

VACUNAS DE LAS HEPATITIS VIRICAS: De la A a la E(¿)

Prof JOSÉ MANUEL RODRIGO GÓMEZ
Catedrático Emérito
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Facultad de Medicina y Odontología
UNIVERSITAT DE VALENCIA (Estudi General)

Desde los años cincuenta del pasado siglo se conocía la existencia de una enfermedad sistémica con afectación hepática que era causada por virus y que se englobaba bajo el epígrafe de Hepatitis Infecciosa (HI) y Hepatitis Sérica (HS), por referencia a su modo de contagio, fecal-oral la primera y por inoculación la segunda. Se sabía que históricamente – sobre todo la HI – había causado grandes epidemias que aumentaban su frecuencia durante las guerras: Guerra franco-prusiana de 1870, Guerra Civil americana y I Guerra Mundial. Durante la Segunda Guerra Mundial hubo también epidemias, probablemente de tipo HI en Italia, y Oriente Medio, que afectaron a las tropas angloamericanas. Hubo con toda seguridad epidemias de HS pero, con características particulares, que se han conocido mucho más tarde por razones de seguridad militar. Baste señalar a los miles de soldados USA infectados tras vacunación contra la fiebre amarilla con vacunas contaminadas por Virus B de la Hepatitis antes de ser enviados al frente de Pacífico. En La Guerra de Vietnam hubo una gran incidencia de hepatitis B entre soldados estadounidenses de – por inoculación – seguramente debido a problemas de drogadicción parenteral. Hasta entonces los métodos de prevención pasiva o activa eran lógicamente inexistentes al desconocerse la naturaleza de los virus implicados en su origen.

Todo este panorama comenzó a variar en la década de los 60, pero incluso en 1968 en la cuarta edición del tratado más prestigioso en aquel momento de Hepatología (1), el famoso libro de la Profesora Dame Sheila Sherlock, aún se decía textualmente lo siguiente: “una vez identifiquemos el agente causal será posible un diagnóstico exacto de la hepatitis y sus secuelas y la producción de VACUNAS. La relación entre los virus causantes de hepatitis y las similares clínicamente hepatitis por fármacos deberán clarificarse. Esta investigación sin embargo deberá realizarse lentamente por necesitar voluntarios humanos, por la complejidad y costo de las técnicas, por su especialización y por el tiempo necesario para llegar a conclusiones.

Aun cuando los virus fueran identificados hoy, el desarrollo de una vacuna segura y efectiva necesitaría de 3 a cinco años.”

No conocía la Dra Sherlock en ese momento que B.S. Blumberg (2) acababa de relacionar ese mismo año el llamado entonces “Antígeno Australia” – que no era más que el Antígeno de Superficie del VHB – con la génesis de la hepatitis sérica. Y que el mismo equipo de B.S Blumberg desarrollaría una vacuna efectiva contra la Hepatitis B dos años después.

En los últimos cuarenta años el desarrollo del conocimiento de los virus causantes de hepatitis ha sido impresionante y hoy DIAGNOSTICAMOS al menos cinco tipos de virus, dos de transmisión oral y tres de transmisión parenteral y sexual(Figura 1).Estos virus – A,B,C,D y E - están en el origen mas del 95% de los casos de hepatitis víricas vistas en clínicas. Así mismo se han obtenido vacunas para los virus A,B,D y probablemente E y tratamientos farmacológicos para tratar los virus de transmisión parenteral – fundamentalmente el VHC - y su conocimiento ha permitido hacer hincapié en la importancia del desarrollo de la salubridad del agua de bebida y la depuración de aguas residuales como medida preventiva de las hepatitis de transmisión oral, sobre todo en los países menos desarrollados.

VACUNA HEPATITIS A

El virus de la Hepatitis A fue descrito por primera vez en 1973 por SM Feinstone (3) mediante técnicas de inmunomicroscopia electrónica. A partir de 1990 se iniciaron programas de vacunación con vacunas obtenidas con virus inactivados (4). El diagnóstico de casos agudos de la enfermedad clínica mediante la determinación del Anticuerpo AntiVHA IgM es hoy fácil de hacer en la práctica médica. Una importancia no menor ha tenido el estudio de infección pasada mediante análisis de la prevalencia del Anticuerpo AntiVHA IgG en grandes grupos de poblacione, tanto por zonas geográficas como en función de la edad, estatus económico y nivel educativo en prácticamente todos los países del mundo, habiéndose observado como en algunas zonas africanas y asiáticas a los 10 años de edad se llega a contaminaciones de más del 95 de sus habitantes, planteándose en ellos el problema de la necesidad imperiosa de mejora del tratamiento del agua y la necesidad valorar seriamente si hay necesidad de programas de vacunación caros y difíciles de hacer masivamente en la infancia .Por otra parte la progresiva disminución de la población con antecedentes de infección por VHA en los países desarrollados con prevalencia muy baja de AntiVHA IgG, incluso en población adulta, ha planteado la discusión de la necesidad de vacunación masiva en niños , la vacunación en caso de viajes a países subdesarrollados o por razones profesionales. En nuestro país solo en Cataluña se inició hace 12 años un programa de vacunación para la Hepatitis A con resultados aparentemente satisfactorios pero que requerirán un comentario y análisis posterior.

