad.

Sin embargo, Engerix- B (20 µg/1 ml) también se puede utilizar en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive, con una pauta de 2 dosis, en aquellas situaciones en las que haya un riesgo bajo de infección por hepatitis B durante la pauta de vacunación y se pueda asegurar el cumplimiento de la misma [ver sección 5.1 y ficha técnica de Engerix- B (20 µg/1 ml)].

Pautas de inmunización primaria

- Sujetos hasta los 15 años de edad inclusive:

Se pueden recomendar dos pautas de inmunización primaria:

Una pauta de 0, 1 y 6 meses confiere una protección óptima en el mes 7 y produce concentraciones elevadas de anticuerpos.

Una pauta acelerada, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, que conferirá una protección más rápida y de la que se espera proporcione un mejor cumplimiento por parte del paciente. Con esta pauta, se debe administrar una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar protección a largo plazo, ya que las concentraciones de anticuerpos después de la tercera dosis son menores que las obtenidas después de la pauta de 0, 1 y 6 meses. En niños, esta pauta permitirá la administración simultánea de la vacuna de hepatitis B con otras vacunas pediátricas.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes sometidos a hemodiálisis:

Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo los pacientes sometidos a hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria reducida a las vacunas de hepatitis B. Puede utilizarse la pauta de 0, 1, 2 y 12 meses o la pauta de 0, 1 y 6 meses de Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml). De acuerdo con la experiencia en adultos, la vacunación con una mayor dosis de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Deben considerarse análisis serológicos después de la vacunación. Pueden ser necesarias dosis adicionales de la vacuna para asegurar un nivel protector de anti-HBs \geq 10 UI/l.

- Exposición presunta o conocida al VHB:

En circunstancias en las que se ha producido una exposición reciente al VHB (p.ej., un pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix- B Junior simultáneamente con la IgHB, aunque deben administrarse en lugares de inyección diferentes (ver sección 4.5). Se debe aconsejar la pauta de inmunización acelerada de 0, 1, 2 y 12 meses.

- Recién nacidos de madres portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) de estos recién nacidos se debe empezar en el nacimiento, y se han seguido dos pautas de inmunización. Puede seguirse tanto la pauta de 0, 1, 2 y 12 meses como la pauta de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, la primera pauta proporciona una respuesta inmunitaria más rápida. Puesto que puede incrementar la eficacia protectora, siempre que esté disponible se debe administrar inmunoglobulina frente a la hepatitis B (IgHB) simultáneamente con Engerix- B Junior, en lugares de inyección diferentes.

Estas pautas de vacunación se pueden ajustar para ser acopladas a las prácticas de inmunización locales en relación a la edad recomendada de administración de otras vacunas pediátricas.

Dosis de recuerdo

Los datos actuales no apoyan la necesidad de una dosis de recuerdo en sujetos inmunocompetentes que han respondido a una pauta de vacunación primaria completa (Lancet 2000, 355:561).

Sin embargo, se deben administrar dosis de recuerdo en sujetos inmunocomprometidos (p.ej., en sujetos con insuficiencia renal crónica, pacientes hemodializados, sujetos VIH positivos), para mantener concentraciones de anticuerpos anti-HBs iguales o mayores al nivel de protección aceptado de 10 UI/l. En estos sujetos inmunocomprometidos se aconsejan análisis post vacunación cada 6-12 meses.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones nacionales sobre vacunación de recuerdo.

Intercambiabilidad de vacunas de hepatitis B

Ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”.

Forma de administración

Engerix- B Junior se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea en niños o en la cara anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños.

Excepcionalmente, en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, la vacuna se puede administrar por vía subcutánea.

4.3 Contraindicaciones

Engerix- B Junior no se debe administrar a personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de Engerix- B Junior.

Como con otras vacunas, la administración de Engerix- B Junior se debe posponer en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve no es una contraindicación para la vacunación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Debido al largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que exista una infección no manifiesta en el momento de la inmunización. En estos casos, puede que la vacuna no prevenga la infección por hepatitis B.

La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes patógenos que se conoce infectan el hígado, tales como los virus de la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E.

Como con cualquier otra vacuna, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en todos los sujetos vacunados.

Se ha observado que hay una serie de factores que reducen la respuesta inmune a las vacunas de hepatitis B. Estos factores incluyen el sexo masculino, la obesidad, el tabaquismo, la vía de administración y algunas enfermedades crónicas subyacentes. Se debe considerar el análisis serológico en aquellas personas que puedan estar en riesgo de no alcanzar seroprotección después de una pauta completa con Engerix- B Junior. Se debe considerar la administración de dosis adicionales en personas que no respondan o que tengan una respuesta subóptima a una pauta de vacunación.

No se deben excluir de la vacunación frente a la hepatitis B a los pacientes con enfermedad hepática crónica, a los portadores de hepatitis C ni a los pacientes infectados por el VIH. Se podría recomendar la vacuna puesto que la infección por el VHB puede ser grave en estos pacientes (por lo tanto, el médico debe considerar caso por caso la vacunación de estos pacientes). En pacientes infectados por el VIH, así como en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo pacientes hemodializados, y en personas con deterioro del sistema inmune, puede que no se obtengan concentraciones adecuadas de anticuerpos anti-HBs después de la pauta de inmunización primaria, por lo que estos pacientes pueden requerir la administración de dosis adicionales de la vacuna.

Engerix- B Junior no se debe administrar en la región glútea o intradérmicamente, ya que puede conducir a una respuesta inmunitaria menor.

Bajo ninguna circunstancia se debe administrar Engerix- B Junior por vía intravenosa.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar preparado el tratamiento médico adecuado, para el caso raro de que se presentase una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Cuando se administre la pauta de inmunización primaria en niños muy prematuros (\leq 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración simultánea de Engerix- B Junior y una dosis estándar de IgHB no produce menores concentraciones de anticuerpos anti-HBs, siempre que se administren en lugares de inyección diferentes.

Engerix- B Junior se puede administrar concomitantemente con las vacunas de *Haemophilus influenzae b*, BCG, hepatitis A, polio, sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tétanos y pertussis.

Engerix- B se puede administrar simultáneamente con la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH). La coadministración de Engerix- B y Cervarix (vacuna VPH) no mostró interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a los antígenos del VPH. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue inferior con la coadministración, aunque se desconoce el significado clínico de esta observación ya que las tasas de seroprotección no se vieron afectadas. La proporción de sujetos que alcanzaron anti-HBs \geq 10mUI/ml fue del 97,9% con la vacunación simultánea y del 100% con Engerix- B cuando se administró sola.

Las vacunas inyectables distintas se deben administrar siempre en lugares de inyección diferentes.

Engerix- B Junior puede utilizarse para completar una pauta de inmunización primaria iniciada con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética o, si se desea administrar una dosis de recuerdo, se puede administrar a personas que recibieron previamente una pauta de inmunización primaria con vacunas de hepatitis B derivadas de plasma u otras de ingeniería genética.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha evaluado el efecto del AgHBs en el desarrollo fetal.

Sin embargo, como con todas las vacunas de virus inactivadas no se esperan daños para el feto. Engerix- B Junior debe utilizarse durante el embarazo sólo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas sean superiores a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que ejerce sobre los niños lactantes la administración de Engerix- B Junior a sus madres, dado que no se dispone de información relativa a la excreción en la leche materna.

No se ha establecido ninguna contraindicación.

Fertilidad

No se ha evaluado Engerix- B Junior en estudios de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Algunas de las reacciones mencionadas en la sección 4.8 “Reacciones adversas” pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La formulación actual de Engerix- B Junior no contiene tiomersal (un compuesto organomercurial). Tras la administración de la formulación con y sin tiomersal se han notificado las siguientes reacciones adversas.

- **Ensayos clínicos**

En un ensayo clínico realizado con la formulación actual (sin tiomersal) la incidencia de dolor, enrojecimiento, inflamación, somnolencia, irritabilidad, pérdida de apetito y fiebre fue comparable a la incidencia observada en los ensayos clínicos realizados con la formulación anterior de la vacuna que contenía tiomersal.

El perfil de seguridad que se presenta a continuación está basado en los datos de 5.329 sujetos evaluados en 23 estudios.

Las frecuencias por dosis se definen como sigue:

Muy frecuentes: ($\geq 1/10$)

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raras: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muy raras: ($< 1/10.000$)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: cefalea
Frecuentes: adormecimiento
Poco frecuentes: mareo
Raras: parestesia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: síntomas gastrointestinales (tales como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Raras: urticaria, prurito, erupción

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: mialgia
Raras: artralgia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: pérdida de apetito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: dolor y enrojecimiento en el lugar de la inyección, cansancio
Frecuentes: fiebre ($\geq 37,5$ °C), malestar, inflamación en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección (tales como induración)
Poco frecuentes: síntomas de tipo gripal

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: irritabilidad

• **Vigilancia post-comercialización**

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del sistema nervioso

Encefalitis, encefalopatía, convulsiones, parálisis, neuritis (incluyendo el síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y esclerosis múltiple), neuropatía e hipoestesia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea en niños muy prematuros (≤ 28 semanas de gestación) (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema multiforme, edema angioneurótico y líquen plano

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Artritis, debilidad muscular

Infecciones e infestaciones

Meningitis

Trastornos vasculares

Vasculitis, hipotensión

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia, reacciones alérgicas incluyendo reacciones anafilactoides y trastorno similar a la enfermedad del suero.

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis durante la vigilancia post-comercialización. Los acontecimientos adversos que se notificaron tras la sobredosis fueron parecidos a los que se notificaron con la administración normal de la vacuna.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas contra la hepatitis B, código ATC: J07BC01

Engerix- B Junior induce anticuerpos humorales específicos frente al AgHBs (anticuerpos anti-HBs). Las concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l se correlacionan con protección frente a la infección por el VHB.

Eficacia protectora

– Grupos de riesgo:

En estudios de campo, se ha demostrado una eficacia protectora de entre el 95% y el 100% en recién nacidos, niños y adultos en riesgo.

En sujetos sanos en una zona de elevado riesgo, un mes después de la última dosis de la vacuna, se demostró una eficacia protectora del 95% (IgG anti HBs séricas ≥ 10 mUI/ml) en recién nacidos de madres AgHBe positivas, inmunizados según las pautas de 0, 1, 2 y 12 meses o 0, 1 y 6 meses sin la administración simultánea de inmunoglobulinas frente a la hepatitis B (IgHB) al nacimiento. Sin embargo, la administración simultánea de IgHB y vacuna al nacimiento aumentó la eficacia protectora al 98%.

A los recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B (AgHBs positivas, con o sin AgHBe) que no recibieron IgHB al nacimiento, se les administró una dosis de exposición de Engerix-B veinte años después de la pauta de vacunación primaria (pauta de 3-dosis o de 4-dosis).

Se evaluó la tasa de seroprotección antes y después de la dosis de exposición:

Tasa de seroprotección	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Pre-exposición	72	39	54,2	42,0	66,0
Post-exposición	75	74	98,7	92,8	100

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados

n = número de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml

% = porcentaje de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml

IC 95% = intervalo de confianza al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior

Pre = momento en el que se administra la dosis de exposición / Post = un mes después de la dosis de exposición

También se evaluó la respuesta anamnésica de acuerdo al estatus serológico pre-exposición:

Estatus pre-exposición	Respuesta anamnésica				
	N	n	%	LI	LS
Sujetos < 10 mUI/ml	33	31	93,9	79,8	99,3
Sujetos ≥ 10 mUI/ml	39	39	100	91,0	100
Total	72	70	97,2	90,3	99,7

Estratificación basada en el último dato disponible antes de la dosis de refuerzo:

- sujetos <10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos <10 mUI/ml antes de la dosis de exposición
- sujetos ≥10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos ≥10 mUI/ml antes de la dosis de exposición

La respuesta anamnésica se define como:

- concentración de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en sujetos seronegativos antes de la dosis de exposición, o
- un incremento de la concentración de anticuerpos anti-HBs de al menos 4 veces en sujetos seropositivos antes de la dosis de exposición.

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados pre y post-vacunación

n = número de sujetos que responden

% = porcentaje de sujetos que responden

IC 95% = intervalo de confianza exacto al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior

- Sujetos sanos hasta los 15 años de edad inclusive:

La siguiente tabla resume las tasas de seroprotección (es decir, los porcentajes de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) obtenidas en ensayos clínicos con las distintas pautas mencionadas en la sección 4.2:

Población	Pauta	Tasa de seroprotección
Sujetos sanos hasta los 15 años de edad inclusive	0, 1, 6 meses	en el mes 7: ≥ 96 %
	0, 1, 2 – 12 meses	en el mes 1: 15 % en el mes 3: 89 % en el mes 13: 95,8 %

Los datos de la tabla anterior se generaron con vacunas que contienen tiomersal. En dos ensayos clínicos adicionales realizados en niños y adultos sanos con la formulación actual de Engerix- B, que no contiene

tiomersal, se obtuvieron tasas de seroprotección similares a las obtenidas con formulaciones previas de Engerix- B que contenían tiomersal.

