

ORIGINALES

ESTUDIO SEROEPIDEMIOLOGICO Y PROGRAMA DE VACUNACION
FRENTE A LA HEPATITIS B EN ESCOLARES. EXTREMADURA

Alfredo Gimeno Ortiz, Ramona Jiménez Romano y Tomás Zarallo Barbosa

Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo.

RESUMEN

Fundamento: El control de la Hepatitis B como problema de salud comunitaria, que se traduzca en disminución de las cifras de incidencia de la enfermedad y prevalencia de portadores, no es un objetivo alcanzable sólo con estrategias de vacunación selectivas dirigidas a grupos de riesgo e inmunización de recién nacidos, hijos de madres portadoras.

La decisión de introducir estrategias de vacunación universal y de carácter continuo, debe basarse, entre otros aspectos, en las características epidemiológicas de la infección en la comunidad.

Métodos: Sobre estas bases, se realiza un estudio de seroprevalencia de infección, mediante muestreo aleatorio estratificado por edad, en población sin antecedentes de Hepatitis y grupos sin prácticas de riesgo, sobre una muestra de 855 personas y un estudio retrospectivo de seroprevalencia en diversos colectivos pertenecientes a grupos de riesgo, con un tamaño muestral de 2.183.

Resultados: La prevalencia de infección estimada por intervalo en la Población general, no incluida en grupos de riesgo, es de 8,05-12,07 y la prevalencia de portadores de HBs Ag de 0,07-1,09. El riesgo de infección se incrementa de forma significativa a partir de los 14 años ($p < 0,001$) con un OR de 25,22. La transmisión sexual, como factor difusor del virus en la Población general, se evidencia por las tasas obtenidas entre las Personas con promiscuidad sexual y prostitución con un 58,53% y 44,21% respectivamente.

Conclusiones: Se considera necesaria la vacunación universal de adolescentes dentro de los programas de inmunización de la infancia, recomendando como idónea la edad de 13 años, antes de la finalización de la EGB y abandono de Centros Escolares, manteniéndose paralelamente las acciones de profilaxis e inmunización activo-pasiva en grupos de riesgo. Permitirá simultáneamente prevenir la infección por Hepatitis Delta en la Comunidad Autónoma, tanto en las formas de coinfección por HBV como en la sobreinfección. Se aboga, en éste programa por la supresión de los estudios serológicos de Hepatitis B, (por estudios coste-eficacia) y por futuras investigaciones de seroprevalencia, con carácter periódico.

Palabras clave: Hepatitis B. Estrategias de Vacunación Universal. Vacunación de Hepatitis B en la infancia. Seroprevalencia de infección. Extremadura.

ABSTRACT

Seroepidemiological Survey and Programme for Vaccination against Hepatitis B in School Children in Extremadura

Background: The control of Hepatitis B as a community health problem which implies the reduction of the number of cases and carriers cannot be achieved merely through selective vaccination of high risk groups and immunization of newborns whose mothers are carriers.

The decision to introduce universal vaccination on a constant basis should be based on the epidemiological characteristics of the infection in the community, among other reasons.

Methods: Along these lines, a study of seroprevalence of the infection was carried through a random sampling of ages groups taken from a population with no history of hepatitis and low risk groups, using a survey of 855 people and a retrospective study of seroprevalence in different high risk groups with a survey of 2.183 People.

Results: The prevalence of infection estimated at intervals in the general population not included in high risk groups is 8,05-12,07, and that of carriers of HBs Ag 0,07-1,09. The risk of infection increases significantly after 14 years of age ($p < 0,001$) with an OR of 25,22. Sexual transmission as a means of spreading the virus among the general public is demonstrated by the data obtained from sexual promiscuous People and prostitution: 58,53% and 44,21% respectively.

Conclusions: We consider it necessary to employ universal vaccination of adolescents within the children's immunization programmes, at a recommended age of 13 before finishing primary school and abandoning school, while still keeping the prophylactic measures and immunization of high risk groups. This will also allow us to simultaneously prevent infection by Hepatitis Delta in the Autonomous Community both as a co-infection by HBV and an overinfection. In this programme we advocate the elimination of serological studies on Hepatitis B (due to cost-efficiency studies) and are in favour of periodic future research on seroprevalence.