En Valencia – concretamente en Burjassot y según datos personales (5) – en 1989 el 80 % de una población ambulatoria de edades entre 25 y 29 años era AntiHVA IgG +, en cambio, según datos del Servicio de Prevención y Vigilancia epidemiológica de la Generalitat Valenciana el año 2010 obtenía una tasa de 23% en ese mismo grupo de edad (Figura 2).¿Cual ha sido la causa de esta “sorprendente” mejoría?. Unica y exclusivamente las inversiones en potabilización del agua, en construcción de redes de alcantarillado eficaces y sobre todo del aumento de la depuración de aguas residuales que ha pasado de unos 200 Hm3 anuales en 1990 a mas 500 Hm3 en 2010 en la Comunidad Valenciana.

Son muy interesantes , a este respecto ,los datos recientes del Departamento de Salud Pública de la Universidad de Barcelona (6) .En Cataluña en el periodo prevacunación contra la HA, - entre 1992 y 1998 - la tasa de incidencia de casos agudos de la enfermedad era de 5.44 x100.000 habitantes y durante el período postvacunación de 2001 a 2006 de 3.02. En la Comunitat Valenciana , según datos del Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico ,en el año 2000 la tasa de incidencia fue de 5.04 – muy similar a la de Cataluña – y en 2010 de 2.19, netamente inferior al valor de 3.02 de aquella(Figura 3).Abunda aún mas en este aspecto un trabajo reciente del Departamento de Microbiología (7) de la Universidad de Barcelona que, analizando la existencia de VHA en aguas residuales de la ciudad de Barcelona, ha observado que en 1999 era positiva en el 55% de las muestras, en tanto que en 2008 la cifra era solo de 3.1% (Figura 4).

Son hallazgos que plantean muy seriamente la necesidad de vacunación general infantil en España contra la Hepatitis A, dada la mejoría que hemos tenido en estos últimos años y que explica – lógicamente – que no se haya extendido el programa catalán al resto de Comunidades Autónomas y la necesidad de seguir desarrollando políticas activas de tratamiento de aguas y de planteamientos de protocolos de población a vacunar por motivos profesionales o turísticos así como la necesidad – o no – de detección previa de AntiHVA IgG en los casos de vacunación por estos u otro motivos

VACUNA HEPATITIS B

La historia del descubrimiento del virus de la Hepatitis B es apasionante y lo es más para el que esto escribe ya que coincidió con el comienzo de mi actividad profesional.

En 1964 BS Blumberg, un investigador interesado en el estudio de las lipoproteínas séricas publicó un trabajo en el que analizaba el hallazgo de múltiples especificidades antigénicas frente a lipoproteínas en sangre de pacientes politransfundidos (8).

En 1965 describió un sistema antigénico específico en un paciente con leucemia y se planteó su relación con el origen de esta enfermedad (9)

En 1966 junto con Alter encontró este antígeno en la sangre de un aborigen australiano procedente de su panel de muestras de diferentes grupos étnicos y clínicos. Por ello lo denominaron Antígeno Australia. Este nombre hizo fortuna y se siguió utilizando muchos años después para hacer referencia al Antígeno de Superficie del VHB o HBsAg (10).

Entre 1967 y 1968 en dos trabajos clásicos describió la existencia del HBsAg en Síndromes de Down , leucemia y HEPATITIS, quedando claro que habían encontrado un sistema antigénico probablemente relacionado con un virus causante de hepatitis sérica y expresado en poblaciones de riesgo – como se supo posteriormente – bien por razones transfusionales, en pacientes leucémicos o en casos de Down por razones sociosanitarias (2 , 11) .Hallazgo que se confirmó cuando una técnica del laboratorio de Blumberg contrajo una Hepatitis Aguda semanas después de una contaminación accidental con sangre Antígeno Australia Positivo.

A partir de ahí se fueron cumpliendo los pronósticos de Sheila Sherlock. Se conoció que el HBsAg era una cubierta lipoproteica del core del VHB, se describió el core viral y su antígeno HBcAg y la existencia de sistemas de Anticuerpos de tipo IGM - fase aguda de hepatitis B –y de tipo IgG – inmunidad tras infección pasada y curada – frente al HBsAg y se pudo efectuar el diagnóstico de la infección aguda, de los portadores crónicos. Rápidamente se diseñaron vacunas con HBsAg purificado de origen plasmático y después recombinante, y lo que es más importante, se consiguió la primera vacuna “antitumoral” efectiva dada la estrecha relación entre la infección crónica por VHB y el Hepatocarcinoma.

Tras la obtención de vacuna frente a la Hepatitis B se planteó el problema de la estrategia vacunal. Inicialmente se decidió la vacunación de colectivos de riesgo (12,13) y el más activo en conseguirla fue en USA el de los homosexuales masculinos, al conocerse en los estudios de prevalencia la alta tasa de infección crónica por VHB, así como la alta tasa de incidencia de Hepatitis Aguda B en ellos. Otros colectivos fueron los niños hemofílicos, los usuarios de drogas por vía parenteral, en plena eclosión en Norteamérica tras la guerra de Vietnam, entre otros.

