
4.8 HEPATITIS B

CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

La hepatitis B es una enfermedad infecciosa de ámbito universal. La OMS estima que cerca de 300 millones de personas son portadores crónicos de este virus en el mundo (datos de 2019). El ser humano es el único huésped relevante conocido, aunque el virus infecta también a grandes primates.

La expresión clínica de la infección aguda es variable, desde casos asintomáticos a casos graves, existiendo una relación con la edad: los neonatos y la población infantil no suelen desarrollar signos clínicos durante la infección aguda mientras que los niños de más edad y los adultos lo hacen en un 10-15% y 30-50% de los casos, respectivamente. La hepatitis B aguda cursa de manera similar a otras hepatitis virales, con fiebre, náuseas, dolor abdominal, cansancio, vómitos, ictericia, orina de color oscuro o heces de color grisáceo. Ocasionalmente puede cursar de manera fulminante ($\approx 1\%$).

En general, el 90-95% de los casos cura sin secuelas, pero un 5-10% evoluciona a cronicidad, definida como la persistencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgHBs) más de seis meses en suero. En general el riesgo de evolución a cronicidad disminuye con la edad. En los recién nacidos cuyas madres son portadoras del virus, el riesgo es muy alto (70-90% si la madre es antígeno e (AgHBe) positiva, 20-30% si es AgHBe negativa), pero mucho menor en adultos sanos (<5%). La infección crónica puede provocar en un 20-25% de los casos complicaciones graves a largo plazo como cirrosis o cáncer de hígado.

La prevalencia de la hepatitis B en la CAPV se considera baja (considerada internacionalmente como prevalencia de AgHBs <2%). En la encuesta seroepidemiológica realizada en el año 2009, la prevalencia de anticuerpos frente al antígeno core del virus de la hepatitis B (marcador de exposición al virus, AchBc) fue muy baja en los menores de 30 años (0,6%), lo que está probablemente relacionado con la vacunación en la infancia (cohortes de 1981 y siguientes). En los nacidos antes de ese año la prevalencia de AchBc fue más elevada, situándose en el 6,3% entre los 40-59 años de edad. Por otra parte, la incidencia registrada de casos en el presente siglo ha sido baja, con tendencia al descenso, siendo el principal factor de riesgo el contacto sexual con un infectado (AgHBs positivo).

AGENTE CAUSAL

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus envuelto, de la familia *Hepadnaviridae*, con ADN circular formado por una doble cadena incompleta. El virus se replica en el hígado, en el núcleo de los hepatocitos. Se conocen diez genotipos (A-J) con diferente distribución geográfica a nivel mundial. El virión o partícula de Dane está formado por una membrana de naturaleza lipídica, en la que se inserta el AgHBs y que envuelve la nucleocápside viral formada por el antígeno core, en cuyo interior se encuentran el AgHBe y el ADN genómico. El AgHBs se detecta en suero a partir de la cuarta semana de infección. Su presencia sugiere infectividad, consecuencia de infección viral aguda o crónica. El AgHBe indica replicación viral de alto nivel y por tanto infectividad elevada. Se han detectado mutaciones del ADN viral de forma natural, o secundarias a tratamientos antivirales. La aparición de mutaciones en el AgHBs (principalmente en el determinante antigénico "a") puede tener consecuencias negativas para el diagnóstico (mutantes de escape) e incluso para la respuesta a la vacuna.

MODO DE TRANSMISIÓN

La transmisión del VHB se produce por exposición percutánea (intravenosa, intramuscular, subcutánea o intradérmica) y a través de las mucosas, a líquidos corporales infectantes (sangre y fluidos serosos, que tienen las cargas virales más elevadas, y otros fluidos biológicos). El riesgo de transmisión a través del contacto sexual, la convivencia con una persona infectada, la transmisión perinatal de la madre infectada al feto, al compartir material en el consumo de drogas inyectables y en procedimientos invasivos (ej.: piercing, acupuntura...), se incrementa si no se mantienen condiciones higiénico sanitarias apropiadas. En la CAPV, entre los factores de riesgo más probables para adquirir la infección se encuentran la transmisión por vía sexual y, a finales del siglo XX, el uso de drogas por vía parenteral.