Key words: Hepatitis B. Universal Vaccination Strategies. Vaccination of Hepatitis B in infancy and childhood. Seroprevalence of the infection. Extremadura.

INTRODUCCION

Cualquier decisión en política sanitaria debe basarse, a partir de datos reales, en estimaciones de estudio de coste/eficacia de las medidas a aplicar, incluyendo la repercusión y trascendencia social de las mismas. La comercialización a partir de 1987 de una vacuna obtenida por recombinación genética frente a la Hepatitis B, de elevada eficacia¹⁻⁴, unido a su fácil disponibilidad y coste accesible, es un elemento importante que condiciona, indudablemente, cualquier estrategia sanitaria en la política de inmunizaciones.

La estrategia tradicional de vacunación a grupos de riesgo para el control de la infección por HBV, entendemos, no ha dado los resultados esperados, pues las estimaciones de casos de Hepatitis B no han disminuido^{1-2,5}. Distintos grupos de alto riesgo son de difícil captación por los servicios sanitarios para proceder a su inmunización, otros han sufrido la infección o se encuentran en estado de portador y, en ocasiones, cuando acuden a centros especializados, demuestran escaso interés ante acciones preventivas (consumidores de drogas por vía intravenosa). Por ello ya en 1987 el grupo asesor Técnico sobre la Hepatitis Viral y el grupo Asesor Mundial del Programa Expandido de Inmunización, recomendaron la introducción de esta vacuna en los programas de vacunación^{6,7}.

El desconocimiento de la prevalencia de HBs Ag y Anti-HBc en nuestra región, en personas sin antecedentes conocidos de Hepatitis, y el conocimiento parcial en los denominados grupos de riesgo, nos llevó a diseñar unos estudios de seroprevalencia, previos a la recomendación de implantar la vacunación frente a la Hepatitis B en la población escolar, conjuntamente a la recomendación de potenciar la intervención en los denominados grupos de alto riesgo.

Decidir la estrategia, dentro de las actuaciones posibles,^{1,8} teniendo en cuenta los datos de prevalencia, era otro de los objetivos del estudio, de forma que, simultáneamente,

la introducción masiva de la vacuna permitiese obtener un impacto a medio plazo sobre la incidencia de la enfermedad, teniendo en cuenta la importancia relativa de las diversas modalidades de transmisión.

MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio trasversal, a través de una muestra representativa de la población extremeña por muestreo estratificado aleatorio por edad, a fin de conocer la prevalencia de HBs Ag y seroprevalencia de infección por virus de la Hepatitis B en la comunidad. Se realizó entre las localidades incluidas en la demarcación territorial de 7 Centros de Salud y el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital de Badajoz.

La selección de los individuos que forman parte de la muestra en cada uno de los puntos se ha realizado de forma aleatoria, excluyendo para los fines del estudio aquellas personas que presentaban antecedentes de Hepatitis y siguiendo la distribución etárea siguiente: edades iguales o inferiores a los 14 años, personas comprendidas entre 15 y 29, de 30 a 49 y con 50 ó más años.

El tamaño de la muestra, de 855 personas, es superior al tamaño mínimo necesario para su representatividad estadística, asumiendo las condiciones mas desfavorables de prevalencia, un nivel de confianza de 95% y una precisión del 5%.

Paralelamente se ha realizado un estudio retrospectivo, de prevalencia de HBs Ag y HBV, en distintos grupos de riesgo, de personas que, residiendo en la región, han necesitado los servicios sanitarios del citado servicio hospitalario, así como de los Centros de Atención a Toxicómanos oficiales de la Comunidad Autónoma. La muestra para estos grupos con prácticas de riesgo para la infección por Hepatitis B ha sido de 2.183 personas.

