

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

Prevención del cáncer de hígado

Informe de una
Reunión de la OMS

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
691



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1983

ISBN 92 4 320691 5

© Organización Mundial de la Salud, 1982

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

83/5784 - Gráficas Reunidas - 3000

INDICE

	Página
1. Epidemiología del cáncer de hígado	7
1.1 Epidemiología descriptiva	7
1.2 Etiología del carcinoma hepatocelular	9
2. Detección temprana del carcinoma hepatocelular	13
3. Biología molecular del virus de la hepatitis B	13
4. Virus semejantes al de la hepatitis B encontrados en animales .	15
5. Vacunas contra la hepatitis B	16
5.1 Normalización e inspección de las vacunas contra la hepatitis B	16
5.2 Procesos de inactivación empleados en la preparación de vacunas contra la hepatitis B	18
5.3 Verificación de la inocuidad de las vacunas	19
5.4 Vacunas para el futuro	20
6. Estado actual de los estudios para prevenir la transmisión perinatal	21
7. Estrategias globales para prevenir la hepatitis B y el cáncer de hígado mediante la inmunización	24
8. Propuestas acerca de futuros estudios	26
8.1 Estudios comparados sobre el terreno para evaluar la eficacia de la inmunización	26
8.2 Inmunización neonatal	27
8.3 Inmunización de los adultos	28
8.4 Estudios en gran escala para evaluar la eficacia de la inmunización en la prevención del carcinoma hepatocelular	29
8.5 Programación de las campañas de inmunización	29
8.6 Aleatorización	30
8.7 Identificación y seguimiento de los casos	31
8.8 Investigaciones asociadas	32
9. Resumen y conclusiones	32
Referencias bibliográficas	33

**REUNION DE LA OMS SOBRE PREVENCION DEL
CANCER DE HIGADO**

Ginebra, 30 de enero - 4 de febrero de 1983

Participantes

- Dr. G. Ada, Departamento de Microbiología, Escuela de Investigaciones Médicas John Curtin, Canberra, Australia
- Dr. W. G. van Aken, Laboratorio Central de Medicina, Servicio de Transfusiones Sanguíneas de la Cruz Roja, Amsterdam, Países Bajos
- Dr. R. P. Beasley, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Universidad de Washington, Seattle, WA, Estados Unidos de América
- Dr. N. Bhamarapravati, Universidad Mahidol, Bangkok, Tailandia
- Dr. H. Brummelhuis, División de Derivados del Plasma y la Sangre, Servicio de Transfusiones Sanguíneas de la Cruz Roja, Amsterdam, Países Bajos
- Dr. P. Coursaget, Instituto de Virología y Facultad de Medicina y Farmacia, Dakar, Senegal
- Dr. Chan So Ha, Centro de la OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Singapur, Singapur
- Dr. F. Deinhardt, Instituto de Higiene y Microbiología Médica Max von Pettenkoffer, Universidad Ludwig Maximilians, Munich, República Federal de Alemania
- Dr. A. Goudeau, Laboratorio de Virología, Centro Hospitalario Regional de Tours, Tours, Francia
- Dr. M. R. Hilleman, Instituto Merck de Investigaciones Terapéuticas, West Point, PA, Estados Unidos de América
- Dr. Khin Maung Tin, Departamento de Investigaciones Médicas, Ministerio de Salud, Rangún, Birmania
- Dr. S. Lagakos, Centro Colaborador de la OMS de Bioestadística del Cáncer, Escuela de Salud Pública de Harvard, Boston, MA, Estados Unidos de América
- Dr. Li Ho-Min, Instituto Nacional de Inspección de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Beijing, China
- Dr. C. Loucq, Instituto Pasteur de Producción, Marnes-la-Coquette, Francia