PERIODO DE INCUBACIÓN

El periodo de incubación es de 45 a 180 días. El periodo de infectividad comienza varias semanas antes del inicio de los síntomas y se prolonga mientras dure la presencia del AgHBs en suero.

DURACIÓN DE LA INMUNIDAD

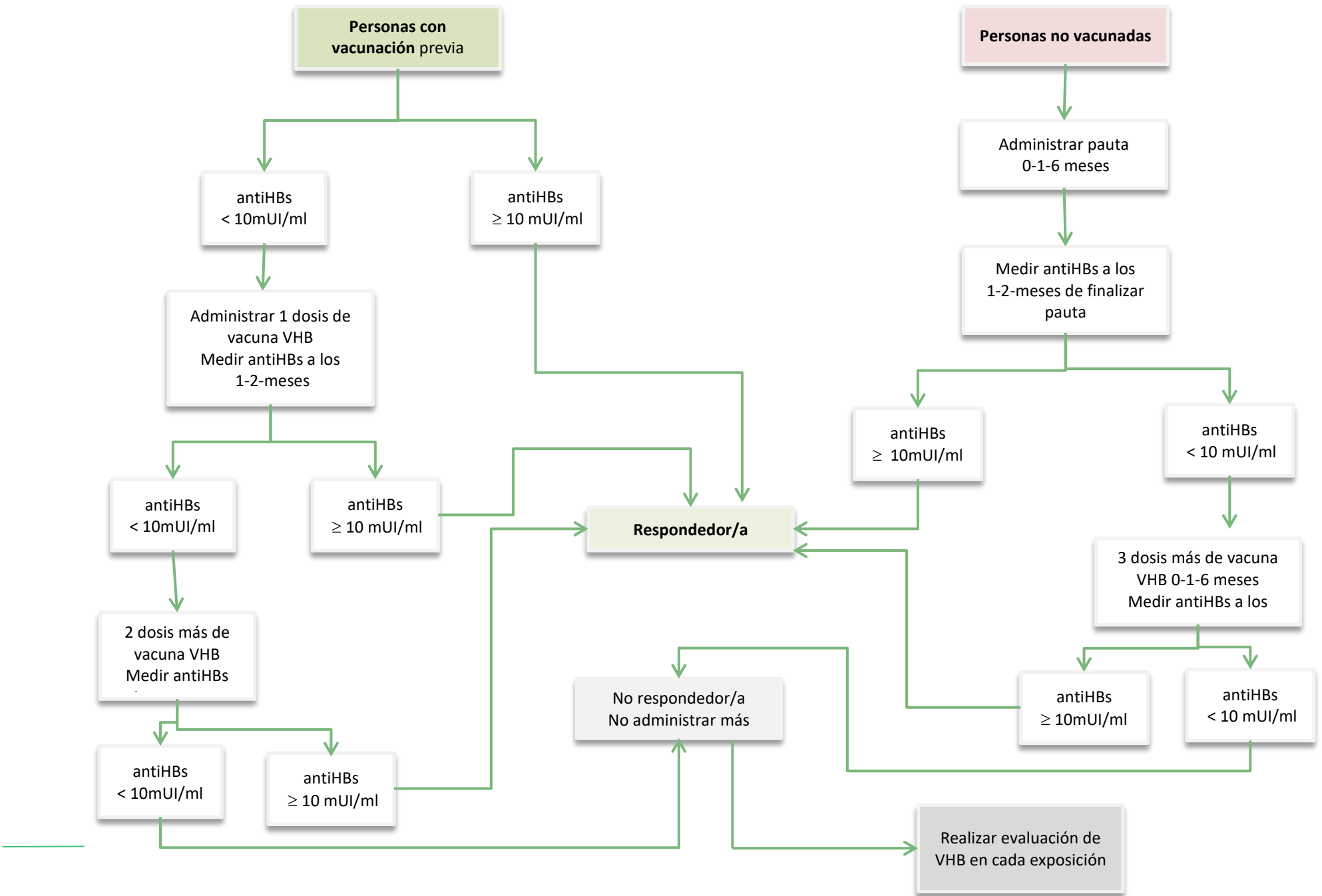
La mayor parte de las personas que padecen una infección por el VHB desarrollan inmunidad que puede durar toda la vida, llevando a la eliminación de la infección o a su control (desaparición de AgHBs sérico). Sin embargo, en pacientes con la infección controlada (AgHBs-negativo, AchBc-positivo) pero que son sometidos a tratamiento con inmunosupresores o con fármacos biológicos, la infección puede reactivarse, por lo que se debe evaluar la serología y carga viral VHB de los pacientes que van a recibir estas terapias, y si procede, administrar tratamiento profiláctico con antivirales.