- Sujetos sanos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive:

La siguiente tabla muestra la evaluación de las tasas de seroprotección (es decir, los porcentajes de sujetos con concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 UI/l) hasta 66 meses después de la primera dosis de la vacunación primaria, obtenida en un estudio comparativo con las dos dosis y las pautas de administración diferentes registradas, en sujetos desde los 11 hasta los 15 años de edad inclusive (cohorte por protocolo para la eficacia):

Pauta de vacunación	Meses después de la primera dosis de la vacuna						
	2	6	7	30	42	54	66
	% de seroprotección						
Engerix- B Junior (10µg/0,5 ml) (0, 1, 6 meses)	55,8	87,6	98,2*	96,9	92,5	94,7	91,4
Engerix- B (20µg/1 ml) (0, 6 meses)	11,3	26,4	96,7*	87,1	83,7	84,4	79,5

*En el mes 7, el 97,3% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados con Engerix- B Junior (10 µg/0,5 ml) (pauta de 0, 1, 6 meses) y el 88,8% de los sujetos entre 11 y 15 años vacunados con Engerix- B (20 µg/1 ml) (pauta de 0, 6 meses) desarrollaron concentraciones de anticuerpos anti-HBs ≥ 100 mUI/ml. La media geométrica de las concentraciones (GMC) fue 7.238 mUI/ml y 2.739 mUI/ml respectivamente.

Todos los sujetos en ambos grupos vacunales (N=74) recibieron una dosis de exposición entre los 72 y los 78 meses después de la vacunación primaria. Un mes después, todos los sujetos desarrollaron una respuesta anamnésica con un incremento de la GMC de 108 y 95 veces (desde el momento pre-exposición al momento post-exposición) con la pauta primaria de 2 dosis y 3 dosis, respectivamente, y se observó que estaban seroprotectidos. Estos datos sugieren que se indujo memoria inmunológica en todos los sujetos que respondieron a la vacunación primaria, incluso en aquellos que habían perdido la seroprotección al mes 66.

- Re-exposición de sujetos sanos en una zona de baja prevalencia (Alemania):

Se han evaluado las tasas de seroprotección antes y después de una dosis de exposición en sujetos de 12 a 13 años de edad que fueron vacunados con 3 dosis de Engerix-B durante los dos primeros años de vida:

Tasa de seroprotección	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Pre-exposición	279	181	64,9	59,0	70,5
Post-exposición	276	271	98,2	95,8	99,4

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados

n = número de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml

% = porcentaje de sujetos con una concentración igual o superior a 10mUI/ml

IC 95% = intervalo de confianza al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior

Pre = previo a la dosis de exposición / Post = un mes después de la dosis de exposición

Se evaluó la respuesta anamnésica de acuerdo al estatus serológico pre-exposición en sujetos de 12 a 13 años de edad que fueron vacunados con 3 dosis de Engerix-B durante los dos primeros años de vida:

Respuesta anamnésica

Estatus pre-exposición	N	n	%	IC 95%	
				LI	LS
Sujetos < 10 mUI/ml	96	92	95,8	89,7	98,9
Sujetos ≥ 10 mUI/ml	175	175	100	97,9	100
Total	271	267	98,5	96,3	99,6

Estratificación basada en el último dato disponible antes de la dosis de refuerzo:

- sujetos <10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos <10 mUI/ml antes de la dosis de exposición
- sujetos ≥10 mUI/ml = sujetos con una concentración de anticuerpos ≥10 mUI/ml antes de la dosis de exposición

La respuesta anamnésica se define como:

- concentración de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml en sujetos seronegativos antes de la dosis de exposición, o
- un incremento de la concentración de anticuerpos anti-HBs de al menos 4 veces en sujetos seropositivos antes de la dosis de exposición.

N = número de sujetos para los que se dispone de resultados pre y post-vacunación

n = número de sujetos que responden

% = porcentaje de sujetos que responden

IC 95% = intervalo de confianza exacto al 95%; LI = Límite Inferior; LS = Límite Superior

Reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños:

Se ha demostrado una clara relación entre la infección por la hepatitis B y la manifestación de carcinoma hepatocelular (CHC). La prevención de la hepatitis B mediante vacunación produce una disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC), tal y como se ha observado en niños de edades entre 6 y 14 años en Taiwán.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de seguridad satisfacen los requisitos de la OMS.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Fosfato de sodio dihidrato
Fosfato de sodio dibásico
Agua para preparaciones inyectables

Para el adsorbente, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar. Desechar si la vacuna ha sido congelada.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en vial (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo). Tamaños de envases de 1, 10, 25, 50 ó 100.

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio de tipo I). Tamaños de envases de 1, 10, 25 ó 50.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Una vez almacenada, el contenido puede presentarse como un depósito blanco fino con un sobrenadante claro incoloro. Tras la agitación, la vacuna es ligeramente opaca.

La vacuna se debe inspeccionar visualmente antes de su utilización para confirmar la ausencia de partículas extrañas y/o cambios de coloración. Desechar la vacuna si el contenido aparece diferente.

Se debe retirar todo el contenido del envase unidosis y utilizarse inmediatamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
PTM - C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)
Tel.: 902 202 700
Fax: 91 80 70 310
e-mail: es-ci@gsk.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml suspensión inyectable en jeringa precargada: 60.652
Engerix- B Junior 10 microgramos/0,5 ml suspensión inyectable: 58.866

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/noviembre/1995
Fecha de la última renovación: 25/febrero/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2014



La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.



ANEXO 13

HBVAXPRO de 5 microgramos (Sanofi - Pasteur- MSD) . Ficha Técnica preparado vacunal

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

HBVAXPRO 5 microgramos, suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna antihepatitis B (rADN)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una dosis (0,5 ml) contiene:

Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, recombinante (HBsAg)*5 microgramos
Adsorbido en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,25 miligramos Al³⁺).

* producido en levadura *Saccharomyces cerevisiae* (cepa 2150-2-3) mediante tecnología recombinante de ADN.

Esta vacuna puede contener trazas de formaldehído y tiocianato de potasio que se utilizan durante el proceso de fabricación. Ver secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
Suspensión blanquecina ligeramente opaca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

HBVAXPRO está indicada para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis B causada por todos los subtipos conocidos en individuos desde el nacimiento hasta los 15 años de edad considerados en riesgo de exposición al virus de la hepatitis B.

Los grupos de riesgo específicos para la vacunación se determinan sobre la base de las recomendaciones oficiales.

Se puede esperar que mediante la inmunización con HBVAXPRO también se prevenga la hepatitis D, dado que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se presenta en ausencia de infección de hepatitis B.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Individuos desde el nacimiento hasta los 15 años de edad : 1 dosis (0,5 ml) en cada inyección.

Vacunación primaria:

Un ciclo de vacunación deberá incluir al menos tres inyecciones.

Se pueden recomendar dos pautas de vacunación primaria:

0, 1, 6 meses: dos inyecciones con un intervalo de un mes; la tercera inyección 6 meses después de la primera administración.

0, 1, 2, 12 meses: tres inyecciones con un intervalo de un mes; la cuarta dosis se debe administrar a los 12 meses.

Se recomienda que la vacuna se administre en las pautas indicadas. Los niños que reciban un ciclo comprimido (0, 1, 2 meses de ciclo de dosis) deben recibir la dosis de refuerzo a los 12 meses para inducir títulos de anticuerpos más altos.

Dosis de recuerdo:

Vacunados inmunocompetentes

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en personas sanas que han recibido un ciclo completo de vacunación primaria. Sin embargo, algunas pautas de vacunación local incluyen actualmente la recomendación de una dosis de recuerdo y se deben respetar.

Vacunados inmunocomprometidos (por ejemplo, pacientes en diálisis, pacientes trasplantados, pacientes con SIDA)

En vacunados con el sistema inmunitario deteriorado, se debe considerar la administración de dosis adicionales de vacuna si el nivel de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg) es inferior a 10 UI/l.

Revacunación de personas sin respuesta

Cuando se revacuna a personas que no responden al ciclo de vacunación primaria, el 15-25 % produce una respuesta adecuada de anticuerpos tras una dosis adicional y el 30-50 % después de tres dosis adicionales. Sin embargo, dada la ausencia de suficientes datos con relación a la seguridad de la vacuna antihepatitis B cuando se administran dosis adicionales a las recomendadas, no se recomienda la revacunación de forma rutinaria tras la finalización del ciclo de inmunización primaria. La revacunación deberá ser considerada en individuos de alto riesgo, una vez sopesados los posibles beneficios de la vacunación frente al riesgo potencial de experimentar un aumento de reacciones adversas locales o sistémicas.

Recomendaciones posológicas especiales:

Recomendaciones posológicas para los recién nacidos hijos de madres portadoras del virus de la hepatitis B

- Una dosis de inmunoglobulina antihepatitis B en el nacimiento (en las primeras 24 horas).
- La primera dosis de la vacuna se debe administrar dentro de los 7 días de vida y se puede administrar simultáneamente con la inmunoglobulina antihepatitis B, pero en sitios de inyección diferentes.
- Las dosis de vacuna posteriores se deben administrar de acuerdo con la pauta de vacunación recomendada localmente.

Recomendaciones posológicas para personas expuestas o presuntamente expuestas al virus de la hepatitis B (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada)

- Se debe administrar inmunoglobulina antihepatitis B lo antes posible después de la exposición (en las primeras 24 horas).
- La primera dosis de la vacuna se debe administrar dentro de los 7 días posteriores a la exposición y se puede administrar al mismo tiempo que la inmunoglobulina antihepatitis B, pero en sitios de inyección diferentes.
- Se recomienda también el análisis serológico con la administración de dosis posteriores de vacuna, si fuera necesario (es decir de acuerdo con el estado serológico del paciente) para la protección a corto y largo plazo.
- En el caso de personas no vacunadas o vacunadas de forma incompleta, se debe contemplar la

necesidad de dosis adicionales según las pautas de inmunización recomendadas. Se puede proponer la pauta acelerada incluyendo la dosis de refuerzo a los 12 meses.

Forma de administración

Esta vacuna debe administrarse por vía intramuscular.

El sitio preferido para la inyección en recién nacidos y niños pequeños es la región anterolateral del muslo. El sitio preferido para la inyección en los niños mayores y adolescentes es el músculo deltoides.

No inyectar por vía intravascular.

Excepcionalmente, se puede administrar la vacuna por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos.

Antes de manipular o administrar este medicamento se deben tomar precauciones: ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a trazas residuales (por ejemplo: formaldehído y tiocianato de potasio), ver secciones 6.1 y 2.
- La vacunación se debe posponer en individuos con enfermedad febril grave o infección aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, siempre se debe disponer del tratamiento médico apropiado en el caso raro de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna (ver sección 4.8)

Esta vacuna puede contener trazas de formaldehído y tiocianato de potasio las cuales se utilizan durante el proceso de fabricación. Por tanto se pueden producir reacciones de hipersensibilidad (ver secciones 2 y 4.8).

Utilizar con precaución cuando se vacune a personas sensibles al látex ya que puede producir reacciones alérgicas porque contiene látex de caucho natural (goma de látex) en el tapón del émbolo y en el tapón en el extremo de la jeringa.

Para el seguimiento de la vigilancia clínica o de laboratorio en individuos inmunocomprometidos o individuos con supuesta exposición o exposición conocida al virus de la hepatitis B, ver sección 4.2.

Cuando se administre la serie de inmunización primaria en niños prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquéllos con un historial previo de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas (ver sección 4.8). Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de niños, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Dado el largo periodo de incubación de la hepatitis B, es posible que en el momento de la inmunización exista una infección de hepatitis B no manifiesta. En estos casos, la vacuna puede no prevenir la infección de hepatitis B.

La vacuna no previene las infecciones causadas por otros agentes como la hepatitis A, hepatitis C y hepatitis E, ni por otros patógenos que infectan al hígado.

Se debe prestar atención en la prescripción a mujeres embarazadas o mujeres en periodo de lactancia (ver sección 4.6).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Esta vacuna se puede administrar:

- con inmunoglobulina antihepatitis B, en lugares diferentes de inyección.
- para completar un ciclo de inmunización primaria o como dosis de recuerdo en personas que hayan recibido previamente otra vacuna antihepatitis B.
- concomitante con otras vacunas, utilizando lugares de inyección y jeringas diferentes.

La administración concomitante de la vacuna conjugada del neumococo (PREVENAR) administrada con la vacuna de la hepatitis B usando los ciclos de 0, 1 y 6 y 0, 1, 2 y 12 meses no ha sido suficientemente estudiada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad:

No hay estudios de fertilidad con HBVAXPRO.

Embarazo:

No existen datos clínicos disponibles sobre el uso de HBVAXPRO en mujeres embarazadas. La vacuna se debe utilizar durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:

No existen datos clínicos sobre la utilización del HBVAXPRO en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la influencia de HBVAXPRO sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos más comunes observados son reacciones en el lugar de inyección: molestias transitorias, eritema, induración.

b. Resumen tabulado de las reacciones adversas

Tras un amplio uso de la vacuna se han informado los siguientes efectos indeseables.

