



INFORME

CRIBADO PRENATAL DEL ESTADO DE PORTADOR DE HB

8/11/2016

Ismael Huerta González, Jefe de Servicio de Vigilancia Epidemiológica, DGSP

Epidemiología de la HB

La hepatitis B es una enfermedad vírica que afecta principalmente al hígado, produciendo un cuadro de hepatitis que puede ser asintomática (mayoritaria en los niños pequeños) o manifestarse con un cuadro clínico de hepatitis aguda (más frecuente en niños mayores y adultos), y que, en un 1% de los casos puede llegar a una hepatitis fulminante.

Se estima que hasta el 95% de los infectados en el 1º año de edad son asintomáticos, y el 85%-95% de los niños de 1-3 años. En niños mayores y adultos, hasta el 50%-65% de los casos pueden ser asintomáticos.

El cuadro de hepatitis puede hacerse crónico, como una infección persistente que mantiene su capacidad de transmisión (estado de portador crónico), y que, con mayor o menor rapidez, evoluciona a una cirrosis crónica y a carcinoma hepático. El estado de portador crónico tras la infección es mucho más frecuente en los niños pequeños (especialmente los infectados al nacimiento) que en los adultos. Se estima que evolucionarán a un estado de enfermedad crónica (con replicación vírica activa y viremia) hasta el 90% de los infectados al nacimiento, el 30% de infectados antes de los 5 años de edad y < 5% de los infectados a partir de los 6 años de edad y los adultos. La evolución a hepatitis crónica es más frecuente en personas con inmunodepresión y en diabéticos.

El periodo de incubación es de unos 90 días desde la exposición al inicio de la ictericia (rango de 60 a 150 días) y de 60 días desde la exposición hasta la alteración de las enzimas hepáticas (rango de 40 a 90 días). El virus está presente en la sangre y secreciones corporales (específicamente semen y saliva), y puede transmitirse por vía sexual, parenteral (como en receptores de sangre y derivados o de trasplantes, uso de drogas inyectadas, exposición laboral a sangre y sistemas de punción), vertical (de madre a hijo durante el parto) y de persona a persona (por convivencia con un infectado o portador, o en centros de atención a personas con minusvalías de larga estancia). No se ha demostrado la transmisión por contacto de mucosas con saliva de portadores, pero sí a través de mordedura humana.

Todas las personas AgHBs (+) en suero deben considerarse con capacidad de transmisión, pero las que presentan además AgHBe (+) son mucho más infecciosas, ya que presentan altos niveles de viremia.

Actuaciones de Prevención y Control

A partir del desarrollo de vacunas eficaces frente a la hepatitis B (inicialmente a partir del AgHBs de portadores donantes y, posteriormente, obtenido de manera recombinante en levaduras) se empezaron a implementar programas de prevención frente a la hepatitis B. En 1990, en Asturias se pone en marcha el Programa de Prevención y Control de la Hepatitis B (Decreto 38/90) indicando la vacunación para grupos con mayor riesgo de hepatitis B.

Entre estos grupos se incluye la vacunación de recién nacidos, hijos de madres portadoras crónicas, con una profilaxis, desde el nacimiento, con IgHB + vacunación (pauta a los 0-1-6 meses de edad) y control



posvacunal a los 12 meses de edad. Desde ese momento se contempla el cribado serológico de las embarazadas para detectar el estado de portador, que se debe realizar en el 3º trimestre.

Las actuaciones enfocadas al control de la enfermedad en Asturias se iniciaron al implantar la vacunación sistemática frente a la hepatitis B en adolescentes (a los 13 años de edad) en 1994, con la pauta clásica de 3 dosis separadas 0-1-6 meses. A su vez, en 1999 se inicia la vacunación sistemática en recién nacidos, con una pauta a los 0-2-6 meses de edad, aplicando la 1ª dosis al nacimiento.

En el año 2014 finalizó la vacunación de adolescentes a los 13 años de edad, una vez que las primeras cohortes vacunadas al nacimiento alcanzaron la edad en la que se vacunaba a los adolescentes.

En el año 2015, el nuevo Calendario de Vacunación Infantil cambia la pauta de vacunación frente a la hepatitis B, que pasa a aplicarse a los 2-4-6 meses de edad, en forma de vacunas combinadas hexavalentes (DTPa-PI-Hib-HB). Para este cambio de pauta, se tuvo en cuenta tanto la implantación generalizada del cribado serológico del estado de portador de HB de la embarazada, como la ausencia de notificación de casos de infección neonatal de HB.

No obstante, en este Calendario de 2015 se recoge específicamente la pauta de profilaxis para los hijos de madres portadoras de HB desde el nacimiento, con IgHB + vacunación (pauta a los 0-1-6 meses de edad) y control posvacunal a los 12 meses de edad.