La duración de la inmunidad vacunal no está bien definida y depende del nivel de respuesta a la primovacunación, pero es muy prolongada, de varias décadas, y posiblemente de por vida. Se considera nivel de protección haber alcanzado tras la vacunación anti-HBs >10mUI/ml. Tres dosis de vacuna inducen niveles protectores en la mayor parte de los individuos sanos, aunque la respuesta es mejor en jóvenes (seroconversión entre los 2 y 19 años de edad de hasta 99%) que en adultos (75% seroconversión en >60 años).

Las personas que desarrollan una respuesta inmunitaria adecuada después de la vacunación (>10mUI/ml), están mayoritariamente protegidas frente a la enfermedad, aunque con el tiempo los anti-HBs caigan por debajo de ese nivel, ya que desarrollan respuesta inmune anamnésica en caso de nuevo contacto con el virus. Por este motivo, en población general sana y sin exposición de alto riesgo, no se recomiendan dosis de recuerdo ni test serológicos.

Sólo en determinadas situaciones clínicas especiales (hemodializados, hepatópatas, trasplantados...) o de muy alto riesgo ([ver capítulos 6 y 7](#)) es necesario hacer serología para conocer si una persona es respondedora o no. Para ello se seguirá en general el algoritmo siguiente (que puede requerir adecuación en alguna situación clínica concreta ej hemodiálisis):

Algoritmo para valorar la respuesta a la vacunación frente a hepatitis B en grupos de riesgo en los que esté indicado.



CARACTERÍSTICAS DE LAS VACUNAS

Las actuales vacunas frente al VHB son vacunas recombinantes compuestas por partículas de antígeno HBs que exponen el determinante antigénico “a”, altamente inmunogénico. Las vacunas se fabrican introduciendo un plásmido que porta el gen que codifica el AgHBs en levaduras (ej.: *Saccharomyces*). Las vacunas son adyuvadas.

COMPOSICIÓN

Hay vacunas monovalentes y combinadas con hepatitis A, en formulaciones para la edad infantil-adolescente y adulta (estas últimas con aproximadamente el doble de carga antigénica). Asimismo, la vacuna de la hepatitis B se combina con las vacunas frente a difteria-tétanos-tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* b y poliovirus inactivado, en la vacuna hexavalente, que se emplea en el calendario infantil de vacunaciones.

PRESENTACIÓN Y VACUNAS DISPONIBLES

ANTÍGENOS	NOMBRE COMERCIAL*	LABORATORIO
<u>Monovalentes</u>		
VHB	Engerix B 10	GlaxoSmithKline GSK
VHB	Engerix B 20	GlaxoSmithKline GSK
VHB	HBVaxpro 5	Merck, Sharp & Dohme MSD
VHB	HBVaxpro 10	Merck, Sharp & Dohme MSD
VHB	Fendrix 20	GlaxoSmithKline GSK
VHB	HBVaxpro 40	Merck, Sharp & Dohme MSD
<u>Bivalentes</u>		
VHA-VHB	Twinrix pediátrica 10	GlaxoSmithKline GSK
VHA-VHB	Twinrix adulto 20	GlaxoSmithKline GSK
<u>Hexavalentes</u>		
DTPa-VPI-VHB-Hib	Hexyon 10	Sanofi Pasteur
DTPa-VPI-VHB-Hib	Infanrix-hexa 10	GlaxoSmithKline GSK
DTPa-VPI-VHB-Hib	Vaxelis 10	Merck, Sharp&Dohne MSD

*El número a la derecha de cada preparado hace referencia a los microgramos de AgHBs que contiene

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular.