Como con otras vacunas antihepatitis B, en muchos casos, no se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Reacciones adversas	Frecuencia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	
Reacciones locales (en el lugar de inyección): Molestias transitorias, Eritema, Induración	Frecuentes (>1/100, <1/10)
Fatiga, Fiebre, Malestar, Síntomas de tipo gripal	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Trombocitopenia, Linfadenopatía	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Enfermedad del suero, Anafilaxia, Poliarteritis nodosa	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Parestesia, Parálisis (incluyendo Parálisis de Bell, parálisis facial),	Muy raras (< 1/10.000)

Neuropatías periféricas (poliradiculoneuritis, síndrome de Guillain-Barré), Neuritis (incluyendo neuritis óptica) Mielitis (incluyendo la mielitis transversa), Encefalitis, Enfermedad de desmielinización del sistema nervioso central, Exacerbación de esclerosis múltiple, Esclerosis múltiple, Ataques, Cefalea, Mareo, Síncope.	
<i>Trastornos oculares</i>	
Uveítis	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos vasculares</i>	
Hipotensión, Vasculitis	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Síntomas de tipo broncoespasmo	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Vómitos, Náuseas, Diarrea, Dolor abdominal	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Erupción, Alopecia, Pruritus, Urticaria, Eritema multiforme, Angioedema, Eczema	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y alteraciones óseas</i>	
Artralgia, Artritis, Mialgia, Dolor en la extremidad	Muy raras (< 1/10.000)
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Elevación de las enzimas hepáticas	Muy raras (< 1/10.000)

c. Otra población especial

Apnea en niños muy prematuros de ≤ 28 semanas de gestación, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

Existen informes sobre la administración de dosis de HBVAXPRO superiores a las recomendadas. En general, el perfil de reacciones adversas notificadas con sobredosis es comparable al observado con la dosis recomendada de HBVAXPRO.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos, código ATC: J07BC01

La vacuna induce anticuerpos humorales específicos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg). El desarrollo de un título de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBsAg) igual o superior a 10 UI/l medidos 1 a 2 meses después de la última inyección, se correlaciona con protección frente a la infección por el virus de la hepatitis B.

En los ensayos clínicos, el 96 % de 1497 niños pequeños, niños, adolescentes y adultos sanos a los que se administró un ciclo de 3 dosis de una formulación previa de vacuna antihepatitis B recombinante de Merck, desarrollaron un nivel protector de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (≥ 10 UI/l). En dos ensayos clínicos en niños usando diferentes pautas de dosis y vacunas concomitantes, la proporción de niños con niveles protectores de anticuerpos fue del 97,5% y del 97,2% con la media geométrica de los títulos de 214 y 297 UI/l respectivamente.

Se ha demostrado la eficacia protectora de una dosis de inmunoglobulina antihepatitis B en el

nacimiento seguida de un ciclo de tres dosis de una formulación previa de vacuna antihepatitis B recombinante de Merck, en neonatos nacidos de madres positivas al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y al antígeno e del virus de la hepatitis B (HBeAg). Entre 130 bebés vacunados, la eficacia estimada de prevención de infección de hepatitis B crónica fue del 95% comparada con la tasa de infección en controles históricos no tratados.

Aunque se desconoce la duración del efecto protector de una formulación previa de vacuna antihepatitis B recombinante de Merck en las personas sanas vacunadas, el seguimiento durante 5 a 9 años de aproximadamente 3.000 personas de alto riesgo a las que se había administrado una vacuna similar derivada de plasma, no mostró ningún caso de hepatitis B clínicamente manifiesto.

Además, se ha demostrado la persistencia de memoria inmunológica para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) inducida por la vacuna, mediante la respuesta anamnésica de anticuerpos a una dosis de recuerdo, de una formulación previa de vacuna antihepatitis B recombinante de Merck. Como sucede con otras vacunas de hepatitis B, se desconoce en este momento la duración del efecto protector en vacunados sanos. La necesidad de una dosis de refuerzo de HBVAXPRO no se ha definido aún más allá de la dosis de refuerzo a los 12 meses que se requiere para el ciclo comprimido de 0, 1, 2.

Disminución del riesgo de Carcinoma Hepatocelular

El carcinoma hepatocelular es una complicación grave de la infección por el virus de la hepatitis B. Los estudios han demostrado la vinculación entre la infección de hepatitis B crónica y el carcinoma hepatocelular y el 80 % de los carcinomas hepatocelulares están causados por una infección por el virus de la hepatitis B. La vacuna antihepatitis B ha sido reconocida como la primera vacuna antineoplásica al prevenir el cáncer hepático primario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de reproducción animal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio, borato de sodio y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio) sin aguja, con un tapón del émbolo (clorobutilo

gris). Envase de 1, 10, 20, 50

0.5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio) con 1 aguja separada, con un tapón del émbolo (clorobutilo gris). Envase de 1, 10

0.5 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio) con 2 agujas separadas, con un tapón del émbolo (clorobutilo gris). Envase de 1, 10, 20, 50.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe realizar una inspección visual de la vacuna para detectar la posible aparición de un precipitado o decoloración del contenido antes de la administración. Si estas anomalías aparecen, la vacuna no se debe administrar.

Antes de usar, se debe agitar bien la jeringa.

Sujetar el cuerpo de la jeringa y fijar la aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté totalmente ajustada en la jeringa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOPI PASTEUR MSD SNC

162 avenue Jean Jaurès

69007 Lyon

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/01/183/004

EU/1/01/183/005

EU/1/01/183/020

EU/1/01/183/021

EU/1/01/183/022

EU/1/01/183/023

EU/1/01/183/024

EU/1/01/183/025

EU/1/01/183/030

EU/1/01/183/031

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 27/04/2001

Fecha de la última renovación de la autorización: 27/04/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO 14

IGANTIBE 200 UI/ml. Instituto Grifols, S.A.IGHB .Ficha Técnica .



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

IGANTIBE 200 UI/ml solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

	<u>100 UI/0,5 ml</u>	<u>600 UI/3 ml</u>	<u>1000 UI/5 ml</u>
- Principio activo:			
Imunoglobulina humana antihepatitis B	100 UI	600 UI	1000 UI
(Proteínas humanas	80 mg	480 mg	800 mg)
(Proporción inmunoglobulina humana	≥ 95% IgG	≥ 95% IgG	≥ 95% IgG)
- Excipientes:			
Cloruro sódico	1,5 mg (0,03 mmol sodio)	9,0 mg (0,15 mmol sodio)	15,0 mg (0,26 mmol sodio)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución es clara y de color amarillo pálido a pardo claro. Durante su conservación puede aparecer una ligera opalescencia o una pequeña cantidad de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B**
 - En caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados (incluyendo personas cuya vacunación es incompleta o desconocida).
 - En pacientes en hemodiálisis, hasta que la vacunación se haga efectiva.
 - En recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B.
 - En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua dado el continuo riesgo de ser infectados por hepatitis B.
- **Prevención, durante la fase de mantenimiento después de un año de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B, de la reinfección por virus de la hepatitis B en pacientes ADN-VHB negativos junto con el tratamiento de análogos de nucleósido.**

CORREO ELECTRÓNICO

Sugerencias_ft@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



4.2. Posología y forma de administración

Posología

- **Inmunoprofilaxis de la hepatitis B:**

- Prevención de la hepatitis B en caso de exposición accidental en sujetos no inmunizados:
Por lo menos 500 UI, dependiendo de la intensidad de la exposición, tan pronto como sea posible después de la exposición, y preferiblemente entre 24 - 72 horas.
- Inmunoprofilaxis de la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis:
8 - 12 UI/kg con un máximo de 500 UI, cada 2 meses hasta la seroconversión después de la vacunación.
- Prevención de la hepatitis B en recién nacidos de madres portadoras del virus de la hepatitis B, en el nacimiento o tan pronto como sea posible después del nacimiento:
30 - 100 UI/kg. La administración de inmunoglobulina antihepatitis B puede repetirse hasta la seroconversión después de la vacunación.

En todas estas situaciones, la vacunación contra el virus de la hepatitis B es altamente recomendable. La primera dosis de la vacuna puede administrarse el mismo día que la inmunoglobulina humana antihepatitis B, aunque en sitios diferentes.

En sujetos que no presentaron una respuesta inmune (anticuerpos antihepatitis B no medibles) después de la vacunación y que requieren una prevención continua, puede considerarse la administración de 500 UI en adultos y 8 UI/kg en niños cada 2 meses; el título de anticuerpos protectores mínimo se considera 10 mUI/ml.

- **Prevención, durante la fase de mantenimiento después de un año de trasplante hepático debido a un fallo hepático por hepatitis B, de la reinfección por virus de la hepatitis B en pacientes ADN-VHB negativos junto con el tratamiento de análogos de nucleósido:**

Lo necesario para mantener unos niveles de anticuerpos por encima de 100 - 150 UI/l en pacientes ADN-VHB negativos. La administración de 2000 UI de IGANTIBE cada 2 semanas ha demostrado alcanzar esos niveles en pacientes adultos.

Para esta indicación no se tienen datos de la administración en niños.

Forma de administración

IGANTIBE debe administrarse por vía intramuscular.

Si se precisa un volumen elevado (> 2 ml en niños o > 5 ml en adultos), se aconseja su administración repartida en dosis fraccionadas y en diferentes regiones anatómicas.

Cuando la vacunación simultánea es necesaria, la inmunoglobulina y la vacuna deben ser administradas en dos regiones anatómicas diferentes.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Si la administración intramuscular está contraindicada (trastornos de la coagulación), la inyección puede ser administrada por vía subcutánea si no hay ningún producto intravenoso disponible. Sin embargo, se debe mencionar que no existen datos clínicos de eficacia que avalen la administración por vía subcutánea.

La inyección intramuscular debe administrarse por un médico o enfermero.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Asegurarse de que IGANTIBE no se administra en un vaso sanguíneo debido a la posibilidad de shock.

La administración intramuscular de este producto produce molestias locales como dolor en el punto de inyección.

Si el paciente es portador de AgHBs, no se obtiene ningún beneficio administrando este producto.

Las reacciones de hipersensibilidad verdadera son poco frecuentes.

IGANTIBE contiene una pequeña cantidad de IgA. Los individuos con deficiencia de IgA tienen posibilidades de desarrollar anticuerpos anti-IgA y pueden sufrir reacciones anafilácticas tras la administración de hemoderivados que contengan IgA. El médico debe sopesar el beneficio del tratamiento con IGANTIBE frente a los riesgos potenciales de reacciones de hipersensibilidad.

De forma poco frecuente, la inmunoglobulina humana antihepatitis B puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que previamente han tolerado el tratamiento con inmunoglobulina humana.

Ante la sospecha de reacción alérgica o anafiláctica se suspenderá inmediatamente la inyección. En caso de shock, deberán seguirse los protocolos médicos actuales para su tratamiento.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus envueltos tales como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no envuelto VHA. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume así mismo que el contenido de anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Es altamente recomendable que cada vez que se administre IGANTIBE a un paciente, se deje constancia del nombre del medicamento y nº de lote administrado a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote de producto.

Advertencias especiales sobre excipientes: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulina puede interferir con el desarrollo de la respuesta inmune a vacunas con virus vivos atenuados tales como rubéola, paperas, sarampión y varicela durante un periodo de 3 meses. Después de la administración de este producto, se debe dejar transcurrir un periodo de por lo menos 3 meses antes de administrar vacunas de virus vivos atenuados.

La inmunoglobulina humana antihepatitis B debe ser administrada tres o cuatro semanas después de la vacunación con tales vacunas de virus vivos atenuados, en el caso que la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B sea necesaria dentro de las tres o cuatro semanas después de la vacunación, una revacunación deberá realizarse tres meses después de la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B.

Interferencia con pruebas serológicas

Tras la inyección de inmunoglobulina pueden aparecer falsos resultados positivos en pruebas serológicas, debido al incremento transitorio de varios anticuerpos transmitidos pasivamente a la sangre del paciente.

La transmisión pasiva de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios, como A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos de glóbulos rojos, por ejemplo el test de antiglobulina (test de Coombs).

4.6. Embarazo y lactancia

No se ha demostrado la inocuidad de este producto para su uso durante el embarazo con ensayos clínicos controlados. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no deben esperarse efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto ni en el recién nacido.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de IGANTIBE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Ocasionalmente pueden presentarse reacciones adversas tales como escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia y moderado dolor de espalda.

Raramente, la inmunoglobulina humana normal puede ocasionar una caída repentina de la presión sanguínea y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha demostrado hipersensibilidad en administraciones previas.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



Reacciones locales en el lugar de la inyección: hinchazón, dolor, rubor, induración, calor local, picor, hematoma y erupción.

Desde la comercialización del producto sólo una reacción adversa se ha reportado, siendo ésta un episodio de rubor en la cara, irrigación excesiva en ojos y náusea. La frecuencia de reacciones adversas puede estimarse en 0,0004%.

La siguiente tabla incluye la reacción adversa que se ha observado en el ensayo clínico realizado. Este efecto adverso se ha categorizado utilizando el diccionario médico MedDRA, incluyendo el término preferido (preferred term) y el sistema órgano clase (SOC). La frecuencia de cada reacción adversa se determina usando el siguiente criterio:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Sistema Órgano Clase	Término preferido	Evaluación de la frecuencia de acontecimientos adversos
Exploraciones complementarias	Alanino aminotransferasa incrementada	Poco frecuente

Para la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver 4.4.

4.9. Sobredosis

No se conocen las consecuencias de una sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sueros inmunes e inmunoglobulinas

- Inmunoglobulina antihepatitis B Código ATC: J06BB04

La inmunoglobulina humana antihepatitis B contiene principalmente inmunoglobulina G (IgG) con un contenido específicamente elevado de anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBs).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La inmunoglobulina humana antihepatitis B para administración intramuscular está biodisponible en la circulación del paciente después de 2 - 3 días.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



La semivida de inmunoglobulina humana antihepatitis B se sitúa entre 3 - 4 semanas. Dicha semivida puede variar en cada paciente.