En el año 2016 se actualizan las pautas de las vacunas hexavalentes (que incluyen la vacunación frente a la HB) en el Calendario de Vacunación Infantil, pasando a aplicarse a los 2-4-11 meses de edad. Además, se adecúa al nuevo Calendario la pauta específica de profilaxis para los hijos de madres portadoras de HB, aplicando IgHB+1 dosis de vacuna frente a HB al nacimiento (en las primeras 12 horas de vida) y completando, posteriormente, la pauta prevista del Calendario de Vacunación a los 2-4-11 meses de edad (de esta manera se aplican 4 dosis de vacuna HB a los 0-2-4-11 meses de edad); el control posvacunal se mantiene a los 12 meses de edad.

Impacto de las actuaciones de Prevención y Control

Las Hepatitis Víricas pasaron a ser Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España a partir de 1982, pero sin distinción del tipo de hepatitis. En Asturias disponemos de datos por separado de hepatitis B desde 1989, aunque en ese primer año aún persiste un alto número de casos de hepatitis víricas sin especificación de tipo. A partir de 1997, la notificación de casos está diferenciada por tipo de hepatitis para el conjunto de España. Por otro lado, el registro de EDO de Asturias solo dispone de datos individualizados de los casos de Hepatitis B desde 1995.

Antes del inicio de las vacunaciones sistemáticas, las tasas de hepatitis B en Asturias (notificadas) oscilaban en torno a 10-17 casos por 100.000, con un promedio de unos 150 casos al año. Con el inicio de la vacunación sistemática de adolescentes ocurre una rápida bajada de la incidencia en los primeros años y un descenso más lento y continuado en los años siguientes según se van incorporando cohortes vacunadas a la población, tanto en adolescentes (desde 1994 a los 13 años de edad) como en recién nacidos (desde 1999). (Figura 1)

En los últimos años la incidencia ha bajado a 0,5-0,6 casos por 100.000 (unos 5-6 casos al año), aunque puede haber una cierta infranotificación (0 casos notificados en 2013, con 5 diagnósticos de laboratorio de infección aguda no notificados).

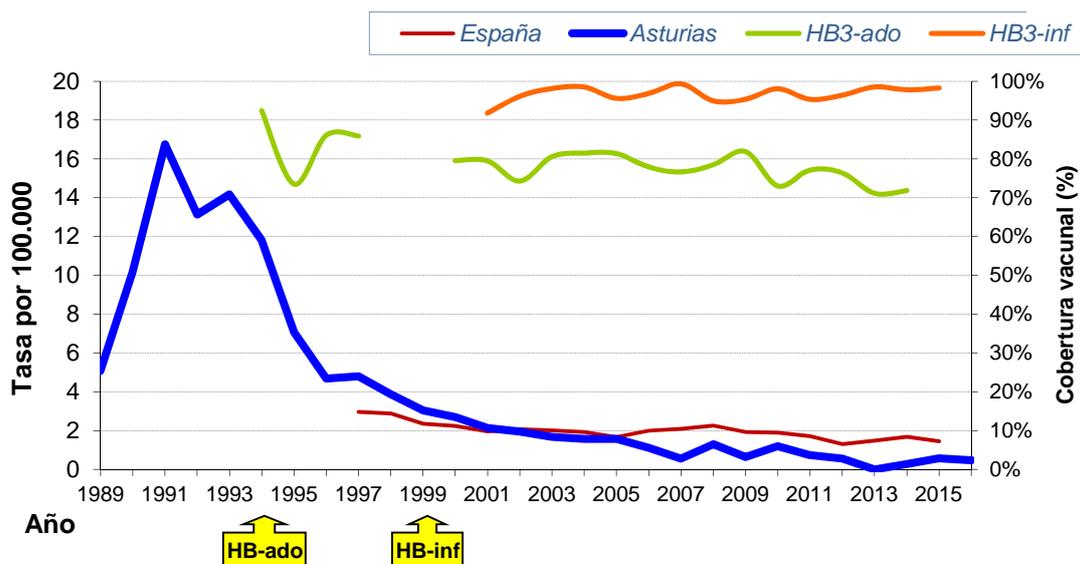
Por otro lado, como ya es conocido, las coberturas de vacunación alcanzadas son diferentes según la edad de vacunación, y especialmente al tratarse de una vacuna que requiere una pauta de 3 dosis. Así, las coberturas de vacunación son muy altas en la vacunación de niños pequeños, por encima del 95% de



manera continuada, mientras que las coberturas de vacunación en adolescentes, excepto en los primeros años, se han mantenido en torno a un 80% y descendiendo hacia el 70% en los últimos años de esta vacunación (finalizada en 2014).