LUGAR ANATÓMICO

Dependiendo de la edad: en el muslo, en el tercio medio del músculo vasto externo o en el músculo deltoides, con un ángulo de 90°. A partir de los 18 meses de edad se recomienda utilizar el músculo deltoides.

Hay que garantizar la administración profunda en el músculo (se tendrá en cuenta el tamaño de la masa muscular para adaptar el tipo de aguja).

PAUTAS VACUNALES

La pauta estándar de vacunación frente a hepatitis B es de 3 dosis, de carga antigénica en función de la edad del receptor. Se pueden emplear pautas aceleradas como profilaxis postexposición, así como preexposición en personas de grupos de riesgo.

Calendario de Vacunación Infantil de la CAPV

EDAD DE ADMINISTRACIÓN	VACUNA	ZONA DE ADMINISTRACIÓN	INTERVALO MÍNIMO ENTRE DOSIS	EDAD MÁXIMA ADMINISTRACIÓN
2, 4 y 11 meses	DTPa-VPI-HB-Hib jeringa con disolvente precargado + 1 vial liofilizado	Intramuscular en el tercio medio del vasto externo del muslo, ángulo de 90°	1 mes entre las dos primeras dosis y 6 meses entre la 2ª y 3ª	7 años*

*Hexyon, Infanrix hexa y Vaxelis están autorizadas para actualizar las vacunaciones en menores de 7 años de edad

Vacunas para grupos de riesgo

	EDAD	DOSIS	PAUTA VACUNAL	PAUTA ACELERADA
Engerix B 10 µg	0-15 años	3	0-1-6 meses	0-1-2-12 meses
Engerix B 20 µg	≥ 16 años	3	0-1-6 meses	0-1-2-12 meses 0-7-21 días-12 meses
HBVaxpro 5 µg	0-15 años	3	0-1-6 meses	0-1-2-12 meses
HBVaxpro 10 µg	≥ 16 años	3	0-1-6 meses	0-1-2-12 meses
Fendrix 20 µg*	≥ 15 años	4	0-1-2-6 meses	
HBVaxpro 40 µg*	adultos	3	0-1-6 meses	
Twinrix pediátrico 10µg	1-15 años	3	0-1-6 meses	
Twinrix 20µg	≥ 16 años	3	0-1-6 meses	0-7-21 días-12 meses

*Sólo en diálisis o prediálisis, valorar en ciertos casos inmunodeprimidos

Los hijos/as recién nacidos de madres portadoras de AgHBs deben recibir la vacuna en las primeras 24 horas de vida junto con Inmunoglobulina específica anti VHB. No se contabilizará la dosis del nacimiento y estos niños recibirán además las tres dosis del Calendario Infantil (en total cuatro dosis con pauta 0-2-4-11 meses). En todos los hijos de mujer portadora de VHB se determinará el AgHBs y la titulación de anti-HBs a los 12 meses de vida, y se indicará revacunación con 3 dosis, si la tasa de anti-HBs post-vacunal es <10 mUI/ml. En recién nacidos prematuros hijos de madre AgHBs positiva (edad gestacional menor o igual a 32 semanas), se seguirá la misma indicación (0-2-4-11 meses).

En personas en diálisis o pre-diálisis, VIH inmunodeprimidos, TPH post trasplante y pre-trasplante de órganos sólido en personas seronegativas o no vacunadas, se utilizará una pauta estándar con vacunas de doble carga antigénica (ej HBVaxpro 40) o adyuvadas (Fendrix®).