- Dr. J. E. Maynard, División de Laboratorios para Investigaciones sobre la Hepatitis, Centro de Enfermedades Infecciosas, Centros de Lucha contra las Enfermedades, Phoenix, AZ, Estados Unidos de América
- Dr. N. C. Nayak, Departamento de Patología, Instituto Panindio de Ciencias Médicas, Nueva Delhi, India
- Dr. K. Nishioka, Instituto Metropolitano Tokoya de Ciencias Médicas, Tokio, Japón
- Dr. G. T. O'Conor, Instituto Nacional de Oncología, Instituto Nacional de Salud, Bethesda, MD, Estados Unidos de América
- Dr. Oon Chong-gin, Departamento Médico Universitario, Hospital General de Singapur, Singapur
- Dr. R. Ryder, Laboratorios del Consejo de Investigaciones Médicas, Fajara, Gambia
- Dr. G. C. Schild, Laboratorio Internacional de Patrones Biológicos de la OMS, Instituto Nacional de Patrones e Inspección de Sustancias Biológicas, Londres, Inglaterra
- Dr. D. A. Shafritz, Escuela Médica Albert Einstein, Universidad Yeshiva, Bronx, NY, Estados Unidos de América
- Dr. P. Smith, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Universidad de Londres, Londres, Inglaterra
- Dr. Sun Tsung-tang, Departamento de Inmunología, Instituto de Oncología, Academia China de Ciencias Médicas, Beijing, China (*Vicepresidente*)
- Dr. P. Touré, Instituto Senegalés de Oncología, Dakar, Senegal
- Dr. D. Trichopoulos, Departamento de Higiene y Epidemiología, Escuela de Medicina de la Universidad de Atenas, Atenas, Grecia
- Dr. O. S. Vyasov, Instituto de Virología D. I. Ivanovskij, Moscú, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas
- Dr. G. P. Warwick, Unión Internacional Contra el Cáncer, Ginebra, Suiza
- Dr. M. Yano, Departamento de Gastroenterología, Hospital Nacional de Nagasaki Chuo, Nagasaki, Japón
- Dr. A. J. Zuckerman, Departamento de Microbiología, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Universidad de Londres, Londres, Inglaterra (*Presidente*)

Secretaría

- Dr. F. A. Assaad, Director, Enfermedades Transmisibles, OMS, Ginebra, Suiza

Dr. T. A. Bektimirov, Jefe, Virosis, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. M. E. Chuwa, Asesor Regional sobre Enfermedades no Transmisibles, Oficina Regional de la OMS para Africa, Brazzaville, Congo
Dr. A. Linsell, Londres, Inglaterra (*Asesor temporero*) (*Relator*)
Dr. Y. H. Paik, Jefe, Fomento y Desarrollo de las Investigaciones, Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental, Manila, Filipinas
Dr. F. T. Perkins, Jefe, Sustancias Biológicas, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. P. Sizaret, Especialista Científico, Sustancias Biológicas, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. K. Stanley, Especialista Científico, Cáncer, OMS, Ginebra, Suiza
Dr. J. Stjernswärd, Jefe, Cáncer, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC)

Dr. N. Day, Jefe, Unidad de Bioestadística, CIIC, Lyon, Francia
Dr. N. Muñoz, Unidad de Epidemiología Analítica, CIIC, Lyon, Francia
Dr. M. Parkin, Unidad de Epidemiología Descriptiva, CIIC, Lyon, Francia

PREVENCION DEL CANCER DE HIGADO

Informe de una Reunión de la OMS

Del 30 de enero al 4 de febrero de 1983, se celebró en Ginebra una Reunión de la OMS sobre Prevención del Cáncer de Hígado. El Dr. H. Mahler, Director General de la OMS, abrió la reunión y señaló que, por primera vez, existía la posibilidad excepcional de prevenir una forma de cáncer mediante la inmunización. Los resultados de las investigaciones básicas y de los estudios sobre el terreno indicaban que era el momento oportuno de elaborar estrategias para prevenir la hepatitis de tipo B, la enfermedad hepática crónica y el cáncer de hígado. Las enfermedades hepáticas crónicas constituyen un problema importante, especialmente en los países en desarrollo, y el Dr. Mahler señaló que la Organización Mundial de la Salud estaba analizando la posibilidad de establecer un programa mundial de lucha contra la hepatitis. Observó que el cáncer de hígado es una de las diez formas de cáncer de mayor prevalencia en el mundo y una de las más frecuentes en los países en desarrollo.

Una vacuna eficaz contra la hepatitis B adecuada para la inmunización general podría tener considerables repercusiones para la salud. El Dr. Mahler pidió que la Reunión estudiara los datos que indicarían que la inmunización puede combatir la existencia de portadores crónicos del virus de la hepatitis B. lo que llevaría a una disminución de la prevalencia del cáncer de hígado.

1. EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE HIGADO

1.1 Epidemiología descriptiva

El cáncer primario de hígado incluye el carcinoma hepatocelular (relativamente común), el colangiocarcinoma (poco frecuente), el angiosarcoma (muy raro) y otras formas de cáncer aún menos frecuentes. Cada una de estas enfermedades tiene una patología defi-

nida y es etiológicamente diferente de las demás. Sin embargo, como en casi todos los países del mundo el carcinoma hepatocelular es mucho más frecuente que las otras formas de cáncer mencionadas, la epidemiología descriptiva del cáncer primario de hígado es muy similar a la del carcinoma hepatocelular.