Hepatitis B en Asturias, 1989-2016
Tasa de incidencia y cobertura vacunal anual

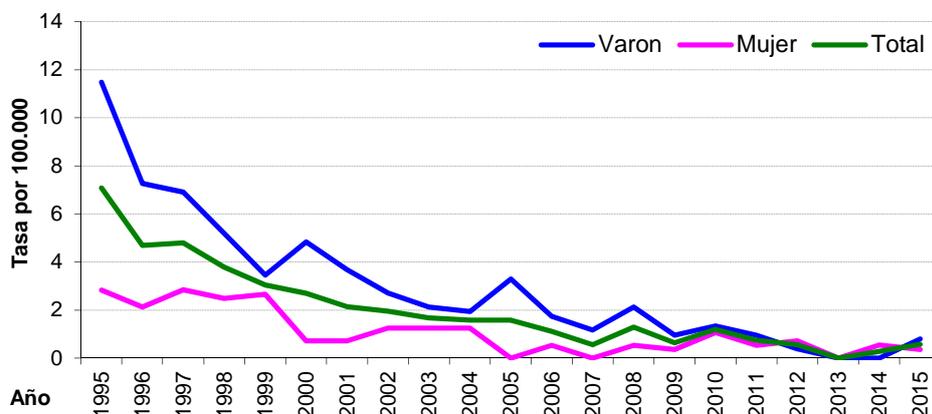
Figura 1



En los años con mayor incidencia, la HB afectaba con mucha mayor frecuencia a varones que a mujeres, sin embargo, en los últimos años y con incidencias muy bajas, apenas hay diferencia en la incidencia por sexo. (Figura 2)

Hepatitis B en Asturias, 1995-2015
Incidencia anual por sexo

Figura 2





Por edad, la HB afectaba principalmente a adultos jóvenes, entre los 15 y 44 años de edad, y, en menor medida, a los adultos a partir de 45 años. Sin embargo, a lo largo del tiempo se va apreciando el efecto de la vacunación sistemática sobre la distribución por edad de la enfermedad. El impacto directo de la vacunación muestra un descenso brutal de la incidencia en los adultos jóvenes, desplazándose la máxima incidencia a los adultos mayores. Además se parecía un importante efecto poblacional indirecto, con un apreciable descenso de la incidencia en edades no afectadas directamente por la población. (Figura 3)

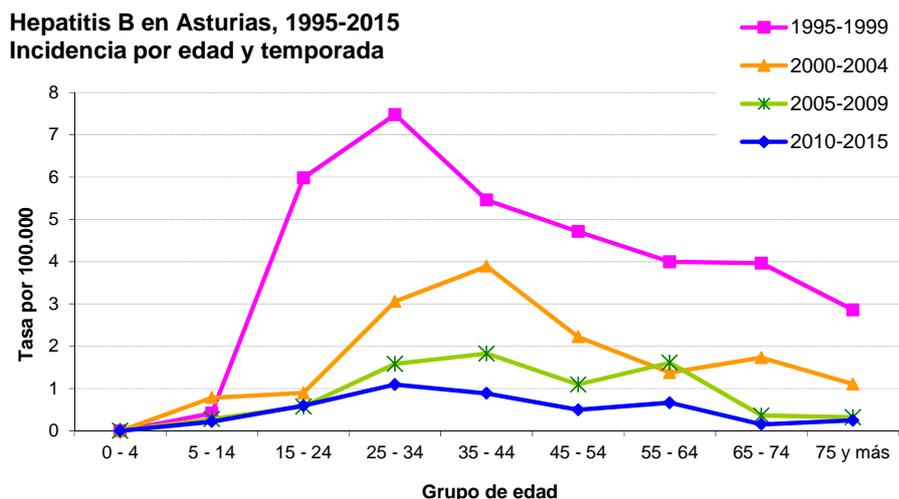


Figura 3

Si se valora la incidencia por cohortes vacunales, se aprecia que las cohortes de vacunación infantil (al nacimiento) no se ha detectado ningún caso desde su implantación en 1999 (ni en los años anteriores desde 1995). En las cohortes de vacunación a los 13 años (nacidos entre 1991-1998) la incidencia es más baja que en las cohortes no vacunadas, pero se mantiene un nivel basal de incidencia (0,7 casos por 100.000) ya que no hay que olvidar que las coberturas de vacunación alcanzadas a esta edad estaban en torno al 80%. Lo que sí se aprecia es un importante efecto indirecto de la vacunación en las cohortes no vacunales (nacidos antes de 1981), con descensos muy importantes de la incidencia, que no podrían explicarse únicamente por la vacunación de grupos de riesgo a esa edad, ni por una menor incidencia de la HB con el aumento de la edad. (Figura 4)