El catabolismo de las IgG y de los complejos de IgG se produce en el sistema retículo-endotelial.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las inmunoglobulinas son un componente normal del organismo humano. Las pruebas de toxicidad a dosis única no son aplicables en animales ya que altas dosis dan lugar a sobrecarga.

Las pruebas de toxicidad a dosis repetidas y los estudios de toxicidad embrio-fetal no pueden realizarse debido a las interferencias con los anticuerpos desarrollados. No se han estudiado los efectos del producto sobre el sistema inmunitario del recién nacido.

Dado que la experiencia clínica no indica efectos carcinogénicos ni mutagénicos tras la administración de inmunoglobulinas, no se considera necesario realizar estudios experimentales, particularmente en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Glicina
- Cloruro sódico
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No utilizar si ha superado la fecha de caducidad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

IGANTIBE se presenta en ampollas de 1 y 5 ml, de vidrio tipo I, que contienen 100 UI/0,5 ml y 600 UI/3 ml o 1000 UI/5 ml de solución de inmunoglobulina humana antihepatitis B, respectivamente.

Material estéril.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe llevarse a temperatura ambiente o temperatura corporal antes de su uso.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



El color puede variar de incoloro a amarillo pálido hasta pardo claro. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente y durante su almacenamiento puede aparecer una pequeña cantidad de partículas. Los productos en solución deben someterse a inspección visual antes de su administración. No deberán utilizarse las soluciones que estén turbias o presenten sedimentos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - ESPAÑA

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

IGANTIBE 200 UI/ml: 59352

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Última renovación de la autorización: 25/02/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero de 2011

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

MINISTERIO DE SANIDAD,
POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

ANEXO 15

Consentimiento Informado para aplicación Estrategia vacunal. Historia Perinatal.HMI



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Carlos Haya HOSPITAL REGIONAL
UNIVERSITARIO

HISTORIA PERINATAL

Habitac. madre:
Nº Hº:
Nº SS:
Parto Nº:

Nombre y apellidos de la madre: _____ Edad: _____

RN: Apellidos _____ Sexo: _____

Antecedentes familiares: _____

Antec. obstétricos: Nº partos _____ Vivos _____ Fallecidos _____ Abortos: espontáneo _____ IVE _____

Gestación actual: FUR _____ FPP _____ Método: Natural TRA: _____

VHB: HBsAg (?) (-) (+) Otros marcadores VHB: _____

Colonización EGB: (?) (-) (+) Tratº: _____ Nº dosis: _____ Hora última _____

Otra patología: _____

Medicación: _____

Índices madurez fetal (EG): _____ FUR Eco

	Grupo	Rh	Coombs
Madre			I:
R.N.			D:

Parto: Lugar _____ Fecha _____ Hora _____

Horas de bolsa rota _____ Líquido amniótico _____ Presentación _____

Monitorización fetal: _____

Inicio: Espontáneo Inducido

Terminación vaginal: Eutócico Ayuda expulsivo: Vacuo Fórceps

Analgesia: No Sí Anestesia: No Sí : General Epidural

Cesárea (indicación): Electiva por: Interés fetal Embarazo múltiple Cesárea anterior

Hiperdatia Placenta previa Tipo de presentación Otra: _____

RPBF Fallo inducción Desproporción C-P No progresión parto Gestosis

Desprendimiento placenta Prolapso cordón Distocia de rotación Otra: _____

Medicación y otras incidencias: _____

Observaciones: _____

Placenta y cordón: _____

Apgar:	Latidos	Respiración	Tono musc.	Reflejos	Color	Total
1'						
5'						
10"						

pH fetal:
Arteria
Vena
C. Cab.

Reanimación R.N. Tipo: I (aspiración) II (O₂ ambiental) III (ambu) IV (intubación) V (masaje/fármacos)

Oxígeno: % _____ Lavado gástrico: No Sí Contenido: _____

Permeabilidad: Coanas (a estómago): Sí No Orina: Sí No

Ano: Sí No Profilaxis: Vit. K₁ Ocular

Medicación: _____

Observaciones: _____

160.420.457



IDENTIFICACIÓN:

Pie izquierdo del R.N.

Impresiones dactilares madre

Pulgar derecho

Índice derecho

I. Dcho

P. Dcho

Persona presente en la identificación:

Nombre:

Apellidos:

DUE/ATS: Nombre y apellidos

Firma:

TEST DETECCIÓN METABOLOPATÍAS

TSH: Fecha extracción Lugar: Planta: cama n° Módulo:

DUE/ATS: Nombre y apellidos:

Firma: Extracción Entrega

Fenilketonuria: Fecha extracción Lugar: Planta: cama n° Módulo:

DUE/ATS: Nombre y apellidos:

Firma: Extracción Entrega

Extracciones posteriores:

VACUNACIÓN VHB

1. Servicio de Pediatría (Neonatología) Fecha

Reconocido este neonato por (nombre y apellidos):

Dp/ Vacuna antihepatitis B. Aplicación IM anterolateral muslo. Firma:

2. Servicio de Medicina Preventiva Aplicada DOSIS vacunal de LOTE

..... microgramos en muslo a las horas del DÍA

Fdo. D. Enfermería:

3. DOY CONSENTIMIENTO El padre, madre, tutor, D/Dª DNI

Firma:

ANEXO 16

TEST DIAGNÓSTICOS LABORATORIO ANÁLISIS CLÍNICOS .HMI.

Test Diagnóstico en el Laboratorio Análisis Clínicos: Test para
detección de Anti-HBs. Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia.
Cobas. Roche Diagnostics

11852040001V18.0

Anti-HBs

Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-sHB)

REF



SYSTEM

11820524 122

100

Elecsys 2010

MODULAR ANALYTICS E170

cobas e 411

cobas e 601

cobas e 602

Español

Uso previsto

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de los anticuerpos humanos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) "ECLIA" está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e.

Características

El anticuerpo anti-HBs es un anticuerpo específico, generalmente de tipo IgG, dirigido contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.¹ El anticuerpo anti-HBs se forma como consecuencia de una hepatitis B o bien tras la vacunación contra la misma. Los anticuerpos responden al determinante "a" del HBsAg, común a todos los subtipos, o bien a los determinantes específicos del subtipo.²

En el marco de la vacunación contra la hepatitis B, el análisis de anticuerpos anti-HBs permite evaluar si ésta es necesaria o bien si su aplicación ha sido exitosa.^{3,4,5} Las pruebas de anticuerpos anti-HBs se emplean además para controlar la evolución de la enfermedad tras una infección aguda por hepatitis B.³

El test Elecsys Anti-HBs combina antígenos purificados de los subtipos "ad" y "ay" de los HBsAg, obtenidos de suero humano.

Principio del test

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Anticuerpos anti-HBs en la muestra (40 µL), HBsAg (ad/ay) biotinilados y HBsAg (ad/ay) marcados con un complejo de rutenio^{a)} reaccionan para formar un complejo sándwich.
- 2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

a) Complejo tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II) (Ru(bpy)₃)²⁺

Reactivos - Soluciones de trabajo

El pack de reactivos (M, R1, R2) está etiquetado como A-HBS.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6,5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0,72 mg/mL;
conservante.
- R1 HBsAg-biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:
HBsAg humano (ad/ay) con biotina, > 0,5 mg/L; tampón MES^{b)}
85 mmol/L, pH 6,5; conservante.
- R2 HBsAg-Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 8 mL:
HBsAg (ad/ay) humano, marcado con quelato de rutenio > 0,3 mg/L;
tampón MES 85 mmol/L, pH 6,5; conservante.

b) MES = ácido 2-morfolino-etanosulfónico

A-HBS Cal1 Calibrador 1 (tapa blanca), 2 frascos de 1,3 mL c/u:
Anticuerpos anti-HBs (origen humano) en suero humano;
conservante.

A-HBS Cal2 Calibrador 2 (tapa negra), 2 frascos de 1,3 mL c/u:
Anticuerpos anti-HBs (origen humano) en suero humano;
conservante.

Medidas de precaución y advertencias

Sólo para el uso diagnóstico in vitro.
Observe las medidas de precaución usuales para la manipulación de reactivos.
Elimine los residuos según las normas locales vigentes.
Ficha de datos de seguridad a la disposición del usuario profesional que la solicite.

El material de origen humano debe considerarse como potencialmente infeccioso. Los calibradores (A-HBS Cal1 y A-HBS Cal2) han sido preparados exclusivamente con sangre de donantes analizada individualmente que, según los métodos aprobados por la FDA, no presenta anticuerpos anti-HIV, anti-HCV ni HBsAg. Los métodos analíticos aplicados fueron aprobados por la FDA o se encuentran en comprobada conformidad con la Directiva Europea 98/79/CE, Anexo II, Lista A.

El material que contiene HBsAg fue inactivado por calor a 60 °C durante 15 horas antes de marcarlo con biotina o rutenio. Además, las partículas de virus que pudieran haber quedado fueron eliminadas por ultracentrifugación.

Sin embargo, dado que nunca puede excluirse con total seguridad el riesgo de infección, se recomienda tratar este producto con el mismo cuidado que una muestra de paciente. En caso de exposición, proceda según las instrucciones de las autoridades sanitarias competentes.^{6,7}

Evite la formación de espuma en reactivos y muestras de todo tipo (especímenes, calibradores y controles).

Preparación de los reactivos

Los reactivos contenidos en el estuche están listos para el uso y se suministran en los frascos propios del sistema.

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411: Colocar los calibradores en el analizador a 20-25 °C sólo con el objeto de efectuar una calibración. Después del uso, cerrar los frascos inmediatamente y guardar a 2-8 °C. Debido a posibles efectos de evaporación, no deberían efectuarse más de 5 calibraciones por juego de frascos.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: Si no se requiere el volumen total para la calibración en el analizador, transvasar alícuotas de los calibradores listos para el uso a frascos vacíos de cierre hermético (CalSet Vials). Adherir las etiquetas suministradas a estos frascos adicionales. Guardar las alícuotas que se necesiten más tarde a 2-8 °C.

Efectuar un solo procedimiento de calibración por alícuota.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Advertencia: Las etiquetas de los frascos y las etiquetas adicionales (si están disponibles) contienen 2 códigos de barras diferentes. El código de barras impreso entre los marcadores amarillos está destinado exclusivamente para el sistema cobas 8000. Usando el sistema cobas 8000, gire la tapa del frasco 180° hacia la posición correcta en la que el código de barras puede ser leído por el sistema. Colocar el frasco en el instrumento de la manera usual.

Conservación y estabilidad

Conservar a 2-8 °C.

No congelar.

2014-04, V 18.0 Español

1 / 4

Anti-HBs

Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-sHB)

cobas[®]

Conservar el estuche de reactivos Elecsys en **posición vertical** para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad del pack de reactivos	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602	8 semanas
en los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411	4 semanas

Estabilidad de los calibradores	
sin abrir, a 2-8 °C	hasta la fecha de caducidad indicada
una vez abierto, a 2-8 °C	8 semanas
En los analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411 , a 20-25 °C	hasta 5 horas
en los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602	emplear sólo una vez

Conservar los calibradores en **posición vertical** a fin de evitar que la solución se pegue a la tapa hermética.

Obtención y preparación de las muestras

Sólo se ha analizado y considerado apto el tipo de muestras aquí indicado.

Suero recogido en tubos estándar de muestra o tubos conteniendo gel de separación.

Plasma con EDTA tripotásico.

Criterio: Recuperación dentro de 90-110 % del valor sérico o bien, la pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de $\pm 2x$ de la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95.

En caso de emplear plasma con heparina de litio, citrato sódico o fluoruro sódico/oxalato potásico se obtienen valores disminuidos en un 25 % respecto de los obtenidos en suero.

No emplear tubos conteniendo gel de separación para plasma con heparina de litio.

Estabilidad: 6 días a 2-8 °C, 3 meses a -20 °C. Las muestras pueden congelarse hasta 6 veces.

Los tipos de muestra aquí indicados fueron analizados con tubos de recogida de muestras seleccionados, comercializados en el momento de efectuar el análisis, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que, en ciertos casos, pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de efectuar la prueba.

No emplear muestras inactivadas por calor.

No utilizar muestras ni controles estabilizados con azida.

Se debe garantizar una temperatura de 20-25 °C para la medición de muestras, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

Material suministrado

Consultar la sección "Reactivos - Soluciones de trabajo" en cuanto a los reactivos suministrados.

- 2 x 6 etiquetas para los frascos

Material requerido adicionalmente (no suministrado)

- REF 11876317122, PreciControl Anti-HBs, para 8 x 1.3 mL de PreciControl Anti-HBs 1 y 2 resp.
 - REF 11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras
 - REF 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 frascos vacíos de cierre hermético
 - Equipo usual de laboratorio
 - Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó **cobas e**
- Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y **cobas e 411**:
- REF 11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema
 - REF 11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura
 - REF 11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado
 - REF 11933159001, adaptador para SysClean
 - REF 11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo
 - REF 11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta
- Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601 y cobas e 602**:
- REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema
 - REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura
 - REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar
 - REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos
 - REF 12102137001, AssayTip/AssayCup Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos
 - REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos
 - REF 03027651001, SysClean Adapter M
- Material adicional para todos los analizadores:
- REF 11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema

Realización del test

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consulte el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes del uso, atemperar los reactivos refrigerados a aproximadamente 20 °C y colocarlos en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Evitar la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Colocar los calibradores en la zona prevista para las muestras.