El cáncer primario de hígado es uno de los tumores malignos más comunes en las Regiones de la OMS para el Pacífico Occidental y para Asia Sudoriental, y quizá el más frecuente en África al sur del Sahara (en particular en el sudeste). Como muchas de estas zonas están densamente pobladas, se ha clasificado el cáncer primario de hígado entre las diez formas de cáncer más frecuentes en el mundo y se calcula que cada año existen por lo menos 250 000 nuevos pacientes que sufren esa enfermedad. La estimación de la frecuencia y el estudio de la epidemiología descriptiva de esos tumores resultan afectados por las dificultades implícitas en el diagnóstico definitivo y la clasificación correcta de la enfermedad. Por ejemplo, las cifras de mortalidad son distorsionadas por la clasificación equivocada de otras neoplasias malignas que producen metástasis hepáticas, existen pocos datos acerca de la incidencia, y los estudios de necropsias son difíciles de interpretar y resultan afectados considerablemente por la selección.

De acuerdo con los estudios publicados, parece que los casos de cáncer primario de hígado, por relación a todos los tipos de tumores malignos y al total de necropsias en los países con incidencia elevada de la enfermedad, alcanzan porcentajes del 30% y del 5%, respectivamente; en los países con una incidencia intermedia esas cifras son del 10% y el 2% y, en aquellos países donde la incidencia es baja, los porcentajes correspondientes llegan al 2% y al 0,5%. La incidencia real de la enfermedad es de, por lo menos, 30 nuevos casos al año por cada 100 000 habitantes en algunas partes de Asia y África, y de menos de 5 nuevos casos anuales por cada 100 000 habitantes en Australia y en la mayoría de las poblaciones de Europa y América del Norte. Parece que la incidencia va aumentando con el tiempo en la mayoría de los países donde era baja.

El cáncer primario de hígado es más frecuente entre los hombres que entre las mujeres, y esa relación es más alta en los casos diagnosticados mediante la necropsia (una mediana de aproximadamente 5) que en los índices de mortalidad registrados (una mediana de alrededor de 2). Esta diferencia tal vez también obedezca a confusiones con otros tipos de neoplasias malignas, que producen metástasis hepáticas. Se ha comprobado que la incidencia del cáncer primario de

hígado aumenta con la edad, pero en las poblaciones expuestas a un gran riesgo también se presenta en los grupos más jóvenes. La incidencia es notablemente mayor en ciertos grupos étnicos.

Como la Reunión se ocupó de las cuestiones prácticas relacionadas con la prevención del cáncer de hígado, la atención se concentró únicamente en el carcinoma hepatocelular, con mucho la más frecuente de las formas de la enfermedad, especialmente en vista de su etiología vírica ahora bien determinada.

1.2 Etiología del carcinoma hepatocelular

Los datos epidemiológicos provenientes de estudios de casos y de cohortes, así como de varias investigaciones de laboratorio, indican que existe una relación causal específica y constante entre el virus de la hepatitis B (VHB) y el carcinoma hepatocelular, y que hasta el 80% de los casos de ese tipo de cáncer son atribuibles a ese virus. El VHB ocupa así el segundo lugar, después del tabaco (consumo de cigarrillos), entre los agentes carcinógenos conocidos que afectan al hombre.

1.2.1 Estudios prospectivos

Como los estudios de cohortes o prospectivos han confirmado notablemente la relación entre la infección por virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular y han demostrado la existencia de grandes riesgos relativos, se examinaron en detalle estos estudios. A pesar de sus obvias ventajas, no se han efectuado muchas investigaciones de ese tipo para determinar la morbilidad y la mortalidad a largo plazo en relación con los diversos marcadores del VHB. En muchos lugares, el costo elevado y las dificultades de los estudios de seguimiento los hacen impracticables. No obstante, todos los que se han realizado mostraron que existe un notable aumento en el riesgo de carcinoma hepatocelular entre los portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), en comparación con personas que tienen otros marcadores de VHB o que no presentan indicios de una infección previa por ese virus.

1) El estudio de seguimiento de pacientes con enfermedad hepática crónica asociada con marcadores del VHB. Esos estudios han demostrado que pacientes con hepatitis crónica, cirrosis o ambas enfermedades, en quienes han dado resultados positivos las pruebas

para detectar el AgHBs, corren un riesgo mucho mayor de llegar a tener carcinoma hepatocelular.