El resultado de esta política puede verse en los datos del CDC de Atlanta (Figura 5) que demuestra desde 1978 un aumento progresivo de la tasa de incidencia de Hepatitis Aguda B. Incidencia que siguió aumentando hasta 1986 a pesar de que ya en 1982 se puso a la venta la Vacuna frente al VHB. Solo comenzó a declinar la incidencia cuando en este país se recomendó en 1988 el screening de HBsAg en embarazadas, se inició la vacunación rutinaria en el recién nacido en 1991 y posteriormente la inmunización en adolescentes a partir de 1995. De este modo la nueva política de despistaje y vacunación consiguió que de 1986 a 1998 la incidencia de hepatitis Aguda B pasara de una tasa de 190×100.000 habitantes a 50×100.000 .

En Europa y en concreto en España se planteó un problema similar y con los conocimientos previos se iniciaron de forma rápida programas de vacunación de recién nacidos, aunque en algunas comunidades y dada la magnitud del problema, se decidió comenzar la vacunación previa o simultánea en adolescentes, por ser la edad de contaminación más habitual por el inicio de la actividad sexual y los posibles contactos con drogas administradas por vía parenteral. De este modo en nuestro país – y con el del cribado y vacunación en algunos colectivos de riesgo – sobre todo ADVP – y la progresiva introducción de la vacunación en recién nacidos se lograron resultados muy satisfactorios. Los programas de vacunación en recién nacidos y su estricto cumplimiento siguen siendo necesarios. Prueba de ello son los resultados obtenidos en Granada y publicados en 2010 por A.Sampedro y cols (14). Entre Abril, de 2007 y Mayo de 2008 estudiaron la positividad al HBsAg en embarazadas asistidas en el Hospital Virgen de las Nieves. En las mujeres de origen español solo el 0.4% eran positivas, mientras que entre las inmigrantes esta tasa era del 2.6%, y en este grupo las cifras subían al 6.9% en las mujeres procedentes de Europa del Este y hasta el 8.1% en las procedentes de países asiáticos (Figura 6).

Este problema de la alta prevalencia de infección crónica por VHB en países asiáticos - fundamentalmente China - y por ende de la alta incidencia de hepatocarcinoma, fué puesto de manifiesto claramente en los clásicos trabajos del Grupo de Estudio de Hepatoma en Taiwan. En 1984 se inició en este país la vacunación frente al VHB en niños de madres portadoras de HBsAg. En este tipo de niños la prevalencia de la infección por VHB llegaba al 9%. Sin embargo diez años después del inicio de la campaña de vacunación esta cifra no llegaba al 1% (Figura 7), decidiéndose la vacunación universal de todos los niños taiwaneses a partir de 1994. En la actualidad la incidencia de hepatocarcinoma en Taiwán ha descendido de forma espectacular (15), confirmándose el hecho de que en estos países este tumor está relacionado en la mayoría de los casos con el VHB y que la vacuna ,actúa también como preventiva de su desarrollo.

A pesar de la eficacia de la vacuna antiVHB hay “problemas” profesionales dependientes de la actitud del personal sanitario que han influido en ocasiones en una actitud “pasiva” frente a los programas de vacunación. Basten como ejemplo los resultados que obtuvimos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia al iniciar en 1987 un programa de vacunación de su personal laboral de todo (16)(Figura 8). En el colectivo estudiado el 85% de los casos no habían tenido contacto con VHB pero al ofrecerles la posibilidad de vacunación ,el grado de aceptación en función de su especialización ,osciló entre el 20% de los que trabajaban en Nefrología y Unidades de Hemodiálisis (ij), hasta un 70% entre especialidades médicas y quirúrgicas. Por ello es necesario un gran esfuerzo de motivación del personal sanitario en este sentido aun en nuestros días. Llamó mucho la atención que el único colectivo en el que se logró la vacunación en el 100% de los casos fuera el del personal administrativo del Centro.

Nuestro trabajo obtuvo datos similares a otros europeos. Sin embargo en 2010 se publicó un impactante estudio sobre el análisis del conocimiento del VHB de los profesionales en relación con temas sanitarios de salud en China. En la encuesta practicada con preguntas sencillas sobre la historia natural de la infección por VHB en un país con tasas de prevalencia cercanas al 10%, el número de respuestas correctas solo fué del 81%. Analizándolas, el 34% no conocía la infección asintomática por VHB, el 29% no conocía la posible evolución a cirrosis y/o hepatocarcinoma, el 34% no conocía el mecanismo de transmisión del VHB y el 30% no conocía la importancia de la vacuna Anti VHB (15) (Figura 9).

Con respecto a la vacunación AntiVHB hay que señalar además, que en algunos colectivos de riesgo, o a nivel individual en ocasiones, la seroconversión no se produce con las vacunas habituales. Esto es llamativo sobre todo en los adictos a drogas por vía parenteral como observó nuestro grupo en 1992 (17). Estudiamos la existencia de antiHBsAg en valores superiores a 10 IU^{-1} , 1 mes después de la primera dosis de vacuna, observando que solo la mitad de ellos seroconvertía ,frente al 80% en los sujetos del grupo control (Figura10). Un hecho similar ocurre en pacientes con insuficiencia renal crónica y en general en pacientes inmunocomprometidos(18)

Por ello en la actualidad en los pacientes nefrológicos se utilizan nuevas vacunas con adyuvantes potentes que son más eficaces y con dosis de hasta 40 mcg de vacuna en cada administración (18).En sujetos no respondedores a la vacuna, sobre todo adultos y con profesiones de riesgo de infección, en la actualidad se utilizan las nuevas vacunas S , PreS-1 y PreS-2 de mayor y mas amplia inmunogenicidad cuyo estudio y desarrollo marcarán con seguridad el futuro de estos programas(19).