Todos los datos necesarios para calibrar el test se introducen automáticamente en el analizador.

Después de efectuar una calibración, guardar los calibradores a 2-8 °C o desecharlos (analizadores MODULAR ANALYTICS E170, **cobas e 601 y cobas e 602**).

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al primer estándar de referencia de la OMS de 1977.

Cada juego de reactivos Anti-HBs de Elecsys tiene un código de barras que incluye la información específica para la calibración del lote de

Anti-HBs

Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs)

cobas®

reactivos. La curva máster preestablecida es adaptada al analizador con los dispositivos A-HBS Cal1 y A-HBS Cal2.

Intervalo de calibraciones: Efectuar la calibración una vez por lote de reactivos con los calibradores A-HBS Cal1, A-HBS Cal2 y reactivo fresco registrado como máximo 24 horas antes en el analizador.

Se recomienda repetir la calibración:

- tras 1 mes (28 días) si se trata del mismo lote de reactivos
- tras 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador)
- en caso necesario: p.ej. si el control de calidad PreciControl Anti-HBs está fuera del intervalo definido
- más frecuentemente si así lo prevén las regulaciones pertinentes Intervalo para los calibradores (en UI/L): 4-15 para el calibrador 1 (A-HBS Cal1) y 350-600 para el calibrador 2 (A-HBS Cal2).

Control de calidad

Para el control de calidad emplear PreciControl Anti-HBs.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Adaptar los intervalos y límites de control a los requisitos individuales del laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos. Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas a seguir en caso de que los valores se sitúen fuera de los límites definidos.

Si fuera necesario, repetir la medición de las muestras en cuestión.

Cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente en UI/L la concentración de analito de cada muestra.

Limitaciones del análisis - interferencias

El test no se ve afectado por ictericia (bilirrubina < 513 µmol/L o < 30 mg/dL), hemólisis (Hb < 0.93 mmol/L o < 1.5 g/dL), lipemia (Intralipid < 1500 mg/dL), ni biotina (< 123 nmol/L o < 30 ng/mL).

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), no recoger la muestra antes de transcurridas como mínimo 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoideos hasta una concentración de 2100 UI/mL.

El efecto prozona³ puede observarse en muestras con concentraciones de anti-HBs superiores a 150000 UI/L y no puede excluirse por completo a concentraciones inferiores a 150000 UI/L. En caso de obtener resultados inesperadamente bajos, como por ejemplo tras una revacunación, se recomienda diluir la muestra de 1:100 (consulte la sección "Dilución") y repetir el análisis.

Se analizaron in vitro 17 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos contra la estreptavidina y el ruténio. El presente test contiene aditivos que minimizan este efecto.

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602: En caso de procesar de forma combinada los test

Elecsys HBsAg II/Anti-HBs y Elecsys HBeAg/Anti-HBe, asegúrese de introducir los datos bajo la sección "Lavado especial" del software del sistema y de comprobar el "1. Paso" (ejecutar lavado). Sírvase consultar el manual del operador.

Para el diagnóstico, los resultados del test siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la anamnesis del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

c) Efecto prozona: Una muestra con una concentración real claramente superior al intervalo de medición pero que se detecta dentro del intervalo de medición del test.

Límites e intervalos

Intervalo de medición

2,00-1000 UI/L (definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 2,00 UI/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican

como > 1000 UI/L (o hasta 100000 UI/L para muestras diluidas por el factor 100).

Límite de detección

≤ 2.0 UI/L

El límite de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad, n = 21).

Sensibilidad en muestras diluidas

Dos sueros humanos reactivos para anticuerpos anti-HBs fueron diluidos progresivamente con suero negativo para anticuerpos anti-HBs y determinados por duplicado con el test Elecsys Anti-HBs y un test comercial de comparación:

SH 1 Dilución	Elecsys Anti-HBs UI/L	test de comparación UI/L	SH 2 Dilución	Elecsys Anti-HBs UI/L	test de comparación UI/L
1	> 1000	> 150	1	> 1000	> 150
1:100	> 1000	> 150	1:100	> 1000	> 150
1:500	310	> 150	1:500	261	> 150
1:1000	161	109	1:1000	136	99.0
1:2500	69.5	34.3	1:2500	59.0	36.5
1:5000	36.5	17.9	1:5000	31.8	17.1
1:10000	19.8	8.4	1:10000	16.5	9.0
1:20000	10.3	4.3	1:20000	8.5	4.3

Dilución

Las muestras con concentraciones de anticuerpos anti-HBs superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Diluent Universal. Se recomienda una dilución de 1:100 (automáticamente por los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010, cobas e o bien de forma manual). La concentración de la muestra diluida debe superar los 10 UI/L.

Multiplicar los resultados obtenidos tras dilución manual por el factor de dilución.

El software de los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 y cobas e toma en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Para la dilución manual también puede emplearse suero humano sin anticuerpos.

Nota: Los anticuerpos contra HBsAg son heterogéneos. Por esta razón, en casos aislados, las diluciones pueden presentar un comportamiento no lineal.

Valores teóricos

Interpretación de los resultados

Las muestras con concentraciones < 10 UI/L son consideradas no reactivas en el ensayo Elecsys Anti-HBs.

Las muestras con concentraciones ≥ 10 UI/L son consideradas reactivas en el ensayo Elecsys Anti-HBs.

Nota: Debido a la diversidad de los anticuerpos, el valor medido de anti-HBs puede variar dependiendo del procedimiento de test empleado. Al emplear pruebas de diferentes fabricantes, los resultados de una muestra pueden variar en un factor de 4 (raras veces incluso hasta en un factor de 10).² En caso de cambiar el método de análisis durante el seguimiento de la vacunación, los valores de anti-HBs deben confirmarse en el período de transición mediante mediciones paralelas de ambos métodos.

Las estrategias de vacunación para ciertos grupos de riesgo se basan en la concentración medida de anticuerpos anti-HBs.⁴ Sírvase consultar recomendaciones respectivas en las normas nacionales o regionales vigentes.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Anti-HBs

Anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-sHB)

Precisión

La precisión ha sido determinada empleando reactivos Elecsys, sueros humanos y controles:

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411						
Muestra	Repetibilidad ^{d)}			Precisión intermedia ^{e)}		
	VM UI/L	DE UI/L	CV %	VM UI/L	DE UI/L	CV %
SH ^{f)} negativo	8.7	0.57	6.6	7.73	0.76	9.9
SH, liger. positivo	15.4	0.52	3.4	12.9	1.42	11.0
SH, positivo	603	9.30	1.5	605	20.6	3.4
A-HBS Cal1	10.7	0.67	6.3	11.0	1.79	16.2
A-HBS Cal2	498	14.1	2.8	514	18.4	3.6

d) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

e) Precisión intermedia = interserie (n = 10)

f) SH = suero humano, negativo

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170, cobas e 601 y cobas e 602						
Muestra	Repetibilidad ^{g)}			Precisión intermedia ^{h)}		
	VM UI/L	DE UI/L	CV %	VM UI/L	DE UI/L	CV %
SH, negativo	< 2.00	-	-	< 2.00	-	-
SH, limítrofe	9.42	0.41	4.3	8.52	1.18	13.9
SH, positivo	916	11.2	1.2	910	37.3	4.1
PC A-HBS1 ⁱ⁾	< 2.00	-	-	< 2.00	-	-
PC A-HBS2	89.6	0.99	1.1	86	4.87	5.7

g) Repetibilidad = precisión intraserie (n = 21)

h) Precisión intermedia = dentro del laboratorio (protocolo modificado del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, CLSI (EP5-A): 6 veces al día durante 10 días (n = 60)).

i) PC = PreciControl

Especificidad analítica

No se han observado reacciones cruzadas con los HAV, HCV, HEV, CMV, EBV, HIV, la rubéola, Toxoplasma gondii y Treponema pallidum.

Las mediciones fueron efectuadas con cada uno de los agentes patógenos aquí enumerados analizándose ≥ 5 muestras de suero o plasma positivas para estos agentes.

Sensibilidad clínica

Las muestras de varios grupos de pacientes reactivas en el test de comparación fueron medidas con el test Elecsys Anti-HBs y confirmadas positivas para anticuerpos anti-HBs por otras pruebas de HBV.

Caracterización de las muestras Grupos de muestras	Cantidad analizados	Reactivos en el test Elecsys Anti-HBs	Reactivos en las pruebas de com- paración	Sensibilidad %
Convalecientes positivos para a-HBc, a-HBe, a-HBs	203	201	203	99.0
Drogadictos positivos para a-HBc, a-HBs	53	52	52	100
Hospitalizados positivos para a-HBc, a-HBs	86	78	80	97.5
Vacunados	133	131	131	100
Total	475	462	466	99.0

Especificidad clínica

La especificidad del test fue determinada con muestras de donantes de sangre escogidos de forma aleatoria y pacientes hospitalizados.

Grupo	Cantidad ana- lizada	Falso positivo en el test Elecsys Anti-HBs	Especificidad %
Donantes de sangre con anticuerpos anti-HBs < 10 UI/L (test de comparación)	1469	3	99.8
Hospitalizados negativos para a-HBs, a-HBe (pruebas de comparación)	297	0	100

Referencias bibliográficas

- Lander JJ, Holland PV, Alter HJ, et al. Antibody to hepatitis-associated antigen: Frequency and patterns of response as detected by radioimmunoprecipitation. J Am Med Assoc 1972;220:1079-1082.
- Gold JW, Alter HJ, Holland PV, et al. Passive hemagglutination assay for antibody to subtypes of hepatitis B antigen. J Immunol 1974;112:1100-1106.
- Jilg W, Schmidt M, Deinhardt F. Immune Response to Hepatitis B Revaccination. J Med Virol 1988;24:377-384.
- European Consensus Group on Hepatitis B immunity: Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000;355:561-565.
- Hoonagale JH, Di Bisceglie AM. Serologic Diagnosis of Acute and Chronic Viral Hepatitis. Seminars in Liver Disease 1991;11:273-83.
- Occupational Safety and Health Standards: bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- Bornhak H, Jilg W, Hüdig H, et al. Quantitation of anti-HBs in solid phase immunoassays. What influences the results? Aus: Virushepatitis A bis E. Diagnose, Therapie Prophylaxe. Kilian Verlag, ISBN: 3-9803688-1-5, 1994;212-221.

Para más información acerca de los componentes, consultar el manual del operador del analizador, las hojas de aplicación, la información de producto y las metodías correspondientes (disponibles en su país).

En la presente metodología se emplea como separador decimal un punto para distinguir la parte entera de la parte fraccionaria de un número decimal. No se utilizan separadores de millares.

Símbolos

Roche Diagnostics emplea los siguientes símbolos y signos adicionalmente a los indicados en la norma ISO 15223-1.

CONTENT	Contenido del estuche
SYSTEM	Analizadores/instrumentos adecuados para los reactivos
REAGENT	Reactivo
CALIBRATOR	Calibrador
→	Volumen tras reconstitución o mezcla

La barra del margen indica cambios o suplementos significativos.
© 2014, Roche Diagnostics

CE 0123

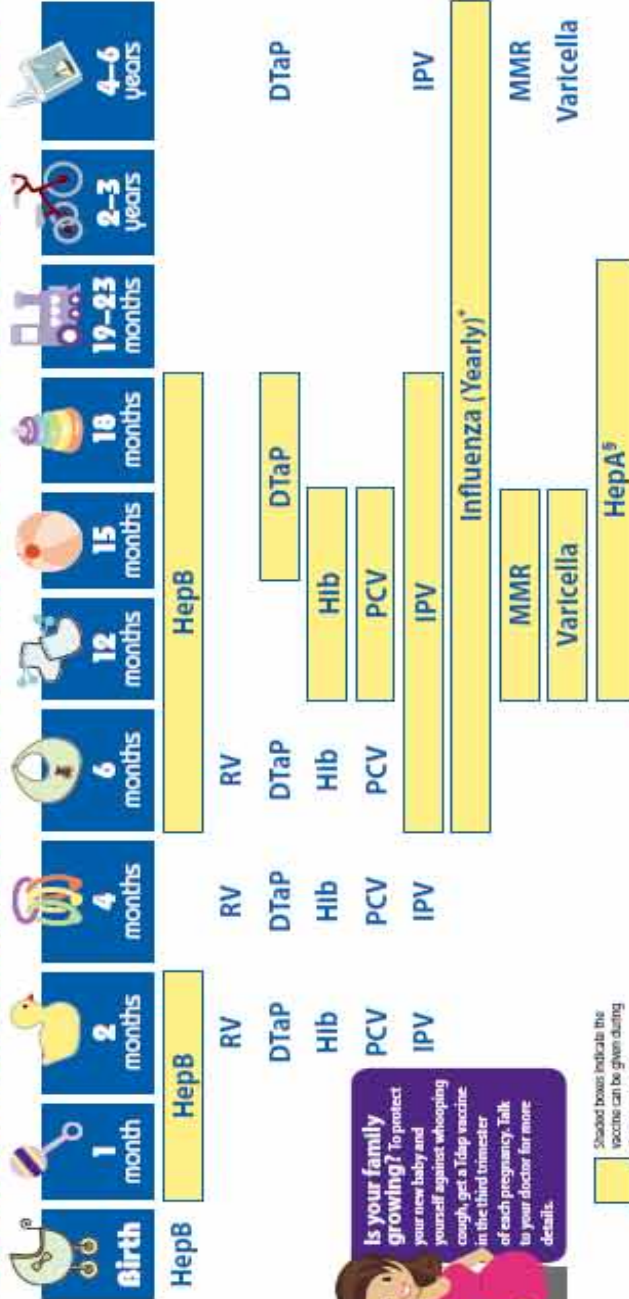
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.roche.com



ANEXO 17

CDC –ACIP. Recommended Immunization Schedules for Persons
Aged 0 Through 18 years. United States-2015⁽¹⁶⁰⁾

2015 Recommended Immunizations for Children from Birth Through 6 Years Old



NOTE: If your child misses a shot, you don't need to start over, just go back to your child's doctor for the next shot. Talk with your child's doctor if you have questions about vaccines.