2) La investigación retrospectiva de la presencia de marcadores séricos del VHB en pacientes que participan en estudios de cohortes. Los pacientes eran varones hawaianos de origen japonés, donantes de sangre neoyorquinos y esquimales de Alaska. Se encontró una proporción considerablemente mayor del AgHBs en los pacientes que luego tuvieron carcinoma hepatocelular que en los testigos.

3) Algunos estudios prospectivos en los que no se seleccionó a los pacientes según la enfermedad, sino que se los reunió en grupos diferentes de acuerdo con los marcadores séricos del VHB que presentaban. Este tipo de estudio es más útil pero, por consideraciones prácticas, resulta difícil en la mayoría de las poblaciones. No obstante, ya se han publicado dos y hay varios otros en marcha. Uno de ellos, realizado en China (provincia de Taiwan), incluyó aproximadamente 75 000 años-hombre de seguimiento de alrededor de 22 000 varones chinos de mediana edad, entre los cuales el 15% eran portadores de AgHBs, y ha demostrado un riesgo 223 veces mayor de llegar al carcinoma hepatocelular entre esos portadores, en comparación con varones chinos que según las pruebas no eran portadores (1). Este estudio mostró con claridad que hay un alto riesgo de que se presente este carcinoma asociado con la condición de portador de AgHBs y no con otros marcadores del VHB. En un estudio efectuado entre trabajadores ferroviarios en el Japón también se comprobó que era mayor el riesgo entre portadores de AgHBs (2). La incidencia anual entre los portadores de AgHBs era similar a la encontrada en el estudio en China (provincia de Taiwan) antes mencionado. Se están realizando otros estudios prospectivos en China, los Estados Unidos de América, el Senegal y Singapur, pero aún no se dispone de datos.

1.2.2 *Transmisión de la madre al hijo y constitución de la condición de portador del AgHBs*

Las madres portadoras del VHB son algunas veces muy infecciosas y en muchas partes del mundo transmiten la infección a sus hijos recién nacidos. La infección de los lactantes resulta especialmente importante porque cierto número de ellos se convertiría en portadores. El porcentaje de portadores está en relación inversa a la edad en

que se contrae la infección y varía entre alrededor del 90% en los recién nacidos y el 10% o menos en los adultos. La infectividad se relaciona directamente con la presencia de AgHBs en el suero materno. Cuando las pruebas para detectar en las madres antígenos *e* de la hepatitis B (AgHBe) dan resultados positivos, aproximadamente el 95% de sus hijos recién nacidos resultan infectados, por lo general en el periodo perinatal. La prevalencia de AgHBe entre los portadores de AgHBs y, por consiguiente, la infectividad de las madres con respecto a sus hijos varían notablemente en distintas circunstancias y zonas geográficas. En Asia, las pruebas para detectar AgHBe dan resultados positivos en el 30%-50% de las mujeres en edad fértil portadoras de AgHBs, y las infecciones perinatales dan origen a alrededor de la mitad de los portadores existentes en la población.

Los hijos de madres no portadoras pueden resultar infectados por el contacto con otros niños infectados por sus madres portadoras. En consecuencia, la transmisión perinatal parece ser la fuerza que impulsa la persistencia de elevados índices de portadores de AgHBs entre los pueblos de Asia oriental, por ejemplo. Los mismos índices se observan entre los chinos que viven fuera de su país. Como contraste, los resultados positivos en cuanto a la presencia de AgHBs y la transmisión perinatal son poco frecuentes en las poblaciones caucásicas; la transmisión perinatal tiene una frecuencia intermedia en las madres asiáticas occidentales o las de origen afrocaribe. En Africa, la transmisión de la madre al hijo también es importante pero, como la presencia de AgHBe en las madres portadoras es menos frecuente que en Asia, la infección de los niños se produce más comúnmente durante los primeros años de la infancia. El periodo y el mecanismo de transmisión tienen importancia para la elaboración de estrategias de inmunización.

Es importante señalar que la transmisión de la madre al hijo durante el embarazo es poco frecuente en comparación con la que se produce durante el periodo perinatal. Las pocas infecciones intrauterinas observadas probablemente son causadas por un paso ocasional de sangre de la madre a la circulación fetal, ya que se sabe que el virus no atraviesa la barrera placentaria intacta.

1.2.3 *Otros factores etiológicos*

Se han señalado varios factores que pueden producir carcinoma hepatocelular, ya sea en forma independiente o asociados con la

infección por VHB. Entre ellos se incluyen otros virus que pueden causar hepatitis en el hombre, pero no hay pruebas de que se relacionen con el cáncer de hígado.