Es también muy interesante señalar que es muy posible que en pocos años se consigan Vacunas antiVHB de administración oral utilizando para ello alimentos vegetales tan usuales como muchas variedades de lechuga. Los primeros trabajos se iniciaron estudiando la posibilidad de la expresión de HBsAg en plantas como la Arabidopsis Thaliana ,muy común en los bordes de los caminos de casi toda Europa y en lechugas resistentes a herbicidas (Figura 11). Los trabajos realizados han demostrado la aparición de Anti HBs en ratones tratados con estas vacunas orales .Este hallazgo abre quizá la puerta a simplificar la realización de obtención de vacunas orales y mejorar la estrategia de vacunación de grandes núcleos de población en países con insuficiente estructura sanitaria para la cobertura de campañas clásicas de vacunación parenteral(20)

VACUNACION HEPATITIS DELTA

El denominado VHD fue descrito por primera vez en 1977 por Mario Rizzetto en Turín (21).Se trata de un virus RNA defectivo que para poder desarrollarse necesita una cubierta de Antígeno de Superficie del VHB. De ahí la dificultad de su detección y los problemas que planteó el estudio de su epidemiología en las fases iniciales del descubrimiento. Geográficamente Rizzetto lo observó en muestras de sangre de pacientes portadores de VHB procedentes del Sur de Italia y en cambio su penetración era mucho menor en áreas del norte de este país. Pronto se supo que su aparición estaba relacionada con factores ligados a la infección parenteral sobre todo en población de adictos a drogas por vía i.v en los años 80-90 del pasado siglo muy frecuente en Europa pero que disminuyó de forma manifiesta posteriormente. También resultó llamativo que en los países asiáticos en los que la vía de infección de la Hepatitis B – condición sine que non para la infección por VHD – era fundamentalmente materno-fetal o de tipo vertical, la prevalencia del VHD era y es mucho mas baja que en los países occidentales. También se han encontrado brotes y endemismos de Hepatitis D en zonas rurales del este de Europa y en nativos de la Amazonia. Dada la vía de contaminación del VHD su infección aguda y su paso a la cronicidad, que llega a valores de hasta el el 10 % de los coinfectados y el 90% de los sobreinfectados, solo se produce si se contamina el paciente con sangre de portador VHB-VHD(22).

Resumiendo ,si el receptor es portador crónico del VHB se produce entonces la llamada sobreinfección delta, mientras que si el paciente no esta infectado por VHB se produce la llamada coinfección delta .

Afortunadamente el desarrollo de AntiHBsAg tras la vacunación impide la infección por el VHD que no puede sobrevivir en un medio biológico sin antígeno de Superficie del VHB. Por ello la vacunación anti VHB es a su vez efectiva para prevenir la Infección por VHD

Por causas no aclaradas hasta ahora, pero seguramente relacionadas con los programas de vacunación iniciados hace treinta años tanto de colectivos de riesgo como -sobre todo universales-, prácticamente esta desapareciendo la infección por VHD. En nuestro grupo (23) estudiamos el ingreso o estudio de nuevos casos Hepatitis Delta en el HCU entre 1982 y 2003 y tal como se observa en la Figura 12 nuestro último nuevo caso hospitalario de HD lo observamos en 1994.

VACUNAS HEPATITIS C

Desde que dispusimos de marcadores de infección por VHB, VHD y VHA se conocía desde hace muchos años la existencia de Hepatitis NoA- NoB de transmisión oral o parenteral. Estos últimos eran los causantes de gran número de casos de hepatitis postransfusional y tras administración de derivados plasmáticos humanos. Por ello se sospechaba que un importante porcentaje de la población era portadores de un virus No A No B de transmisión parenteral lo que obligó a un excepcional esfuerzo investigador para su descubrimiento, tanto por motivos sanitarios, como científicos y económicos.

En una investigación pionera por su originalidad de un laboratorio comercial – Chiron Corporation – Choo y Kuo lograron clonar el genoma del VHC y obtener un método de detección del mismo Virus. La publicación en Science en 1989 (24,25) de estos dos trabajos provocó una verdadera revolución en el abordaje transfusional y de hemoderivados y permitió demostrar la existencia en el mundo de unos 250 millones de infectados crónicos cuya sangre y líquidos corporales eran potencialmente infectantes. Este diagnóstico tiene tanto más interés debido a que la infección inicial por VHC, muchas veces asintomática, pasa a cronicidad en el 50-60% de los casos y permitió descubrir que la contaminación se daba fundamentalmente por vía parenteral y era muy rara la transmisión sexual y/o vertical.

En los últimos 20 años conocemos perfectamente la historia natural de la enfermedad y hoy en día disponemos de tratamientos fundamentalmente con IFN y Ribavirina más los modernos DAA que permiten erradicar el virus hasta en el 80% de los casos infectados. Ello no obstante, se está haciendo prohibitivo económicamente en algunos países el tratamiento antiviral por lo que es necesario la obtención de una vacuna efectiva. Desgraciadamente las características mutantes del VHC no han permitido su fabricación y la vacuna para el VHC **NO EXISTE** y no parece que vaya a existir en los próximos años. Es necesario un esfuerzo internacional – científico y económico – para conseguirla. Es decir un esfuerzo similar al que se hizo en 1989 para conseguir el descubrimiento del VHC y su método diagnóstico.