FOOTNOTES:

- Two doses given at least four weeks apart are recommended for children aged 6 months through 8 years of age who are getting an influenza (flu) vaccine for the first time and for some other children in this age group.
- Two doses of HepA vaccine are needed for lasting protection. The first dose of HepA vaccine should be given between 12 months and 23 months of age. The second dose should be given 6 to 18 months later. HepA vaccination may be given to any child 12 months and older to protect against HepA. Children and adolescents who did not receive the HepA vaccine and are at high-risk, should be vaccinated against HepA.

If your child has any medical conditions that put him at risk for infection or is traveling outside the United States, talk to your child's doctor about additional vaccines that he may need.

ANEXO 18

Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de
Pediatria (AEP) : Recomendaciones – 2015⁽²⁵⁹⁾

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2015
Comité Asesor de Vacunas

Vacuna	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12 - 15	15 - 18	2 - 3	6	11 - 12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa			DTPa	DTPa o Tdpa	Tdpa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ³		Hib	Hib	Hib			Hib		
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI			VPI		
Meningococo C ⁵			MenC		MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH
Meningococo B ⁹		MenB	MenB	MenB	MenB				
Rotavirus ¹⁰		RV 3 dosis							
Varicela ¹¹					Var		Var		
Gripe ¹²				Gripe					
Hepatitis A ¹³				HA					

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

ANEXO 19

Calendario de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad , SS e Igualdad- 2015

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN INFANTIL

Calendario recomendado año 2015

VACUNACIÓN	EDAD														
	0 meses	2 meses	4 meses	6 meses	12 meses	15 meses	18 meses	3 años	4 años	6 años	10 años	11 años	12 años	13 años	14 años
Poliomielitis		VPI1	VPI2	VPI3			VPI4								
Difteria-Tétanos-Pertussis		DTP-a1	DTP-a2	DTP-a3			DTP-a4			dTpa					
Haemophilus influenzae b		Hib1	Hib2	Hib3			Hib4								
Sarampión-Rubéola-Parotiditis					TV1			TV2							
Hepatitis B ⁽¹⁾	HB1 ⁽¹⁾	HB2 ⁽¹⁾		HB3 ⁽¹⁾											
Enfermedad meningocócica C ⁽²⁾			MenC1 ⁽²⁾		MenC2								MenC3		
Varicela ⁽³⁾													VZV ⁽⁴⁾		
Virus del Papiloma Humano ⁽⁴⁾														VPH ⁽⁵⁾	
Enfermedad neumocócica ⁽⁶⁾		VCN1 ⁽⁶⁾	VCN2 ⁽⁶⁾			VCN3 ⁽⁶⁾									

⁽¹⁾ En niños de madres portadoras la pauta es de 0, 1, 6 meses.

⁽²⁾ Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacunación con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

⁽³⁾ Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

⁽⁴⁾ Vacunar solo a las niñas. La administración a los 12 años podrá hacerse efectiva hasta 2016.

⁽⁵⁾ Podrá hacerse efectiva hasta diciembre de 2016.

8.- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization(WHO). *Fact Sheet n° 204*. Updated March 2015.
2. Lozano R , et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2118
3. [Blumberg. Premio Nobel. The National Academies of Sciences. Febrero 2000. http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007592-10.html#TopOfPage](http://www7.nationalacademies.org/spanishbeyonddiscovery/bio_007592-10.html#TopOfPage)
4. <http://www.nobelpreis.org/castellano/medizin/blumberg.htm13.2>
5. Lurman A. Eine icterus Epidemic. *Berlin Klinische Wochenschrift* 1885 ; 22:20-3
6. Findlay G , MacCallum F. Note on acute hepatitis and yellow fever immunization. *Trans Soc Trop Med Hyg* 1937;31:297
7. Bigger J, Dubi S. Jaundice in syphilitics under treatment. *Lancet* 1943;1:457
8. Flaum A et al. Eine nosocomial icterus Epidemic. *Acta Med Scand* .(Suppl) 1926 ;16:544
9. Blumberg BS , Alter HJ , Visnichs S. A “new” Antigen in Leukemia Sera. *JAMA* 1965;191(7):541-6
10. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;60:814
11. Dane DS , et al. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen associated hepatitis. *Lancet* 1970; 2:695-8
12. Krugman S , et al. Viral hepatitis , type B (MS-2 strain) studies on active immunization. *JAMA* 1971;217:41-5
13. Snisky JJ , et al. Cloning and endonuclease mapping of the hepatitis B viral genome. *Nature* 1979;279(5711):346-8
14. Galibert F , et al . Nucleotide sequence of the hepatitis B virus genome (subtype *ayw*) cloned in *E.coli*. *Nature* 1979;281(5733):646-50
15. Valenzuela P, et al. Nucleotide sequence of the gene coding for the major protein of hepatitis B virus surface antigen. *Nature* 1979;280(5725):815-9
16. Hilleman MR , et al. Clinical and laboratory studies of HBsAg vaccine. In Vyas GN , Cohen SN , Schmid R (eds). *Viral Hepatitis*. Philadelphia, Franklin Institute Press.1978 : 525-7
17. Krugman S. The new licensed hepatitis B vaccine: characteristics and indications for use. *JAMA* 1982 ; 247:2012-5
18. Valenzuela P , et al. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature* 1982;298:347-50
19. McAleer WJ , et al. Human hepatitis B vaccine from recombinant yeast. *Nature* 1984 ; 307:178-80
20. Skolnick EM , et al. Clinical evaluation in healthy adults of a hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *JAMA* 1984 ;251:2812-15
21. Michel ML , et al. Synthesis animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81:7708-12
22. Emini EA. Production and immunological analysis of recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1986;13(suppl A):3-9
23. CDC-ACIP. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategie for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination.

- Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR Recomb Rep* 1991(RR-13); 40:1-25
24. American Academy of Pediatrics (AAP). Universal Hepatitis B immunization. *Pediatrics* 1992;89:795-800
 25. Chang MH , et al. Universal Hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N England J Med* 1997; 336(26): 1855-9
 26. CDC Benefits from Immunization. During the vaccines for children Program Era.U.S.1994-2013.*MMWR* 2014;63(16):352-5
 27. Conferencia de Consenso de Sociedades Científicas Españolas.Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1994;103:426-35
 28. Comité Asesor de Vacunas- Asociación Española de Pediatría (AEP).*Manual de Vacunas en Pediatría*.Vacunación contra la Hepatitis B. Primera Edición. Ed. Egraf. Madrid 1996 (114-116)
 29. WHO. Expanded Programme on Immunization .Global Advisory Group.*Weekly Epidemiological Record* 1987;62:5-12
 30. Maynard JE. Hepatitis B : Global importance and need for control. *Vaccine* 1990; (Supl):1820
 31. Ghendon Y.WHO strategy for the global elimination of new cases of Hepatitis B. *Vaccine* 1990; (Supl):129-133
 32. Jara Vega P. Tratamiento de la Hepatitis en el niño. En *Hepatitis y SIDA* . 2ª ed. Picazo J . Centro Estudios Ciencias de la Salud. Madrid 1997
 33. Jara P , Bruguera M. Hepatitis B en gestantes y niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(supl)7:66-70
 34. Aristegui J. Estrategias de vacunación de la hepatitis B : Recién nacidos. Calendario de vacunación. En *Hepatitis y SIDA* . 1ª ed. Picazo J . Centro Estudios Ciencias de la Salud. Madrid 1991: 173-83
 35. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Update on timing of hepatitis B vaccination for premature infants and for children with lapsed immunization. *Pediatrics* 1994;94(3):403-4.
 36. Bruguera M. Prevención de hepatitis vírica. *Enf Inf Microbiol Clin* 2006 ; 24:649-56
 37. Santa Olalla P , Dominguez A. Hepatitis vaccination policy , vaccine coverage and impact of immunization programmes in Spain. *Viral Hepatitis* 2007; 15:14-7
 38. Van Damme P.Hepatitis B vaccination: Europe goes universal !. *Vacunas* 2013 ; 14(3):99-102
 39. Serra M. Virus de la Hepatitis B. Control Calidad SEIMC. <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/viromicromol/VHBr ev.pdf> [consultado octubre 2015]
 40. Echevarria JM , Antela A. Hepatitis B y D. En *Tratado de la SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, ed Panamericana 2005
 41. CTO.Infección por VHB. En *Manual CTO Medicina*. Tomo I. ed: McGrawHill. Interamericana. 2007
 42. Picazo J. Hepatitis B . En *Hepatitis y SIDA* . 2ª ed. Picazo J . Centro Estudios Ciencias de la Salud. Madrid 1997
 43. Murray PR , Rosenthal K , Pfaler M. Virus de las hepatitis. Hepatitis B : 63 .En *Microbiología Médica* (7ªed). Ed. Elsevier.Barcelona.España.2014

44. Pugh JC , Bassendine MF. Biología Molecular de la replicación de los hepadnavirus. En *Viral Hepatitis* Zuckerman AJ.46(2) .1ª ed. Ed.*British Medical Bulletin*. 1990
45. [CDC http://aim.path.org/en/vaccines/hepb/theDiseases/virus.pdf](http://aim.path.org/en/vaccines/hepb/theDiseases/virus.pdf) [consultado 2008]
46. [CDC. www.ncbi.nlm.nih.gov/.../00.030.0.01.001.htm](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/.../00.030.0.01.001.htm)[consultado 2008]
47. www.mcb.uct.ac.za/cann/335/HBV.html[consultado 2008]
48. <http://virology.wisc.edu/virusworld/ICTV8/hpb-hepatitis-b-ictv8.jpg>
49. http://farm2.static.flickr.com/1242/1406196883_3a760a94c5_m.jpg[consultado 2008]
50. www.cdc.gov/.../training/images/virus.gif[consultado 2008]
51. www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar/contratapa/aprendiendo/capitulo14_archivos/image018.jpg [consultado octubre 2015]
52. Koziel M J.Virus de la hepatitis B. En *Enfermedades Infecciosas.Principios y práctica*. Mandell GL , Bennet JE , y Dolin R. Ed. Elsevier. 7ªed.2011
53. Zückerman A , ed. *Viral Hepatitis and Liver Disease : Proceedings of the International Simposium on Viral Hepatitis and Liver Disease*. London 1987
54. Echevarría JM y cols. Uso correcto y significado del término “portador crónico del Virus de la Hepatitis B” en la literatura científica y en la práctica médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 ; 22(5): 306
55. Echevarría JM y cols. Virus hepatitis B. Biología , historia natural y diagnóstico de la infección. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 12(S-1):22-30
56. Gollan JL . Virus de la hepatitis B. Esquema evolución final Hepatitis B. En *Patología Estructural y Funcional*. Robbins S , Kumar V , Cotran R . 4ª ed . Ed.Interamericana . Mc Graw-Hill.1990
57. Echevarría JM y cols. Reactividad para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ausencia de anticuerpos frente al antígeno de la cápside del VHB : un patrón serológico atípico de significado diverso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(1): 6-12
58. Sastre A y cols. ¿Infección por VHB -2? . *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1991;9:581-2
59. Lee SD , et al. HBsAg carrier infant with serum Anti-HBc negativity. *Hepatology* 1989;9:102-4
60. Lee JH , et al. Chronic hepatitis B virus infection in an antiHBc non reactive blood donor: variant virus or defective immune response ?. *Hepatology* 1992;16:24-30
61. Bhat RA , et al .Molecular characterization of a new variant of hepatitis B virus in a persistently infected homosexual man. *Hepatology* 1990;11:271-6
62. Melegari M , et al. Conserved core protein sequences in hepatitis B infected patients without antiHBc. *J Hepatol* 1991;13:187-91
63. Coursaget P , et al. Hepatitis B surface antigen reactivity in man due to new variant of hepatitis B virus. *Vaccine* 1990;8:S-1517
64. Challapalli M , et al. Brief surface antigenemia in newborn infant vaccinated with hepatitis B vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1993;46:375-9
65. Köksal N. Transient hepatitis B surface antigenemia after neonatal hepatitis B immunization. *Acta Paediatr* 1996;85:1501-2
66. Moreno D, Alegre N , y cols. Virología , epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. Infección por virus B y C de la hepatitis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2004; 27 :2