Esta última muestra se encuentra distribuida entre: gestantes con antecedentes de

Hepatitis (74 personas), personal sanitario (159 personas), personas sometidas a hemodiálisis (62), personas que ejercen la prostitución (95), minusválidos psíquicos internos (153), y personal sanitario y parasitario que atiende a aquellos (101), adictos a drogas por vía parenteral según la presencia o ausencia de anticuerpos frente al VIH (611), personas con homosexualidad o promiscuidad sexual (123) y como último grupo, donantes de sangre (805).

En todos los casos se han investigado los marcadores de Hepatitis B, mediante técnicas inmunoenzimáticas (IMX AUsag, IMX Core, IMX HBs Ag de Laboratorios Abbot).

Como criterios para realizar el análisis de los resultados se han establecido dos categorías: a) Personas sin infección previa, que incluye a las muestras no reactivas en ninguno de los tres marcadores o con presencia de Anti HBs consecuencia de vacunación anterior, y b) con infección pasada, las muestras con cualquiera de las tres situaciones: 1)

HBs Ag negativo/Anti HBs positivo/Anti HBc positivo; 2) HBs Ag negativo/Anti HBs negativo/Anti HBc positivo y 3) HBs Ag positivo/Anti HBs negativo/Anti HBc positivo.

Para el análisis estadístico se han utilizado los test de Chi Cuadrado, estimación del riesgo relativo (OR) e intervalo de confianza de una proporción.

RESULTADOS

Los datos obtenidos en el estudio transversal indican que el riesgo de infección se incrementa con la edad. En menores de 14 años la prevalencia de infección es de 0,56%. En adolescentes y jóvenes alcanza tasas mucho más altas (7,29%), que se elevan en adultos hasta un máximo correspondiente a los mayores de 50 años (21,74%).

La prevalencia de infección en la muestra total es de 10,06%, con un porcentaje de portadores de HBs Ag de 0,58% (Tabla 1).

TABLA 1

Seroprevalencia de infección por HBV: Por grupos de edad Extremadura (CAE)

<i>Edad Años</i>	<i>Tamaño Muestra</i>	<i>Con infección previa %</i>	<i>Intervalo confianza</i>	<i>Prevalencia portadores. HBs Ag %</i>	<i>Intervalo confianza</i>
≤ 14	177	0,56	(0,0 – 1,66)	0,56	(0,0 – 1,66)
15-29	329	7,29	(4,49 – 10,09)	0,60	(0,0 – 1,43)
30-49	119	9,24	(4,04 – 14,44)	1,68	(0,6 – 3,98)
50 ó más	230	21,74	(16,41 – 27,07)	0,00	(—)
TOTAL CAE	855	10,06	(8,05 – 12,07)	0,58	(0,07 – 1,09)

χ^2 5,518
Grado de libertad = 3
Significativo $p < 0,001$

Por sexos, la frecuencia de infección es de 10,81% en mujeres y de 8,84% en varones, diferencia sin significación estadística. El sexo femenino presenta un mayor porcentaje de infección persistente, HBs Ag positiva ($p < 0,1$) (Tabla 2).

La estimación del riesgo relativo asociado con la edad superior a 15 años es 25,22, siendo el intervalo de confianza de (6,50-97,83).

La proporción de personas infectadas por grupos de edad recogida en la figura 1, muestra como los menores de 14 años solo representan el 1,16%,

Según el lugar de residencia, las cifras de prevalencia de infección son mayores en el medio rural que en medio urbano (11,8% versus 8,11%), sin que la diferencia posea significación estadística (Tabla 3).

TABLA 2
Resultados por sexo de infección HBV

Sexo	Serología HBV (1)				Total	Prevalencia (2) Infección %
	-/-	-/+	+/-	+/+		
Mujeres	470	48	4	5	527	10,81
Varones	299	25	4	0	328	8,84

(1) HBs Ag/Anti HBs/Anti HBc.

(2) Proporción % de infectados por sexo, incluyendo: a) HBs Ag negativo/Anti HBs positivo/Anti HBc positivo; b) HBs Ag negativo/Anti HBs negativo/Anti HBc positivo; c) HBs Ag positivo/Anti HBs negativo/Anti HBc positivo.