VACUNACIÓN HEPATITIS E

El virus de la Hepatitis E, virus RNA de transmisión fecal-oral ,fue conocido con posterioridad a la posibilidad de detección del VHA(26). El hecho de estar relacionado con contaminaciones del agua de bebida por aguas residuales no depuradas y afectar sobre todo a países subdesarrollados y de no provocar paso a cronicidad, ha hecho que no se hayan desarrollado suficientes estudios para la obtención de una vacuna efectiva.

Entre las características clínicas de la Hepatitis Aguda E, la mas llamativa frente a la A es la elevada tasa de mortalidad que provoca en embarazadas en el primer cuatrimestre de la gestación – que ha llegado al 20% en algunos brotes – así como la aparición de la enfermedad en forma de grandes epidemias como los observados en el Norte de la India y en el norte de Africa. Por su proximidad a los países del sur de Europa era esperable la existencia de numerosos casos en ellos debido a la inmigración norteafricana muy alta en Italia, España y sobre todo Francia, pero este hecho no ha ocurrido. Así en estudios españoles – Cataluña - la tasa de prevalencia de AntiVHE IgG en la población ha oscilado alrededor del 1-2% ,lo cual explica el escaso número de casos de infección aguda detectados. Por ello tiene interés el trabajo de Rodriguez Manzano y cols en 2010(7), en el que han encontrado que el 30% de las muestras de aguas residuales estudiadas en el área de Barcelona eran positivas para VHE en 2008 aun en ausencia de fuentes agrícolas de posible contaminación animal ,lo cual contrasta con el gran descenso el HAV de aguas residuales que fue del 3.2% en 3.1% en el mismo año. Se ha sugerido que esta alta tasa de contaminación del agua quizá estuviera relacionada con la presencia de contaminación por reservorios animales que actuarían como fuentes externas de infección .La pregunta inmediata es ¿cuáles?. Futuras investigaciones aclararán este extraño hallazgo.

En cambio hay excelentes perspectivas para la comercialización de vacunas anti VHE. En 2010 Zhu FG y cols (27) (Figura 13) han publicado en un estudio en fase 3 sobre la eficacia y comodidad de una vacuna recombinante anti VHE en adultos sanos. Ha sido un estudio a gran escala , randomizado y con control doble ciego con placebo que ha obtenido resultados muy satisfactorios. Sin embargo su aparición ha abierto un nuevo debate sobre el dilema de la mejora de la calidad de aguas de bebida y depuración, frente a vacunación universal para el VHE C creo que en este caso son aplicables las palabras recientes de Sarina y Kumara (28) comentando estos hallazgos (Figura 14) “las vacunas(para la Hepatitis E) nunca deben ser consideradas un sustitutivo o razón del retraso en la mejoría de la sanidad del agua. Sin embargo la mejoría de las condiciones sanitarias en Asia y Africa han sido escasas,y la vacuna Anti VHE puede ser una ayuda mientras tanto”.

Personalmente creo que tienen razón pero en un viaje muy reciente a Benarés he podido observar personalmente que entre los peregrinos que se purifican en el Ganges – probablemente el río mas contaminado del planeta – van apareciendo hábitos de higiene impensables hace unos años como me comentaros algunos médicos indios (Figura 15).Sería lamentable que la vacunación frente al VHE se efectuara preferentemente en población de países desarrollados que viajan a estas zonas del planeta por trabajo y/o turismo y que siguiera sin desarrollarse un sistema de tratamientos de agua adecuado.

HEPATITIS VIRICAS

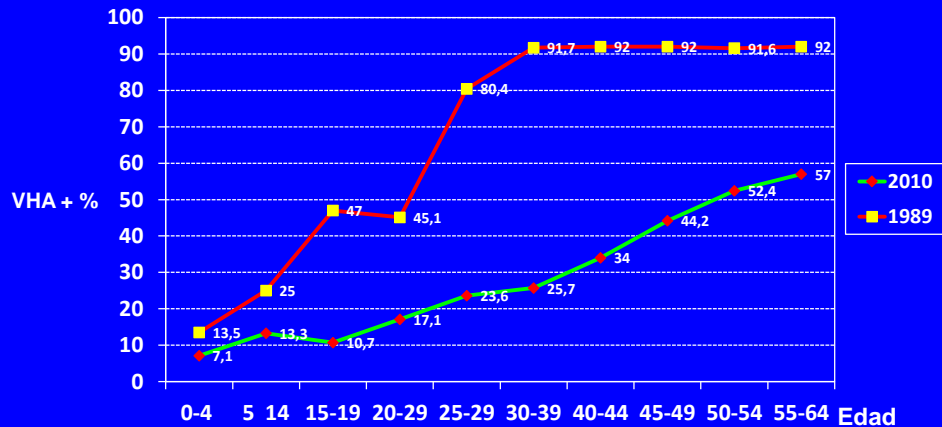
Características	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis D	Hepatitis C	Hepatitis E
Agente	Picornavirus	Hepadnavirus	Deltaviridae	Flavivirus	Calicivirus
Genoma	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN
Antígenos sér.	No	HBsAg HBeAg	HDAg	No	No
Transmisión	Fecal-Oral	Parenteral Sexual Vertical	Parenteral Sexual Vertical	Parenteral Sexual Vertical	Fecal-Oral
Incubación (d)	15-30	30-180	30-180	15-180	?
Cronicidad	No	10%adultos 90% neonatos	5-10%coinfec. 90% sobreinfec	60%	No