67. Buti M, Planas R. *Hepatitis B . Todo lo que hay que saber*. Ed Mayo . Barcelona.2004
68. CDC. Perinatal Hepatitis B Prevention Program. [CDC.Healthy people 2020 at http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020](http://healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020). [consultado octubre 2015]
69. WHO. *Expanded Programme on Immunization (EPI) Services: Immunization , Vaccines and Biologicals.Hepatitis B*. <http://www.who.int/immunization/diseases/hepatitisB/en/> [consultado octubre 2015]
70. Van Damme P, et al.Hepatitis B vaccines , in *Vaccines* ,6th Edition ,2013(eds).Stanley Plotkin , Walter Orestein , Paul Offit.p205-234
71. WHO. *Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection : Framework for Global Action , 2012*. Available at:<http://who.int/csr/disease/hepatitis/en/index.html> accessed January 2015
72. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States.MMWR.2005(RR16);54: Fig1
73. Rantala M , et al. Surveillance and epidemiology of Hepatitis B and C en Europe. A review. *Eurosurveillance* 2008; 13 (4-6):1-8
74. Mele A, et al . Hepatitis B in Italy: where we are ten years after introduction of mass vaccination. *J Med Virol* 2002; 67(3):440-3
75. Mele A, et al. National (SEIGUA) Collaborating Group Acute Hepatitis B , 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenge. *Clin Infect Dis* 2008; 46(6):868-75
76. Gogos CA. et al. Prevalence of Hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in south-western Greece. *Eur J Epidemiol* 2003; 18(6):551-7
77. CDC. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States.MMWR.2005(RR16);54: Box 2
78. Beasley RP , et al . The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol* 1977 ; 105 :94-98
79. Lok AS , Teo EK. *Epidemiology , transmission and prevention of hepatitis B virus infection*. En: Rose BD , editor. Up to date. Wellesley,MA:Up to date 2004
80. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS , Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740-741
81. Bond , et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week . *Lancet* 1981;1:550-1
82. Gerberding J L . Management of occupational exposures to blood-borne viruses. *N Engl J Med* 1995;332:444-51
83. Braunwald E, Fauci A, Kasper D , et al. En *Harrison´s Principles of Internal Medicine*.15th ed. New York: Mc Graw-Hill .2001
84. Codoñer P. Hepatitis B. El virus , técnicas de diagnóstico , epidemiología , enfermedad y sus posibilidades evolutivas. *An Pediatr* 2003; 58(5):478-81
85. <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/sup2/suple2a.html> [consultado 2008]
86. Leuridan E et al. Hepatitis A and B surveillance and immunization programmes in Europe : EUROHEP.NET project. *Arch Public Health* 2005;63:199-217.
87. Comisión Europea. Decisión de Ejecución de la Comisión de 8 de agosto de 2012 , que “modifica” la Decisión 2002/253/CE , por la que se establecen las definiciones de los casos para comunicar las enfermedades trasmisibles a la Red

- Comunitaria de conformidad con la Decisión nº 2119/98/CE del Parlamento Europeo y del Consejo. *Diario Oficial L 262* de 27.9.2012 , p.1/57
88. VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort)-ECDC. Hepatitis B vaccination in Europe. <http://venice.cineca.org> [consultado octubre 2015]
 89. EUVAC.NET (European Surveillance network for selected vaccine-preventable diseases). Annual epidemiological report 2012-vaccine –preventable diseases (<http://www.euvac.net/>) [consultado octubre 2015]
 90. OMS: *CIE 9ª*. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Novena Revisión . Ginebra 1975
 91. OMS: *CIE 10ª*. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud. Décima Revisión . Ginebra 1992
 92. Hernando Sebastian MV, y cols. Vigilancia Epidemiológica de las Hepatitis B en España. Años 1997 a 2008. *Bol Epidemiol Sem-ISC-III* 2010;18:169-74
 93. CDC. Standars for pediatric immunization practices recommended by the National Vaccine Advisory Committee. *MMWR* 1993;42:1-13
 94. CDC. General Recommendations on Immunization ACIP. *MMWR* 1994(RR.1);43:1-39
 95. CDC. Acute hepatitis B among children and adolescents. United States. 1990-2002. *MMWR* 2004;53(43):1015-8
 96. CDC. Identificación and Management of Hepatitis B. Surface antigen (HBsAg)-Positive persons. *MMWR* 2006 ;RR-16;55:32.33. Appendix C
 97. CNE.ISC-III . Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. *Monografías - Informe Anual 2009*
 98. CNE.ISC-III . Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. *Monografías - Informe Anual 2010*
 99. CNE.ISC-III . Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. *Monografías - Informe Anual 2011*.
 100. CNE.ISC-III . Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Transmisibles. *Monografías - Informe Anual 2012*
 101. *Bol Epidemiol Sem-ISC-III* 2013;21(sem 50)
 102. *Bol Epidemiol Sem-ISC-III* 2014;22(sem 50)
 103. *Boletín Epidemiológico del Sistema de Vigilancia de Andalucía. SVEA*. Informe Semanal. Junta de Andalucía. Hepatitis B 1997-2007. Datos a mayo 2008.
 104. *Boletín Epidemiológico del Sistema de Vigilancia de Andalucía. SVEA*. Informe Semanal. Junta de Andalucía. Hepatitis B 1997-2006. Abril 2007
 105. Ramos JM , y cols. Exámen de Salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente , hepatitis B , hepatitis C , infección por VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(10):540-2
 106. Lopez Velez R , y cols. Prevalence of hepatitis B,C and D marquers in subsharan African immigrants . *J Clin Gastroenterol* 1997;25:650-2
 107. Romea Lequmberri S , y cols. Situación epidemiológica de hepatitis B en inmigrantes. Estrategia de vacunación. *Med Clin (Barc)* 1997;109:656-60
 108. Oliván Gonzalvo G. Niños y adolescentes en acogimiento transitorio : Problemas de salud y directrices para su cuidado . *An Pediatr(Barc)*2003;58:128-35
 109. Oliván Gonzalvo G. Prevalencia de infección tuberculosa , hepatitis B, hepatitis C y sífilis en una población de niños inmigrantes en riesgo social. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(4):250

110. American Academy of Pediatrics . Committee on Community Health Services. Health care for children of immigrant families. *Pediatrics* 1997;100:153-6
111. CDC. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Preguntas más frecuentes sobre la hepatitis B. <http://www.cdc.gov/spanish/enfermedades/hepatitis/HepatitisBpreguntasfrecuentes.htm> [consultado octubre 2015]
112. Delgado Sanchez A ,y cols. Resultados y análisis de la investigación de HBsAg de las embarazadas de un Centro de Salud durante 4 años. *Atención Primaria* 1990;7:556-60
113. Panizo Delgado A , y cols. Seroprevalencia de marcadores del virus de la hepatitis B en embarazadas asistidas en un Hospital público de Navarra. *Rev Clin Esp* 1994;194:891-6.
114. Suárez Gonzalez A , y cols. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de las Hepatitis en gestantes del Área sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(6):347-52
115. Gutierrez-Zufiaurre N , y cols. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii* , virus de la Rubéola , virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004 ; 22(9):512-6
116. Salleras L , et al . Seroepidemiology oh Hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain). *J Clin Virol* 2009; 44:329-32
117. Ramos J , y cols . Seroprevalencia frente a *Toxoplasma gondii* , Virus de la Rubéola , Virus de la Hepatitis B , VIH y Sífilis en gestantes extranjeras en Elche y comarca. *Med Clin (Barc)* 2007;129:677-8
118. Sampedro A , y cols. Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(10):694-7
119. Mazuelas Teatino JP. *Tesis Doctoral*. Seroprevalencia de Agentes de transmisión vertical en gestantes del A.N. de Granada. 2014. Universidad de Granada
120. Control prenatal del embarazo normal. Protocolos Asistenciales de Obstetricia (ProSEGO) *Obstet Gynecol* 2009; 33(5):599-60
121. Ministerio de Sanidad , SS e Igualdad. Guía de Práctica Clínica de atención en el embarazo y puerperio. *Guías de Práctica Clínica en el SNS 2014*. Madrid
122. Ministerio de Sanidad , SS e I. Programa de Salud Materno Infantil. <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/mujeres/docs/minimos-Completo.pdf> [consultado octubre 2015]
123. Lin K , Vickery J. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women : evidence for the U.S.Preventive Task Force. Reaffirmation Recommendation statement. *Ann Inter Med* 2009;150(12):874-6
124. Lee C , Gong Y , Brok J , Boxall EH , Gluud C. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19;(2):CD004790.Review
125. [Szmaragd C , Balloux F , et al. Genome-wide characterization of Hepatitis B mutations involved in clinical outcome . Heredity 2006 ; 97:389-97.University of Cambridge. Departament of Genetics. Geographic patterns of human genetic diversity. 2007. http://www.gen.cam.ac.uk/research/balloux.htm](http://www.gen.cam.ac.uk/research/balloux.htm)
126. Norder H, Couroucé AM ,Coursaget P, Echevarria JM, et al. Genetic diversity of Hepatitis B Virus Strains Derived Worldwide: Genotypes , Subgenotypes , and HBsAg Subtypes. *Intervirology* 2004;47:289-309

127. Chun-Jen Liu , Jia-Horng Kao , Ding-Shinn Chen. Therapeutic Implications of Hepatitis B Virus Genotypes. *Liver International* 2005;25(6):1097-107
128. Couroucé AM , et al. Monoclonal antibodies to HBsAg: a study of their specificities for eight different HBsAg subtypes. *Dev Biol Stand* 1983;54:527-34
129. Norder H , et al. Complete genome , phylogenetic relatedness , and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus , four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994 ; 198:489-503
130. Basaras M , Arrese E , et al. Characterización of hepatitis B virus genotypes in chronically infected patients. *Revista Española de Quimioterapia* 2007; 20(4): 442-5
131. Stuyver L , et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness .*J Gen Virol* 2000; 81:67-74
132. Kato H, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates from genotype G and their phylogenetic differences from other six genotypes (A through F) *J Virol* 2002a; 76:6131-7
133. Arauz-Ruiz P , et al. Genotype H : a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central América. *J Gen Virol* 2002; 83:2059-73
134. Nuñez M , y cols. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22(9):539-49
135. Alter M. Epidemiology and Prevention of hepatitis B . *Semin Liver Dis* 2003;23:39-46
136. Rodriguez-Frias F , Jardi R. Virología molecular del virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008 ;26 Supl 7:2-10
137. Torresi J , et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of secuencia changed in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology* 2005;293(2):305-13
138. Zückerman AJ. Effect of hepatitis virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000;355:1382-4
139. Carman WF, Zanetti AR , Karayiannis P , et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990;336:325-9
140. Harrison TJ , et al. Independent emergence of a vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *J Hepatol* 1991(S-13): S-105-107
141. Hsu HY, et al. Surface gene mutants of hepatitis B virus in infants who develop acute or chronic hepatitis infectious despite immunoprophylaxis. *Hepatology* 1997; 26:786-91
142. Nguy SL, et al. Failed perinatal immunoprophylaxis for hepatitis B : characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors . *Clin Infect Dis* 1998 ; 27:100-6
143. Fortuin M , et al. Breakthrough infectious and identification of viral variant in Gambian children immunized with hepatitis B vaccines. *J Infect Dis* 1994 ; 169:1374-6
144. Ghany MG , et al. Hepatitis B virus S mutants in liver transplants recipients who where infected despite hepatitis B immune globulin prophylaxis. *Hepatology* 1998 ; 27:213-22
145. Purcell RH. Hepatitis B virus mutations and efficacy of vaccination. *Lancet* 2000;356:769
146. Zanetti AR ,et al. Hepatitis B variant in Europe. *Lancet* 1988;2:1132-3
147. Mensa J. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana* 2014. Editorial Antares

148. Agencia Española Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). *Boletín Mensual* , Julio 2014.Madrid
149. Echevarría JM , et al . Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus in Spain: Identification of Viral Genotypes and Prediction of Antigenic Subtypes by Limited Sequencing. *J Med Virol* 2005; 76: 176-84
150. Ministerio de Sanidad , Servicios Sociales e Igualdad. Coberturas de Primovacunación (series básicas). Tabla 1(2001-2014). [consultado oct 2015]. Disponible en : <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>.
151. Poland GA, Jacobson RM. Clinical practice: prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351:2832-8
152. Echevarría JM , León P. Hepatitis virus genotypes identified by Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):452-4
153. Ogata N , et al. Licenced recombinant hepatitis vaccines protect chimpanzees against infection with prototypes surface gene mutant of hepatitis B virus. *Hepatology* 1990;30(3):779-86
154. Mast EE , et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) , part 1:Immunization of infants , children , and adolescents. *MMWR . Recomm Rep* 2005 ;54 (RR-16):1-31
155. Myers HI , et al. A retrospective study of administration of vaccination for hepatitis B among newborn infants prior to hospital discharge at a mid western tertiary care center. *Vaccine* 2015; 33:2316-21
156. Luman ET , et al. Impact of thimerosal –related changes in hepatitis B vaccine birth-dose recommendations on childhood vaccination coverage. *JAMA* 2004;291(19):2351-8
157. Smith EA , et al .The National Perinatal Hepatitis B Prevention Program 1994-2008. *Pediatrics* 2012;129:609-16
158. Margolis HS , et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization: an economic analysis of current recommendations. *JAMA* 1995;274:1201-8
159. Chen HL , et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother to infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012;142:773-81
160. CDC. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 years-United States 2015. *MMWR* 2015; 64(04):93-94.
161. WHO Publications. Hepatitis B vaccines: WHO position paper-recommendations. *Vaccine* 2010 ;28(3):589-90
162. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No.86: viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:941-955
163. Weibaum CM ,et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20
164. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:869-873-W154