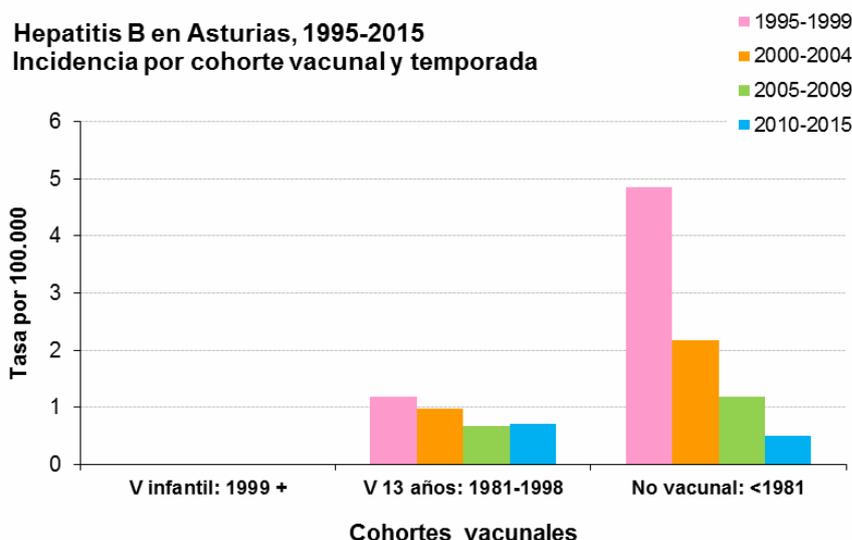


Figura 4



Con respecto a la incidencia de HB en mujeres en edad fértil, aunque la incidencia se mantiene más baja que en los años anteriores a la vacunación sistemática (donde, a su vez, era mucho más baja que en varones), llama la atención un ligero repunte de la incidencia en los últimos años, pasando de una media de 1 caso/año en mujeres de 15-54 años en 2005-2009 a 2,2 casos/año en 2010-2015. (Figuras 5-6)

Hepatitis B en mujeres, Asturias 1995-2015
Incidencia por edad y temporada

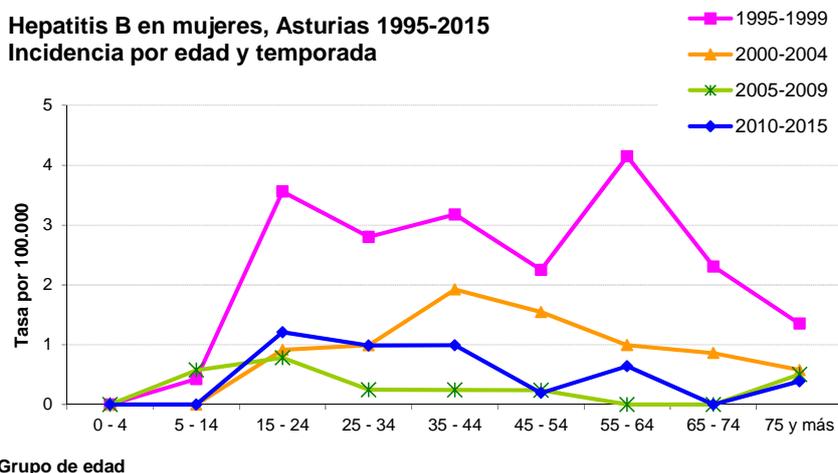


Figura 5

Hepatitis B en mujeres, Asturias 1995-2015
media anual de casos por edad y temporada