FIGURA 1

Journal of Viral Hepatitis. 1995. 2. 145-149

Epidemiology of hepatitis A in Valencia, Spain: public health implications

F. Bolumar,¹ R. Giner-Duran,² I. Hernandez-Aguado,¹ M. A. Serra-Desfilis,³ M. Rebagliato¹ and J. M. Rodrigo³ ¹Departamento de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, ²Hospital Arnau de Vilanova, Valencia and ³Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain



1989 Burjassot S^o. Vigilancia y Control Epidemiológico GVA - 2010
FIGURA 2

J Viral Hepat. 2008 Oct;15 Suppl 2:51-6.

Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain.

Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansá JM, Borrás E, Salleras L, Plasència A.

Department of Public Health, University of Barcelona, Barcelona, Spain. angela.dominguez@ub.edu

- **Periodo prevacunación (1992-98)**
 - Tasa: 5.44
- **Periodo postvacunación (2001-06)**
 - Tasa: 3.02
- **València** (S^o de vigilancia y control epidemiológico GVA):
 - Tasa: 5.04 (2000)
 - Tasa: 2.19 (2010)

FIGURA 3

J Water Health. 2010 Jun;8(2):346-54. Epub 2009 Nov 9.

Analysis of the evolution in the circulation of HAV and HEV in eastern Spain by testing urban sewage samples.

Rodríguez-Manzano J, Miagostovich M, Hundesa A, Clemente-Casares P, Carratala A, Buti M, Jardí R, Girones R.

Department of Microbiology, Faculty of Biology, University of Barcelona, Avd. Diagonal 645, 08028, Barcelona, Spain.

- **1999 : 57.4% VHA**
- **2008: 3.1% VHA**
- **2008: 30% VHE**

FIGURA 4

HCC Epidemiology

Estimated Incidence of Acute HBV Infection in the United States

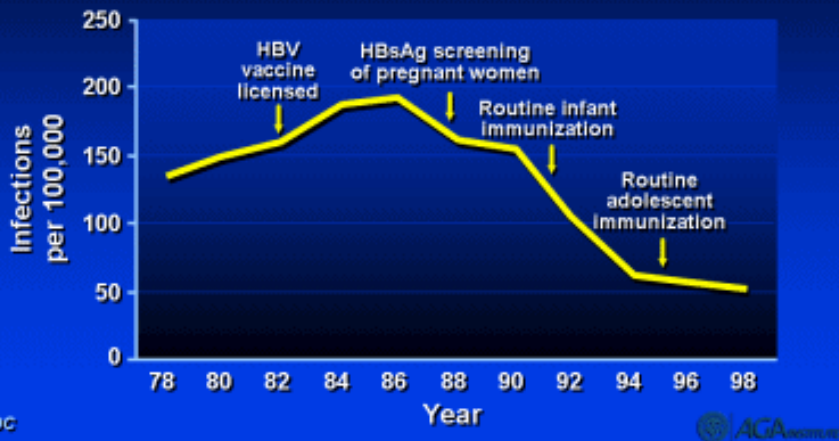


FIGURA 5

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Dec;28(10):694-7. Epub 2010 Oct 18.

[Serological markers in immigrant and Spanish pregnant women in Granada].

[Article in Spanish]

Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM.
Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España.

- **Abril 2007-Mayo2008:**
HBsAg positivo
 - **Inmigrantes: 2.6%**
 - E.Este: 6.9%
 - Asia: 8.1%
 - **No inmigrantes: 0.4%**

FIGURA 6

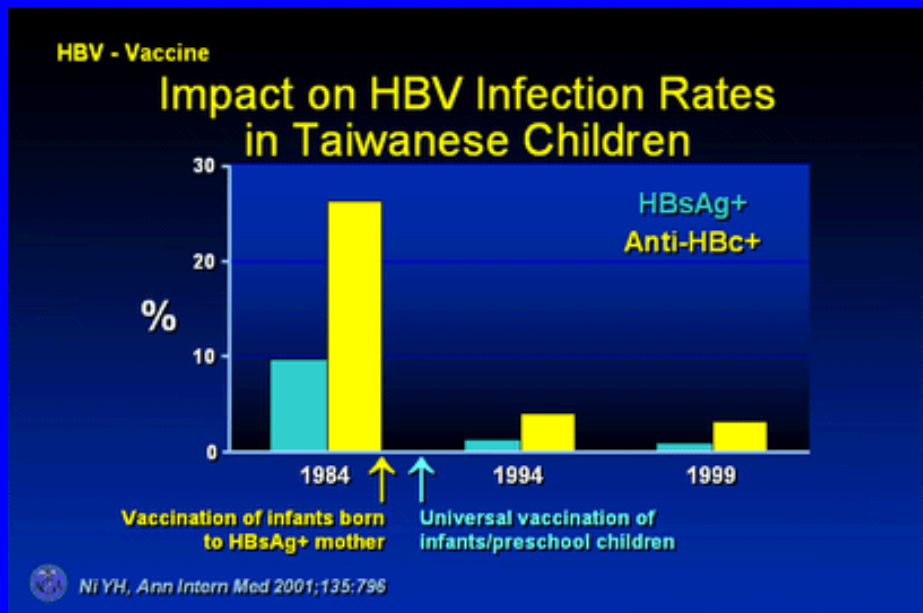


FIGURA 7

Estudio del grado de aceptación de un programa de vacunación antihepatitis B y factores condicionantes de la respuesta inmunológica en el personal laboral del Hospital Clínico de Valencia