165. Tran TT. Hepatitis B: Treatment to Prevent Perinatal Transmission . *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2012 ; 55(2):541-9
166. Stroffolini T, et al. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. *Vaccine* 2003; 21 :1246-9
167. Spada E , et al. Evaluation of the compliance with the protocol for preventing perinatal hepatitis B infection in Italy. *Journal of Infection* 2011;62:165-171
168. Su HX , et al. Heterogeneity analysis of the hepatitis B virus genome in intrauterine infection. *J Med Virol* 2005;77:180-7
169. Xu Q , et al. A randomized controlled clinical trial ; interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol* 2006;12:3434-7
170. Zhu QR. Summary of the second conference on interruption of mother-infant transmission of HBV and clinical application of HBV vaccines. *Clin J Infect Dis* 2002;20:259-60
171. Ott J , et al. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission : hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infectious Diseases* 2012 ; 12:131
172. Yin YZ , et al. Development of Strategies for Screening , Predicting , and Diagnosing Intrauterine HBV Infection In Infants Born to HBsAg positive mothers. *Journal of Medical Virology* 2013; 85:1705-11
173. Zhang SL. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2004;10:437-438
174. Pan CQ. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:452-9
175. Yang J, et al. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus: a systematic review. *Virology* 2008;5:100
176. Xu D , et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study. *J Med Virol* 2002;67:20-6
177. Jonas M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009;29 (suppl 1):133-9
178. Niu MT, et al. Prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus:outcome of infants in a community prevention program. *Am J Dis Child* 1992;146:793-6
179. Euler GL , et al. Antibody response to postexposure prophylaxis in infants born to hepatitis B surface antigen-positive womwn. *Pediatric Infect Dis J* 2003;22:123-9
180. CDC. Postvaccination Serologic Testing (PVST). Results for Infants Aged <=24 Months Exposed to Hepatitis B Virus at Birth-United States , 2008-2011. *MMWR* 2012; 61(38):768-71
181. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: BABson and Benda´s chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;3:13
182. Cekmez F , et al. Response to hepatitis B vaccine differs by birthweight among neonates. *Vaccine* 2011;29:3096-7
183. Law 27 May 1991 , n.165. Obbligatorietà della vaccinazione contro l,epatite virale B. *Gazz Uff* .1º giugno 1991 ,n.127
184. Da Villa , et al. Hepatitis B vaccination : universal vaccination of newborn babies and children at 12 years of age versus high risk groups. A comparison in the field. *Vaccine* 1995;13(13):1240-3

185. National Health Service (NHS)- Executive. Screening of pregnant women for hepatitis B and immunization of babies at risk.HSC 1998/127. *Department of Health*. Crown copyright;1998
186. WHO.Health 21-Health for All in the 21st Century. *European Health for All Series No.6*. World Health Organization , Regional Office for Europe ; 1999
187. Sloan D. Prevention of Perinatal transmission of hepatitis B to babies at high risk: an evaluation. *Vaccine* 2005 ; 23 :5500-8
188. Lee C , et al. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *Brit Med J* 2006 ;332:328-36
189. Petersen KM , et al. Duration of hepatitis B immunity in low risk children receiving hepatitis B vaccinations from birth. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ;23(7):650-5
190. Huzly D , et al. Comparison of nine commercially available assay for quantification of antibody response to hepatitis B virus surface antigen. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1298-306
191. Schönberger K , et al. Impact of maternal carrier status on immunologic markers for protection after hepatitis B vaccination in infancy: A meta-analysis. *Vaccine* 2012;30:6314-26
192. Heininger U, et al. Evaluation of the compliance with recommended procedures in newborns exposed to HBsAg-positive mothers. A multicenter collaborative study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:248-50
193. Saari T. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:193-8
194. WHO Regional Office for the Western Pacific. Preventing mother-to-child transmission of hepatitis B. *Operational field guidelines for delivery of the birth dose of hepatitis B vaccine*. Manila. Philippines: World Health Organization Regional Office for Western Pacific: 2006
195. WHO. Hepatitis B Vaccine , WHO position paper, *Week Epidemiol Rec* 2009;84:405-20
196. Schillie SF , Murphy TV. Seroprotection after recombinant hepatitis B vaccination among newborn infants: a review. *Vaccine* 2013 ; 31:2506-16
197. Dandri M , Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut* 2012; 61(Suppl 1)i6-i17
198. Hu Y , et al . Influence of maternal antibody against hepatitis B surface antigen on active immune response to hepatitis B vaccine in infants. *Vaccine* 2008; 26:6064-6067
199. Junqueira AN , et al. Presence of maternal anti-HBs antibodies does not influence hepatitis B vaccine response in Brazilian neonates. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2011;106(1):113-6
200. Wang Z , et al. Transplacentally Acquired Maternal Antibody against Hepatitis B Surface Antigen in Infants and its Influence on the Response to Hepatitis B Vaccine. *Plos One* 2011;6(9):e25130
201. Zhang W, et al. Maternal immunization promotes the immune response of neonates towards hepatitis B vaccine. *Journal of Viral Hepatitis* 2013; 20:875-881
202. Cowan SA. Denmark decides not to introduce hepatitis B into the childhood vaccination programme. *Euro Surveill* 2005;10(11):E051103.3

203. Harder KM . Universal screening for hepatitis B among pregnant women led to 96% vaccination coverage among newborns of HBsAg positive mothers in Denmark. *Vaccine* 2011;29:9303-07
204. Wiseman E , et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009; 190:489-92
205. Chen T, et al. Dynamic changes of HBV markers and HBV DNA load in infants born to HBsAg(+) mothers: can positivity of HbsAg or HBV DNA at birth be an indicator for VHB infection of infants?. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:524
206. Xiao XM , et al. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;96(3):167-70
207. Song YM , et al. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr* 2007; 166(8):813-8
208. Carollo M , et al. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine* 2013 ; 31:506-13
209. Lin AW , Wong A. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J of Hepatol* 2013 ; 59:1360-4
210. McMahon BJ , et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15-year follow –up. *Ann Intern Med* 2005 ; 142:333-341
211. Gabbuti A , et al. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian health adolescent. *Vaccine* 2007;25:3129-3132.
212. Aypak C , et al . Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2-to 12-year-old children . *Eur J Pediatr* 2012;171:1761-1766
213. Chaves SS , et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine* 2012 ; 30:1644-9
214. Roznovsky , et al. Long-term protection against hepatitis B after newborn vaccination: 20-year follow-up. *Infection* 2010; 38:395-400
215. Poovorawan , et al. Comparison of a recombinant DNA hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal acquisition of hepatitis B carriage. *Vaccine* 1990;8-(supl):S 56-9
216. Burk RD , et al. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170(6):1418-23
217. Singh AE , et al. Factors associated with vaccine failure and vertical transmission of hepatitis B among a cohort of Canadian mothers and infants. *J Viral Hepat* 2011;18(7):468-73
218. Kang W , et al. Risk factors associated with immunoprophylaxis failure against mother to child transmission of hepatitis B virus and hepatitis B vaccination status in Yunnan province , China. *Vaccine* 2014;32:3362-6
219. Chen D. Hepatitis B vaccination : the key towards elimination and eradication of hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:805-16
220. Selton D , et al. Efficacy of combined active-passive immunization in neonates born to hepatitis B surface antigen positive mothers: a study of 60 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2009;38(6):500-9
221. Chakvetadze C , et al. Efficacy of hepatitis B sero-vaccination in newborns of African HBsAg positive mothers. *Vaccine* 2011; 29:2846-49
222. Wang JS , Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e- antigen via the placenta. *Lancet* 2000;355:989

223. Milich D , Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e-antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2003;38:1075-86
224. Zhu YY. Does Hepatitis B Virus Prenatal Transmission Result in Postnatal Immunoprophylaxis Failure?. *Clinical and Vaccine Immunology* 2010;17(12):1836-41
225. Yin Y , et al. Identification of risk factors associated with immunoprophylaxis failure to prevent the vertical transmission of hepatitis B virus. *Journal of Infection* 2013;66:447e452
226. Ramanan PV, et al. Seroconversion rate after postnatal immunoprophylaxis for exposed infants in prevention of hepatitis B vertical transmission. *Journal of Tropical Pediatrics* 2011 ;57(5): 399
227. Insulander M , et al. Evaluation of a new vaccination program for infants born to HBsAg-positive mothers in Stockholm County. *Vaccine* 2013 ; 31:4284-6
228. Shi Z , et al. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission , a meta-analysis. *Int J Infect Dis.*2010;14(7):e622-e634
229. Kubo A. Prevention of Vertical Transmission of Hepatitis B: An Observation Study. *Ann Intern Med* 2014;160(12):828-35
230. Chen WN , Oon CJ. Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) mutants in Singapore adults and vaccinated children with high anti-hepatitis B virus antibody levels but negative for HBsAg. *J Clin Microbiol* 2000;38(7):2793-4
231. Mele A , et al. Effectiveness of hepatitis B vaccination in babies born to hepatitis B surface antigen-positive mothers in Italy. *J Infect Dis* 2001;184(7):905-8
232. Friedt M , et al. Complete hepatitis B virus genome analysis in HBsAg positive mothers and their infants with fulminant hepatitis B. *BMC Gastroenterol* 2004;4:11
233. Ghaziasadi A , et al . Mutational Analysis of HBs Ag-Positive Mothers and Their Infected Children despite Immunoprophylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2013;12(4):352-360
234. Ngui SL , et al. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J infect Dis* 1997;176(5):1360-5
235. Hsu HY. Survey of hepatitis B surface variant infection in children 15 years after a nationwide vaccination programme in Taiwan. *Gut* 2004;53:1499-1503
236. Liu SL. Influence of HBV gene heterogeneity on the failure of immunization with HBV vaccines in Eastern China. *Arch Virol* 2009; 1624-1630
237. Hodges FM ,et al. Prophylactic interventions on children: balancing human rights with public health. *J Med Ethics* 2002;28:10-6
238. Isaacs D, et al. Ethical issues in immunisation. *Vaccine* 2009;27:615-8
239. Isaacs D , et al. Ethical issues in preventing mother to child transmission of hepatitis B by immunisation. *Vaccine* 2011;29:6159-6162
240. Vademecum. Categorías embarazo. En *Vademecum International-10. Guía farmacológica*. UBM. Ed Médicos Spain. Madrid.2010
241. Wong F , et al. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. *Ann Hepatol* 2014;13(2):187-95
242. Gentile I. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Internat J Womens Health* 2014;6:605-11
243. Vodkin I , Patton H. Management of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014;60(4):2015-15

244. Connel LE , et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes *Liver Int* 2011 Sep;31(8):1163-70
245. Lu YP , et al. Telbivudine During the Second and Third Trimester of Pregnancy Interrupts HBV Intrauterine Transmission: A systematic Review and Meta-analysis. *Clin Lab* 2014; 60(4):571-86
246. Shi Z. Lamivudine in Late Pregnancy to Interrupt In Utero Transmission of Hepatitis B Virus. A systematic Review and Meta-Analysis. *Obstec Gynecol* 2010 ;116:147-59
247. Keeffe EB , et al. Chronic hepatitis B: preventing , detecting and managing viral resistance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(3):268-74
248. Ward J. Time for renewed commitment to viral hepatitis prevention. *Am J Public Health* 2008;98:780-1
249. Willis BC , et al. Gaps in hospital policies and practices to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus in the United States. *Pediatrics* 2010; 125:704-11
250. CDC . Postexposure prophylaxis of hepatitis B. *MMWR* 1984;33(21):285-90
251. CDC . Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: prenatal screening of all pregnant women for hepatitis B surface antigen. *MMWR* 1988;37(22):341-351
252. CDC. Protection against viral hepatitis. Recommendations of the Advisory Committee Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1990 ; 39(RR-2):1-26
253. Veguente A , et al. Universal hepatitis B immunization: The dose of HBIG that should be administered at birth. *Pediatric* 1994;94:242.
254. US Preventive Services Task Force. Rockville-Med. Screening for hepatitis B virus infection. : recommendation statement. *Agency for Healthcare Research and Quality* 2004
255. Aguilera A , Alonso R , Córdoba J , y Fuertes A . “*Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas*”. 2ª edición. 2014.
<http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia50.pdf> [consultado sept 2015]
256. De Ory , y cols. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. *Procedimientos en Microbiología Clínica (Nº 4 a)*. En Cercenado E, Cantón R , editores. Madrid. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2004
257. García-Bermejo I , De Ory Manchon F y cols. Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(supl 2):20-6
258. SEGO . “*Protocolos Asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)*. Control prenatal del embarazo normal”. SEGO.2010
259. Moreno Perez D , Álvarez García FJ , Aristegui Fernández J , Cilleruelo Ortega MJ , Corretger Rauet JM , García Sanchez N , Hernandez Merino A , Hernandez-Sanpelayo Matos T , Merino Moína M , Ortigosa del Castillo Luis , Ruiz Contreras J. Calendario de Vacunaciones de la AEP: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)*.2015;82(1):44.e1-44.e12
260. Aristegui Fernandez J , Díez-Domingo J , Marés Bermúdez J y Martínón Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(2):113-118.