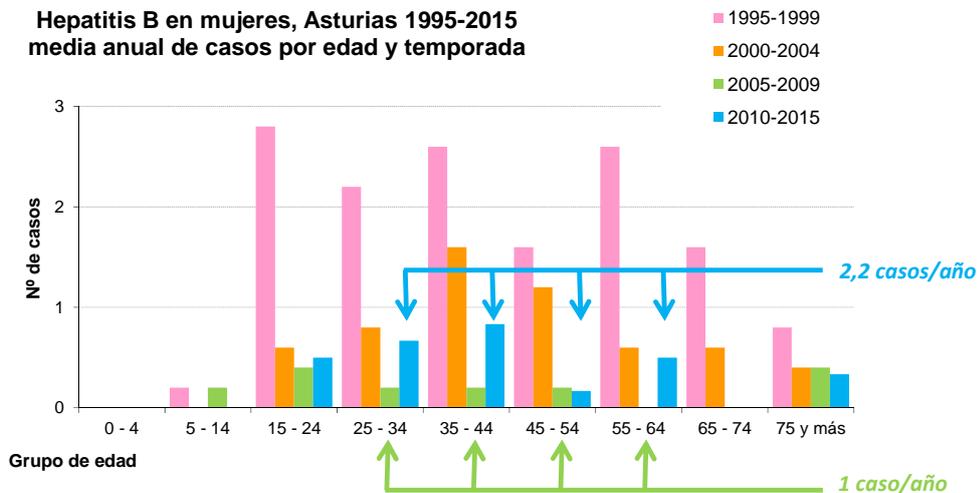


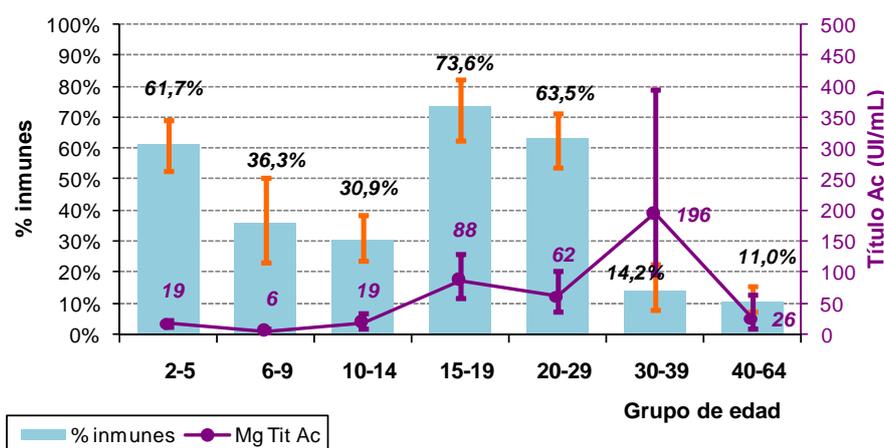
Figura 6



Estudios de seroprevalencia

En Asturias se han realizado dos estudios de seroprevalencia de enfermedades infecciosas prevenibles con vacunación, en una muestra representativa de la población asturiana de 2 a 64 años de edad. El primer estudio (I ESP) se realizó en el año 2002 y el segundo (II ESP) en 2009-2010. En ambos estudios se estudió la seroprevalencia de marcadores serológicos de hepatitis B: antiHBs, antiHBc y AgHBs.

Inmunidad a Hepatitis B por grupo de edad Asturias 2009-2010



Hepatitis B (Asturias, 2009-10) % inmunes por grupo de edad

Edad	Nº	% inmunes	IC95%
2-5	122	61,7%	(53,3% - 69,6%)
6-9	99	36,3%	(23,7% - 51,1%)
10-14	144	30,9%	(23,9% - 38,8%)
15-19	124	73,6%	(62,7% - 82,3%)
20-29	151	63,5%	(54,3% - 71,8%)
30-39	161	14,2%	(8,3% - 23,1%)
40-64	282	11,0%	(7,6% - 15,8%)
Total	1.083	26,0%	(22,9% - 29,4%)

Nº observaciones 1083
Población representada 730.564

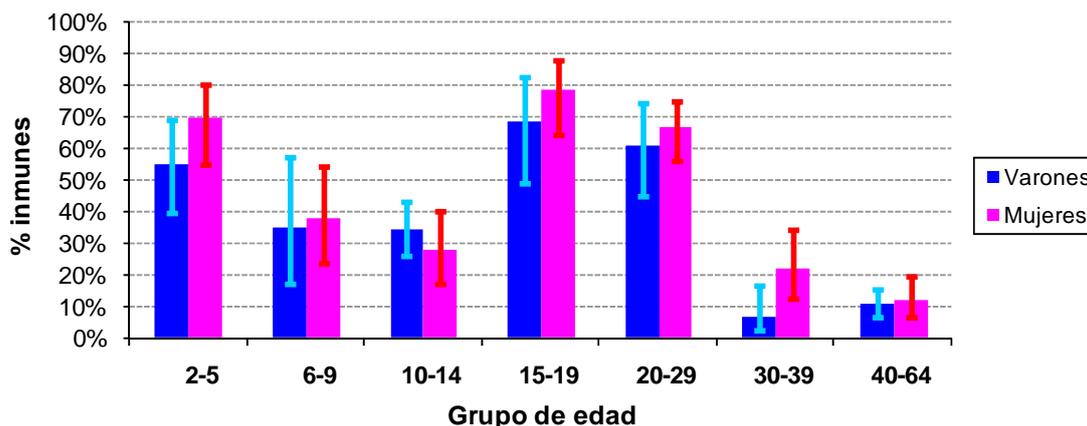
El perfil de inmunidad frente a Hepatitis B (antiHBs ≥ 10 mUI/ml) es básicamente un reflejo de la historia de la vacunación en Asturias. Así, la vacunación en la adolescencia (a los 13 años de edad) se inició en 1995, con unas coberturas mantenidas en torno al 80%. La vacunación en recién nacidos se inició en 1999, con coberturas superiores al 95% de forma general.

En esta encuesta (II ESP 2009-2010), la inmunidad hasta los 10 años de edad (cohortes de nacidos entre 1999-2008) está relacionada con la vacunación infantil, mientras que la inmunidad entre los 13 y los 28 años de edad está relacionada con la vacunación en la adolescencia. Llama la atención que los títulos de Ac son generalmente más altos en las cohortes vacunadas en la adolescencia que en los vacunados al nacimiento.



Aunque el perfil de inmunidad por sexo es similar, las mujeres presentan una mayor frecuencia de inmunidad que los hombres, con diferencias estadísticamente significativas a nivel global y en el grupo de 30-39 años de edad; en este grupo, la inmunidad es mucho más probable que sea natural (por enfermedad pasada) que vacunal.