M.A. Serra, L. Martí, J.M. Rodrigo, J.A. del Olmo, L. Aparisi, A.H. Wassel, M. Bixquert y F. Mulet

Servicios de Aparato Digestivo y de Medicina Preventiva. Hospital Clínico Universitario. Valencia

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA, VOL. 10, NUM. 4, 1987

TABLA I. Grado de aceptación del programa de vacunación

	% Susceptibles	% Vacunados (100 % Susceptibles)
Nefrología + diálisis (64)	48 (75 %)	10 (20 %)
Laboratorio (87)	70 (80 %)	46 (65 %)
Cirugía (105)	82 (78 %)	41 (50 %)
UCI + RAQ + URG (72)	59 (82 %)	41 (69 %)
Medicina (290)	254 (87 %)	188 (74 %)
Otros (10)	6 (60%)	6 (100 %)

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; RAQ = Reanimación Quirúrgica; URG = Área de Urgencias Médico-Quirúrgicas.

TABLA II. Porcentaje de individuos examinados y vacunados según la categoría profesional

	Nº total	% Analizados	% Vacunados (100 % VHB)
Médicos	289	214 (74,04 %)	145 (76,71 %)
ATS-DUE	646	274 (42,41 %)	113 (53,80 %)
Auxiliares clínicos	385	94 (24,41 %)	38 (45,23 %)
Personal administrativo	769	46 (5,83 %)	36 (100 %)

chi² = 55,7993; p < 0,001.

FIGURA 8

Hepatitis B and liver cancer knowledge and practices among healthcare and public health professionals in China: a cross-sectional study

Jonathan Chao¹, Ellen T Chang^{1,2}, Samuel KS So^{1*}

- Respuestas correctas totales: 81%
 - 34% **no conoce** infección asintomática
 - 29% **no conoce** evolución a CH/HCC
 - 34% **no conoce** mecanismo transmisión
 - 30% **no conoce** importancia vacuna

FIGURA 9

Immune response to hepatitis B vaccine in parenteral drug abusers

J.M. Rodrigo^{*§}, M.A. Serra^{*}, L. Aparisi^{*}, A. Escudero^{*}, M.S. Gilabert^{*}, F. García^{*}, R. Gonzalez^{*}, J.A. del Olmo^{*}, A.H. Wassel^{*}, A. Artero[†] and J.M. Nogueira[‡]
Vaccine, Vol. 10, Issue 11, 1992

Table 2 Seroconversion rates (anti-HBs > 10 IU l⁻¹) at 1 month after vaccination in 86 heroin addicts and 271 controls: influence of anti-HBc, anti-HCV and ALT levels

	Drug addicts (anti-HBs +)			Controls (anti-HBs +)		
	Total	No.	%	Total	No.	%
Anti-HBc						
Positive	42	25	56.8	23	18	78.5
Negative	44	25	59.5	248	199	80.2
Anti-HCV						
Positive	63	38	60.3			
Negative	23	12	52.2			
Anti-HIV +			54			
Anti-HIV -			61			

FIGURA 10



Arabidopsis thaliana

FIGURA 11

doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04256.x

HEPATOLOGY

Changing prevalence, clinical features, and outcome of acute hepatitis in Spain (1982–2003)

Juan A Del Olmo, Elena Ornia, Miguel A Serra, Maria-Luisa Garcia-Torres, Amparo Escudero, Felicidad Rodriguez and José M Rodrigo

Service of Hepatology, University Clinic Hospital, Department of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain

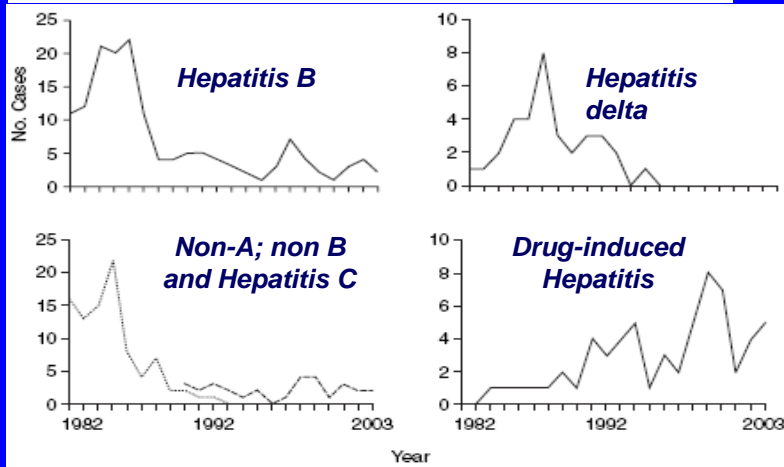


FIGURA 12

Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial.

Lancet (2010) 376:895-902

Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS.

FIGURA 13

A Vaccine for Hepatitis E: Has It Finally Arrived?