Cuando es necesario adquirir una protección adecuada rápidamente se pueden utilizar pautas aceleradas con un menor intervalo entre dosis. Cuando se utilizan estas pautas es necesario añadir una 4ª dosis adicional para garantizar la protección a largo plazo (ver tabla precedente de vacunas para grupos de riesgo).

La respuesta a la vacuna VHB puede ser inferior en pacientes inmunodeprimidos en comparación con la observada en la población general. En estas personas se debe considerar la administración de una dosis de recuerdo si el nivel de anti-HBs entre 1 y 3 meses tras la primovacunación es <10 mUI/ml.

COMPATIBILIDAD CON OTRAS VACUNAS

Las vacunas frente al VHB son compatibles con todas las vacunas que forman parte del Calendario Infantil, vacunas del viajero y vacunas frente a Tuberculosis (BCG).

Todas las vacunas frente al virus de la hepatitis B inactivadas son intercambiables entre sí, aunque si es posible, es preferible emplear siempre la misma vacuna para completar la pauta vacunal. Se puede combinar la administración de la vacuna con una dosis de gamma-globulina hiperespecífica, siempre que se administren en sitios diferentes (ej hijos de madre AgHBs positiva).

CONSERVACIÓN

Entre 2-8 °C. No congelar.

INDICACIONES

Vacunación universal en Calendario de Vacunación Infantil de la CAPV. Por otra parte, las vacunas frente a la hepatitis B están indicadas en personas pertenecientes a grupos de riesgo, bien en función de un mayor riesgo de hepatitis grave o de un mayor riesgo de

exposición, así como en casos en los que sea necesaria la profilaxis post-exposición. Ver indicaciones en los capítulos 6 y 7.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones y precauciones generales de todas las vacunas.

Las diferentes vacunas frente a la hepatitis B pueden tener en su composición (Ver [anexo 11.8.](#)) excipientes como: formaldehído, cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrato, fosfato de sodio dibásico, dihidrogenofosfato de potasio, trometamol, fenoxietanol, hidróxido de aluminio, sacarosa o aminoácidos esenciales entre otros (ver diferentes fichas técnicas). No contienen derivados mercuriales. Antecedente de reacción alérgica grave a alguno de los componentes de las vacunas (principios activos, alguno de los excipientes, o a la neomicina, polimixina o estreptomycin) es la única contraindicación de uso.

No se ha estudiado el uso en mujeres embarazadas o dando lactancia, pero al ser vacunas compuestas por proteínas recombinantes, el riesgo para embarazadas y feto ha de ser muy bajo. La vacunación frente a la hepatitis B de la embarazada no se debe posponer o suspender si hay un riesgo definido de infección para la madre.

Precauciones: Enfermedad moderada o grave.

EFFECTOS ADVERSOS

Las vacunas de la hepatitis B son bien toleradas y los efectos adversos leves. Entre ellos destacan dolor o enrojecimiento en el lugar de la inyección. Otros efectos más raros o excepcionales son: cefalea, náusea o vómitos, fiebre >37,5 °C, adormecimiento, mareos, prurito o parestesia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper- July 2017. Weekly Epidemiological Record 2017; 92: 369-392 Haber P and Schillie S. Hepatitis B virus (HBV), pp 143-164. En: Centers for Disease Control and Prevention. **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hall E., Wodi A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021. Disponible en:** <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/front-matter.html>
3. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, January 12, 2018, Vol 67,(1);1-31. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/rr/rr6701a1.htm>.
4. Hepatitis B. En: UK Health Security Agency and Department of Health and Social Care. The Green Book. Immunisation against infectious disease. Chapter 18. updated February 2022. Ramsay M (ed). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1052889/Greenbook-chapter-18-4Feb22.pdf
5. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition (updated 2019). Hepatitis B. Australian Government. Department of Health. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/hepatitis-b>.
6. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection. Natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350:1118-29.
7. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, Rogler G, Vavricka SR. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):653-4.
8. Haber P, Schillie S. Hepatitis B virus, pp 143-164. En: Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hall E, Wodi AP, Hamborsky J, et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/front-matter.html>