Inmunes a Hepatitis B por sexo y grupo de edad Asturias 2009-2010



Hepatitis B (Asturias, 2009)

% inmunes por sexo y grupo de edad

Varones			
Edad	Nº	% inmunes	IC95%
2-5	69	54,9%	(40% - 69%)
6-9	47	34,7%	(17% - 57%)
10-14	72	34,2%	(26% - 43%)
15-19	54	68,0%	(49% - 82%)
20-29	66	60,8%	(45% - 74%)
30-39	69	6,6%	(02% - 17%)
40-64	137	10,4%	(07% - 16%)
Total	514	23,3%	(20% - 27%)

Mujeres			
Edad	Nº	% inmunes	IC95%
2-5	53	69,2%	(55% - 80%)
6-9	52	37,9%	(24% - 54%)
10-14	72	27,5%	(18% - 40%)
15-19	70	78,4%	(64% - 88%)
20-29	85	66,3%	(56% - 75%)
30-39	92	21,5%	(13% - 34%)
40-64	145	11,6%	(07% - 20%)
Total	569	28,6%	(25% - 33%)

Comparación varones-mujeres por grupo de edad p (Pearson corregido)

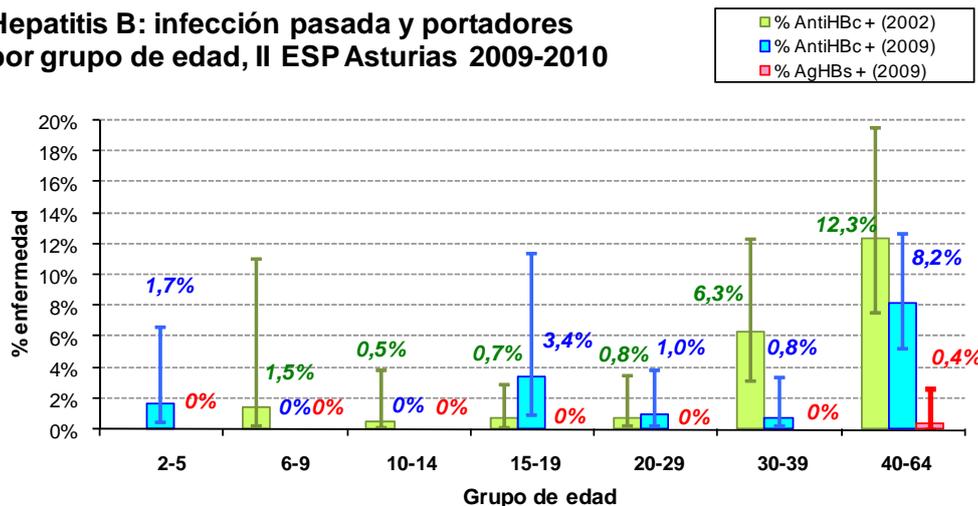
2-5	0,2276
6-9	0,7953
10-14	0,3633
15-19	0,3262
20-29	0,5299
30-39	0,0187
40-64	0,7358
Total	0,0140

Nº observaciones 514
Población representada 362.611

Nº observaciones 569
Población representada 367.953

Respecto a la prevalencia de infección pasada, la mayor parte se concentra en el grupo de 40-64 años, donde las coberturas de vacunación son muy bajas, y se aprecia un descenso importante con respecto a los resultados de 2002. La mayor parte de los casos de infección pasada ocurren en las cohortes no vacunales, no obstante un 5,5% (IC95% 1,8%-15,9%) de los casos de infección ocurre en las cohortes vacunadas en la adolescencia y un 1,2% (IC95% 0,3%-5,2%) en las vacunadas al nacimiento. Sólo se ha detectado una fracción muy pequeña de portadores crónicos del AgHBs, que ocurre en varones del grupo de edad de 40-64 años.

Hepatitis B: infección pasada y portadores por grupo de edad, II ESP Asturias 2009-2010