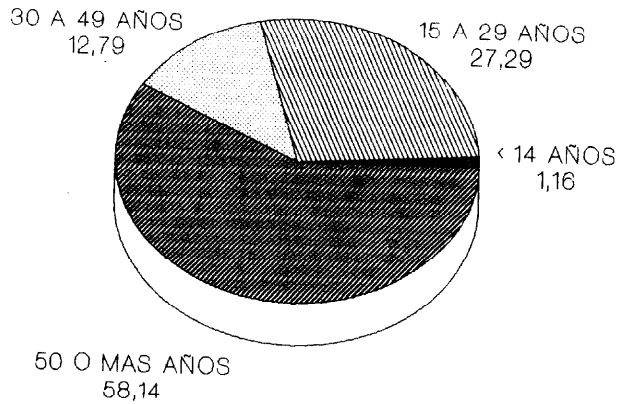
Frecuencia de infección por sexo: No significativo.

Frecuencia de HBs Ag por sexo: Casi significativo $p < 0,01$.

TABLA 3
Distribución de la infección HBV por lugar de residencia

	Con infección		Sin infección		Total
	N.º	%	N.º	%	N.º
Urbana	33	(8,11)	374	(91,89)	407
Rural	53	(11,83)	395	(88,17)	448
Total	86		769		855

FIGURA 1
Frecuencia de infecciones por edad %



(n = 855)

En el estudio retrospectivo, realizado en grupos de población expuestos a prácticas de riesgo, destaca la importancia debida a las cifras de prevalencia de portadores, de la promiscuidad sexual, por su capacidad de actuar como un factor de difusión del virus entre la población general. En la tabla 4, se expresan las prevalencias obtenidas, las estimadas para cada uno de los grupos y el tamaño de la muestra en cada caso.

DISCUSION

Los datos estimados de prevalencia en población general, excluyendo antecedentes de Hepatitis y prácticas de riesgo, unido a la prevalencia de grupos de riesgo, sitúan a la Comunidad Autónoma en una endemia de HBV, media-baja, similares a las estimadas por diversos autores para el resto del país ⁸⁻¹¹.

Los datos de seroprevalencia anteriormente expuestos, indicativos de un mayor riesgo de infección de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes; la certeza de alcanzar coberturas vacunales importantes en corto espacio de tiempo, unido a la posibilidad de impactar sobre la incidencia de la en-

fermedad y reducción de portadores en menor número de años, nos ha hecho abogar por la vacunación universal en adolescentes, escolares de 13 años ¹² y prescindir de la inmunización universal de recién nacidos o la opción de comenzar la vacunación a la edad de 1 ó 2 meses ^{1, 12, 13, 14}.

La interrupción de la transmisibilidad, integrando la vacuna de la Hepatitis B en la infancia ¹⁵, permitirá disminuir la incidencia de la enfermedad y enfermedades hepáticas crónicas asociadas.

La identificación de grupos de gestantes de riesgo y screening para detectar la existencia de HBs Ag, como práctica habitual de los servicios sanitarios de control de la embarazada y el mantenimiento simultáneo de la vacunación de poblaciones de riesgo, junto a otras medidas de profilaxis postexposición, aconsejan desplazar la inmunización hasta la adolescencia; máxime cuando no existe criterio unánime en relación a la conveniencia o no de la revacunación ^{16, 17}. Los estudios realizados parecen indicar la persistencia nueve años después de su administración ¹⁸.