Shiv K. Sarin and Manoj Kumar

Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences,
New Delhi, India

GASTROENTEROLOGY (2011) 14:1349-1352

... Vaccines should never be considered a substitute for, or reason to delay, basic improvements in overall sanitation. However, the rates of improvement of sanitary conditions in many areas of Asia and Africa have been dismal, and HEV vaccine might be helpful in the interim.

FIGURA 14



FIGURA 15

BIBLIOGRAFIA

1- Sherlock S

Diseases of the liver and biliary system

Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburg. Fourth Ed, 1968

2- Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Stuenkel AL

A serum antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis

Ann.Intern.Med (1967) 66:924-931

3- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH

Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness

Science (1973) 182:1026

4- Werzberger A, Mensch B, Keuter B

A controlled trial of a formalin inactivated hepatitis A vaccine in healthy children

N.Eng.J.Med (1992) 327:453

- 5- Bolumar F, Giner-Duran R, Hernandez-Aguado I, Serra-Desfilis MA, Rabagliato M, Rodrigo JM
Epidemiology of hepatitis A in Valencia, Spain. Public health implications
J.Viral.Hepat (1995) 2;145-149
- 6- Dominguez A, Oviedo M, Carmona G, Jansa JM, Borrás L, Salleras L, Plasencia A
Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain
J.Viral.Hepat (2008) 15,suppl 2, 51-6
- 7- Dominguez-Manzano J, Miagostovich M, Hundesa A, Clemente-Casares P, Carratala a, Buti M, Jardi R, Girones R
Analysis of the evolution in the circulation of HAV and HEV in eastern Spain by testing urban sewage samples
J.Water.Health (2010) 8; 346-54
- 8- Blumberg BS, Alter HJ, Ridell NM, Erlandson M
Multiple antigenic specificities of serum lipoproteins detected with sera of transfused patients
Vox.Sang (1964) 9:128-145
- 9- Blumberg BS, Alter HJ, Visnick S
A "new" antigen in leukemia sera
JAMA (1965) 191,
- 10- Alter HJ, Blumberg BS
Further studies on a new human isoprecipitin system (Australia Antigen)
Blood (1966) 27: 297-309
- 11- Bayer ME, Blumberg BS, Werner W
Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukaemia, Down's Syndrome and hepatitis
Nature(1968) 218: 1057-1059
- 12- Krugman S, Overby, LR, Mushahwar IK
Viral hepatitis type B: Studies on natural history and prevention re-examined
N.Engl.J.Med (1979) 300:101
- 13- Szmunes SW, Stevens CE, Harley
Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled trial in high risk population in the United States
N.Engl.J.Med(1980) 303:88

- 14- Sanpedro A, Mazuekas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM
Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada
Enferm.Infecc.Microbiol.Clin (2010) 28:694—697
- 15- Chao J , Chang ET , So SKS
Hepatitis B and liver cancer knowledge and practices among healthcare and public health professionals in China: a cross-sectional study
BMC Public Health (2010) 10:98
- 16- Serra MA, Marti L, Rodrigo JM, del Olmo JA, Aparisi L, Wassel AH, Bixquert M , Mulet F
Estudio del grado de aceptación de un programa de vacunación antihepatitis B y factores condicionantes de la respuesta inmunológica en el personal laboral del Hospital Clínico de Valencia
Gastroenterol.Hepatol (1987) 10:157-160
- 17- Rodrigo JM, Serra MA, Aparisi L, Escudero A, Gilabert MA, García F, González R, Del Olmo JA, Wassel AH, Artero A, Nogueira JM
Immune response to hepatitis B vaccine in parenteral drug abusers
Vaccine (1992) 10;
- 18- Beran J
Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients
Expert.Op.Biol Ther (2008) 8:235-247
- 19- Young MD, Schneider DL, Zuckerman AJ, Du W, Dicson B , Madrey
Adult hepatitis B vaccination using a novel triple antigen recombinant vaccine
Hepatology (2001) 34:372-376
- 20- Pniewski T, Kapusta J, Ociag P, Wojciechowicz J, Kostrzzak A, Gdula M, Fedorowicz O, Wojeik P, Otta K, Samardakiewicz S, Wolko B , Plucienniczak A
Low-dose oral immunization with lyophilized tissue of herbicide-resistant lettuces expressing hepatitis B surface antigen for prototype plant-derived vaccine tablet formulations
J.Appl.Genetics (2011) 52: 125-136
- 21- Rizzeto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, Verme G
Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system(D/ antiD) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers
Gut (1977) 18:997-1003

- 22- Rizzetto M,
The delta agent
Hepatology (1983) 3:729
- 23- Del Olmo JA, Ornia E, Serra MA, Garcia Torres ML, Escudero A, Rodríguez F, Rodrigo JM
Changing prevalence, clinical features and outcome of acute hepatitis in Spain (1982-2003)
J.Gastroenterol.Hepatol (2006) 21; 982-92
- 24- Choo QL, Kuo G, Weiner AG, Overby LR, Bradley DW, Houghton M
Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome
Science (1989) 244: 359-362
- 25- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE
An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B Hepatitis
Science (1989) 244 :362-364
- 26- Reyes G, Purdy , Junsuh PK
Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non A-nonB hepatitis
Science (1990)) 247:1335-1339
- 27- Zhu FC et al
Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large escale , randomised, double blind placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet (2010) 376: 895-902
- 28- Sarina SK, Kumara M
A vaccine for hepatitis E : Has it finally arrived ?
Gastroenterology (2011) 14: 1349-1352