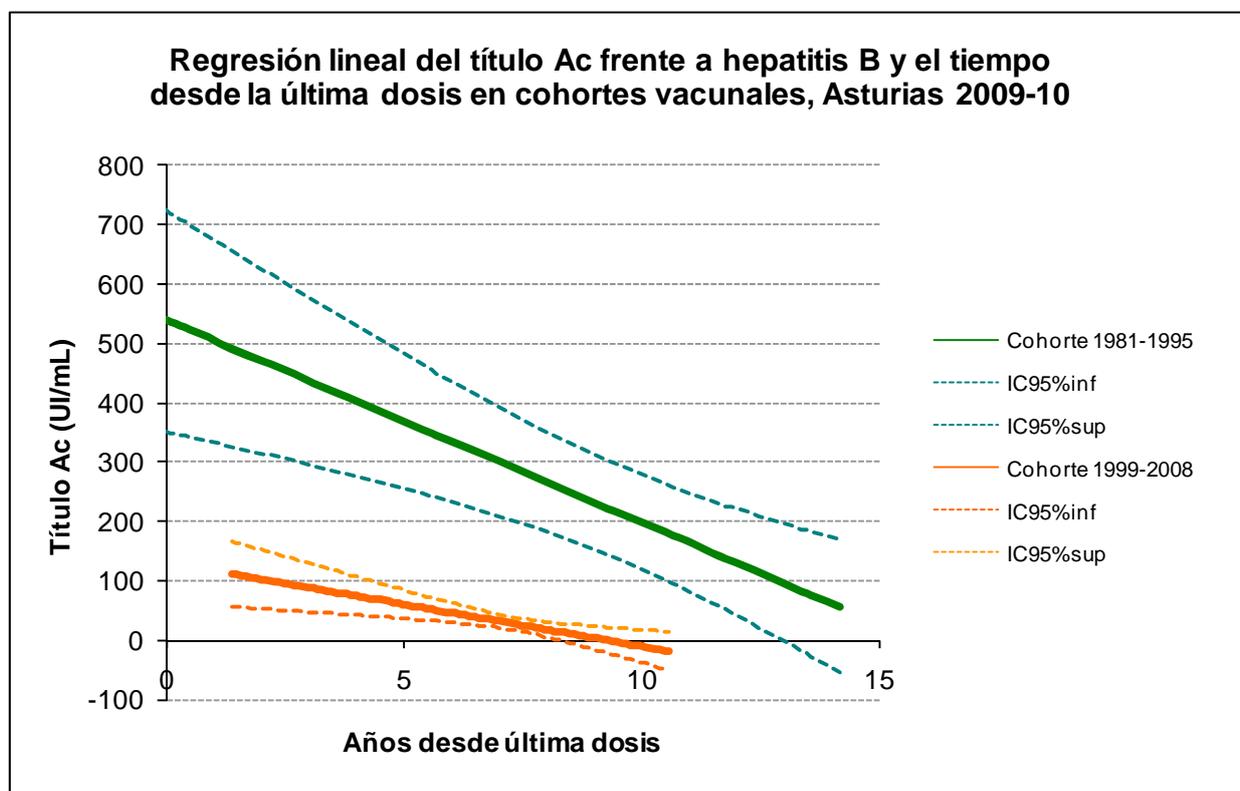




Ahora bien, hay que tener en cuenta que para prevalencias de portadores tan pequeñas, el tamaño de la muestra de este estudio de seroprevalencia no es suficiente para hacer estimaciones con precisión.

Por otro lado, a la hora de interpretar los datos de prevalencia de inmunidad frente a la HB, en las cohortes vacunadas, hay que tener en cuenta el diferente comportamiento de la respuesta inmune según la edad de vacunación. Así, la vacunación de adolescentes genera títulos más altos de antiHBs que en los vacunados al nacimiento. Dada la disminución continuada del título de Ac con el tiempo, una fracción importante de los vacunados al nacimiento ha llegado a perder una cantidad detectable de Ac en sangre, mientras que, al partir de títulos más altos, se ha mantenido en los vacunados en la adolescencia.

No obstante, no debe olvidarse que la vacunación frente a HB genera una respuesta inmune protectora y una adecuada memoria inmunológica en más del 95% de los vacunados (tanto al nacimiento como en la adolescencia) y que, dado el período de incubación de la HB, el contacto con el virus salvaje genera una respuesta inmune rápida e intensa, a partir de la memoria inmunológica, asegurando la protección frente a la enfermedad aún cuando el título de Ac de la persona vacunada ya no sea detectable.



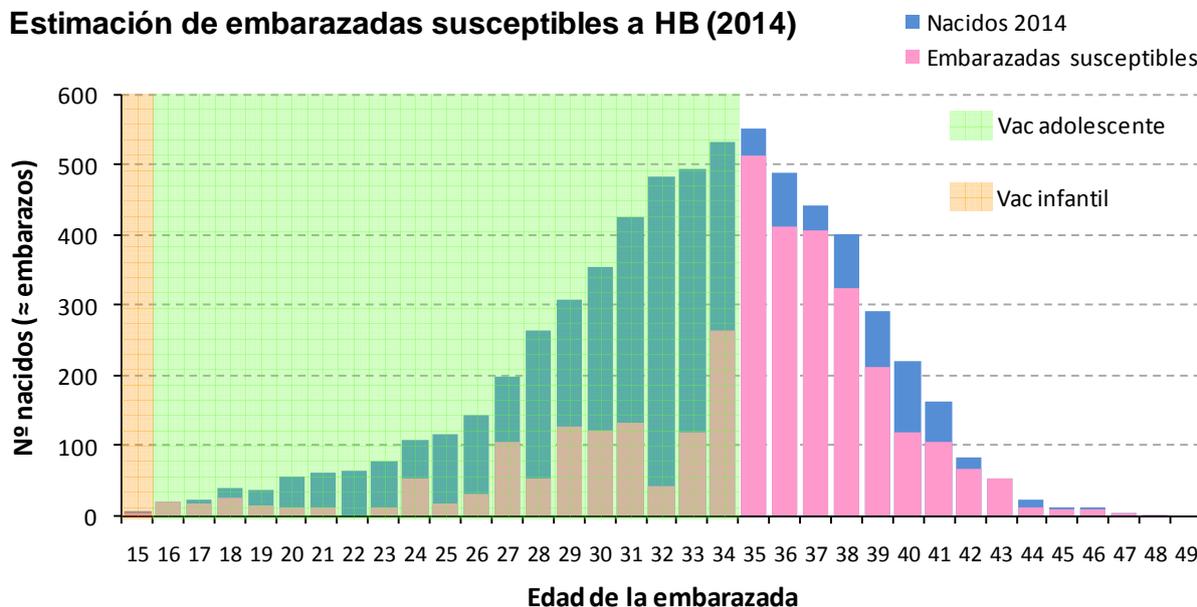
Para realizar una estimación del perfil serológico de inmunidad frente a hepatitis B en las embarazadas de Asturias, se ha realizado una aproximación al número de embarazadas por edad (entre 15 y 49 años) a partir del último dato del número de nacidos por edad de la madre (INE 2014). Sobre este dato se ha aplicado la proporción de mujeres susceptibles por edad de la II ESP (2009-2010) de las cohortes correspondientes que tendrían entre 15 y 49 años de edad en 2014.