TABLA 4

Seroprevalencia de Hepatitis B en población con prácticas de riesgo C. A. Extremadura

	<i>Prevalencia infección %</i>	<i>Intervalo confianza</i>	<i>Prevalencia HBs Ag. %</i>	<i>Intervalo confianza</i>	<i>Muestra tamaño</i>
PRACTICAS DE RIESGO					
ADVP	65,79	(62,03-69,55)	6,05	(4,16-7,94)	611
ADVP*					
Anti-VIH 1 (+)	77,52	(72,42-82,62)	5,42	(2,66-8,18)	258
ADVP					
Anti-VIH 1 (-)	57,23	(52,13-62,33)	6,51	(4,01-9,01)	353
Promiscuidad sexual	58,53	(49,83-67,23)	8,13	(3,33-12,93)	123
Prostitución	44,21	(34,23-100)	1,05	(0,95-3,05)	95
Personal sanitario	22,01	(15,60-28,4)	1,26	(0,44-2,96)	159
Hemodiálisis	41,93	(29,65-54,21)	8,06	(1,36-14,76)	62
Minusválidos psíquicos (internos)	46,40	(38,5-54,3)	9,15	(4,65-13,65)	153
Personal Centro Atención Minusválidos Psíquicos	13,86	(7,16-20,56)	1,98	(0,72-4,68)	101
INTERES SANITARIO SU CONTROL					
Gestantes con antecedentes de infección	18,92	(10,92-27,82)	8,11	(1,91-11,31)	74
Donantes sin antecedentes Hepatitis	11,55	(9,35-13,75)	0,12	(0-0,36)	805

Otro aspecto a valorar, en la universalización de la vacuna de Hepatitis B, es la mayor eficacia descrita en la profilaxis del recién nacido, la cual se alcanzaría combinando la inmunización activo-pasiva¹⁹.

Sustentamos la vacunación sistemática y continuada de adolescentes, sin realización previa de serología de Hepatitis B, no justificada por las bajas tasas de infecciones naturales en ésta edad, ni posterior estudio serológico postvacunal de forma sistemática, por las elevadas tasas de seroconversión esperadas^{15, 20, 22} o eficacia de la vacuna en población de esta edad.

La estrategia de vacunación a escolares a dosis a 20 mcg., incluyéndola en los programas de Salud Escolar, podría modificarse por el desarrollo de vacunas con múltiples antígenos, incluidos en los calendarios de inmunización infantil, pues se incrementaría el

coste/eficacia de esta acción sanitaria, al reducir el coste de la administración y facilitar la distribución y aplicación.

La citada estrategia, valorando la importancia de la transmisión sexual, posibilitaría un control a largo plazo de la infección por HBV en Extremadura con nivel endémico de prevalencia media o media-baja.

El programa para el control de la infección por HBV permitirá simultáneamente prevenir la Hepatitis Delta en la Comunidad Autónoma, tanto en las formas de coinfección por HBV como en las de sobreinfección de un portador de HBV, cuya frecuencia es importante en adictos a drogas por vía intravenosa^{23, 24}, posibilitando la involución hacia formas de hepatitis crónicas activas o fulminantes.

La efectividad del programa se realizará evaluando la cobertura alcanzada, estudian-

do la incidencia de Hepatitis B y la evolución a portador de HBs Ag., junto a datos económicos y epidemiológicos, relacionándolos con los años transcurridos desde la fecha de vacunación²⁵. Estudios de seroprevalencia cada 4-5 años para evaluar efectividad es otro de los objetivos fundamentales planteados en el programa.

BIBLIOGRAFIA

1. CDC. Hepatitis B virus: A Comprehensive strategy for Eliminating Transmission in the United States through Universal childhood Vaccination. (ACIP) MMWR. 40 RR-13. 1991.
2. De Juanes J R. Vacunación contra la Hepatitis B en el adulto. Estrategias. En: De Juanes J R, Fuentes A. IV Jornadas actualización Hepatitis y Sida. 1991: 35-45.
3. Castilla-Cortázar T, Martín Castilla L, Martín Hernández D. En: Hepatitis B y su prevención en la población infantil. III Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. 1990: 25-43.
4. Castilla-Cortázar T, Martín Castilla L, Martín Hernández D. En: Vacuna Antihepatitis B obtenida por ingeniería genética. IV Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 1991: 20-7.
5. Kane M. Control de la infección por VHB en Europa. IV Reunión Europea de los Directores de Programas Nacionales sobre el Programa Expandido de Vacunación. San Vicente Val d'Aosta: mayo 1991: 7-8.
6. Kane A, Ghendon Y, Lambert P H. La Hepatitis B en los 90. ¿Donde estamos y hacia donde vamos? IV Reunión Europea de los Directores de Programas Nacionales sobre el Programa expandido de Vacunación. San Vicente Val d'Aosta: mayo 1991: 1-6.
7. World Health Organization. Progress in the control of viral Hepatitis: Memorandum from a WHO meeting. Bull WHO 1988; 66: 433-55.
8. De Aristegui J. Vacunación en el recién nacido. Calendario. En IV Jornadas actualización Hepatitis y Sida. 1991: 25-34.
9. Sáenz González M C. Hepatitis Vírica. En: Medicina Preventiva y Salud Pública. Piédrola Gil G, Rey Calero J del, Domínguez Carmona M et al. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas S.A. 1991: 672-93.
10. Del Rey Calero J. Los marcadores biológicos de la infección como indicadores epidemiológicos y programas de intervención. Instituto de España. Madrid: Real Academia Nacional de Medicina. 1990.
11. Bruguera M, Sánchez Tápias J M. Epidemiología de la Hepatitis B en España. Med Clín 1990; 95: 470-5.
12. Boletín Oficial de Extremadura. Decreto 5/1992, de 28 de enero de 1992, por el que se regula el Programa de Vacunaciones de la Comunidad Autónoma de Extremadura y se introduce en el Calendario de vacunación infantil la Vacuna Frente a la Hepatitis B. BOE n.º 11 de 6.2.92
13. Stevens C E, Taylor P E, Tong M J. Yesast-recombinant hepatitis B vaccine: efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Jama* 1987; 257: 2612-6.
14. Poovorawan Y, Samparat S, Pongpuniert W. Protective efficacy of a recombinant DNA hepatitis B vaccine in neonates of HBs antigen positive mothers. *Jama* 1989; 261: 3278-81.
15. McMahon B J, Rhoades E R, Heyward A. A comprehensive programme to reduce the incidence of Hepatitis B virus infection and its regulae in Alaskan Natives. *Lancet* 1987; 2: 1134-6.
16. Coursaget P, Yvonnet B, Gilks W R. Scheduling of revaccination against hepatitis B Virus. *Lancet* 1991; 337: 1180-3.
17. Prince A M. Revaccination against hepatitis B. *Lancet* 1991, 338: 61.
18. Wainwright R B, McMahon B J, Bulkow I. R. Duration of immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population. *Jama* 1989; 261: 2362-6.

19. Zuckerman A J. Inmunización contra la Hepatitis B. En: Zuckerman A J. *Viral Hepatitis*. Barcelona: Edika - Med. S.A. 1991: 85-100.
20. Jiménez Romano R, Gimeno Ortiz A. Hepatitis B: Contribución al estudio del estado inmunitario y resultados postvacunales de inmunización. *Infectológica* 1985; 6: 46-50.
21. Jiménez Romano R, Gimeno Ortiz A. Ensayo controlado de las vacunas de Hepatitis de plasma humano y de ingeniería genética. V Congreso Nacional de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria. Santander: 1989: 11-2.
22. Oon C Y, Guan R, Wong-Yong L Y, Smit R O. Clinical evaluation of a yeast Recombinant Hepatitis B vaccine in Healthy Hospital Staff Singapore *Am Ac Med Singapore* 1988; 17: 185-9
23. Jiménez Romano R, Gimeno Ortiz A. Aportación al conocimiento de la infección por el virus de la Hepatitis D en Badajoz. *Infectológica* 1987; 9: 23-6.
24. Monjardino J P, Saldanha J A. La hepatitis delta. La enfermedad y el virus. En: Zuckerman A J, *Hepatitis vírica*. Barcelona: Edika-Med. S.A. 1991: 101-9.
25. Carrasco J L, Lardinois R. Formula for calculating vaccine profilability. *Vaccine* 1991; 5: 123-7.