En esta estimación, se aprecia claramente el impacto de la vacunación en la reducción de la proporción de mujeres susceptibles de las cohortes vacunales, que se corresponde básicamente con las cohortes vacunadas a los 13 años de edad (con una cobertura en torno al 80%) y que, para el año 2014, alcanza hasta los 34 años de edad.



Teniendo en cuenta la distribución por edad de los embarazos, para 2017 la cohorte de vacunadas llegará a los 37 años y, para 2023, la práctica totalidad de los embarazos ocurrirán en mujeres de cohortes vacunales.

Estimación de embarazadas susceptibles a HB (2014)



Recomendaciones establecidas en el Programa de Vacunaciones de Asturias

Asumiendo de manera implícita que se realiza un cribado sistemático del estado de portador de HB en el embarazo, el Calendario de Vacunación Infantil de Asturias 2016 establece una pauta específica de prevención de la infección HB en el recién nacido de una madre portadora del AgHBs, que consiste en:

- Aplicar una dosis (100 UI = 0,5 ml) de inmunoglobulina específica frente a la hepatitis B (IgHB) y una dosis de vacuna HB (monocomponente) al nacimiento (en las primeras 12 horas).
- Completar la pauta de vacunación frente a la hepatitis B a los 2, 4 y 11 meses de edad, con vacuna hexavalente.
- Realizar un control serológico posvacunal a los 12 meses de edad (determinación de antiHBs y AgHBs) y revacunar si fuera necesario (hasta un máximo de 3 dosis adicionales).

Además, el Calendario de Vacunaciones del Adulto y en situaciones especiales de Asturias (2014) especifica que se recomienda realizar una serología de HB durante el seguimiento del embarazo para detectar a las portadoras de infección crónica y, en ese caso, aplicar una pauta de prevención en el recién nacido. También indica que se deben valorar los antecedentes de vacunación frente a la HB y, en las no vacunadas, si presentan alguna indicación específica para esta vacunación (médica, ocupacional, conductual o epidemiológica).

Por otro lado, se especifica que el embarazo no es una contraindicación para la vacunación frente a la HB, y se recomienda esta vacunación a las embarazadas (no inmunes o sin antecedente de vacunación) si presentan alguna indicación para esta vacunación.



Recomendaciones de cribado del estado de portador de HB en el embarazo

- Se recomienda realizar un cribado serológico de hepatitis B (antiHBs, antiHBc, AgHBs, AgHBe) a todas las embarazadas.
- Para la prevención de la transmisión vertical, el cribado debería realizarse, como mínimo, en el 3º trimestre de embarazo o, como máximo, hasta 12 horas después del parto.
- Debería realizarse un cribado serológico del estado de portador de HB a toda mujer en proceso de parto que no disponga de un test de cribado anterior, o para la que se hayan detectado situaciones de riesgo de infección por HB desde el último cribado serológico realizado.
- Los recién nacidos de madres con AgHBs (+) seguirán la pauta indicada para la prevención de la infección neonatal por HB.
- Se debe asegurar que todos los centros sanitarios donde se realicen partos cuenten con la capacidad de un diagnóstico rápido del estado de portador de HB y dispongan de un stock mínimo de IgHB y vacuna infantil monocomponente frente a HB accesible en un máximo de 12 horas tras el parto.
- En la consulta preconcepcional, o en el primera visita de control del embarazo deberían revisarse los antecedentes de vacunación frente a la hepatitis B y si la mujer presenta alguna situación (médica, ocupacional, conductual o epidemiológica) que indique esta vacunación. En ese caso de estar indicada la vacunación, se realizará lo antes posible, independientemente de que la mujer esté o no embarazada.