Mediante experimentos se han obtenido muchas pruebas de que las aflatoxinas, sustancias químicas naturales producidas por hongos, son poderosos carcinógenos hepáticos. Se ha comprobado que en algunas regiones del mundo las personas con frecuencia ingieren alimentos contaminados por aflatoxinas y existe una correlación entre el grado de esa contaminación y la presencia de carcinoma hepatocelular en las zonas donde es elevada la incidencia de esa forma de cáncer. Se ha efectuado una evaluación del riesgo carcinogénico que representan las aflatoxinas para el hombre (3); también se han examinado en detalle las pruebas obtenidas en el laboratorio y sobre el terreno de los riesgos para la salud provocados por esas sustancias y se han recomendado pautas para la protección (4). Los informes recientes acerca del empleo de radioinmunoensayos para detectar aflatoxinas y metabolitos relacionados con ellas permiten esperar que se podrán identificar estas micotoxinas en los fluidos orgánicos (5). Las mediciones directas en los sujetos, posibles gracias a estos métodos, constituirán un indicador más útil de la exposición que una estimación de la contaminación de los alimentos. No se han relacionado otras micotoxinas con el cáncer de hígado en el hombre.

Hay también otras sustancias, como las nitrosaminas, la ciclasina, el safrol, el ácido tánico, los taninos y varios alcaloides de la pirrolisidina, que han sido considerados carcinógenos hepáticos. En cuanto a los hidrocarburos clorados sintéticos, incluidos los plaguicidas organoclorados (como el DDT) y los difenilos policlorados, pueden provocar cáncer de hígado en animales de experimentación, pero no hay pruebas de su hepatocarcinogenicidad en el hombre.

Se han asociado los esteroides anabólicos androgénicos con angiosarcomas hepáticos y los esteroides anticonceptivos con adenomas hepáticos benignos; existen algunos datos acerca de su ocasional intervención en la aparición de carcinoma hepatocelular.

Recientemente se ha examinado la patología del carcinoma hepatocelular, incluyendo la función que desempeñan el alcohol, los oligoelementos y factores genéticos, así como el papel de la cirrosis en la etiología de esta forma de cáncer (6).

2. DETECCION TEMPRANA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Este tipo de neoplasia lleva a un rápido desenlace fatal, pero su comportamiento biológico parece ser diferente en Africa, el subcontinente indio y Asia. En Africa, estos tumores se presentan a comienzos de la vida adulta y se desarrollan con rapidez. En Asia, no obstante, algunos de esos tumores crecen con más lentitud. Las concentraciones crecientes o constantemente altas de alfafetoproteína (AFP) en el suero indican que existe cáncer de hígado en casos asintomáticos. Son prometedores los resultados preliminares obtenidos en China y el Japón después de la resección de estos tumores asintomáticos. Sin embargo, antes de adoptar ese método de detección en poblaciones asintomáticas, es preciso comprobar el valor de la prueba mediante estudios aleatorios, que deben efectuarse sólo cuando sea posible recurrir al tratamiento quirúrgico apropiado.

En las zonas donde es elevada la incidencia de carcinoma hepatocelular, puede ser útil aplicar periódicamente el método de detección mediante la medición de la concentración sérica de AFP entre los portadores pertinaces de hepatitis B de los grupos de mayor edad. También se podrían efectuar esas mediciones entre los familiares de pacientes con cáncer hepático en quienes se haya detectado el AgHBs.

3. BIOLOGIA MOLECULAR DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Hace poco se ha publicado una síntesis de las investigaciones relacionadas con la estructura, la organización genética y las características biológicas del virus de la hepatitis B (7). Uno de los progresos recientes más notables ha sido el descubrimiento de ADN de VHB integrado en pacientes con hepatitis crónica y carcinoma hepatocelular. De esta forma, es imposible eliminar el ADN de VHB en los portadores crónicos; no obstante, se puede intentar la prevención por medio de la protección contra la infección primaria. La integración de ADN de VHB en hepatocitos humanos se detectó por primera vez en una línea celular continua en que se manifestaba el AgHBs. La línea celular se obtuvo de un portador de VHB de sexo masculino con carcinoma hepatocelular.

Esa línea celular contiene cuatro equivalentes genómicos de ADN de VHB por célula, distribuidos en 4 a 6 sitios de integración aislados o únicos en el ADN cromosómico del huésped, y no existe ADN extracromosómico o ADN vírico libre. La línea celular no contiene ni produce viriones libres. Parece que se han producido considerables deleciones, inversiones, duplicaciones y translocaciones en el genoma del VHB, ya sea durante la integración en el tumor o después de ella, o durante la propagación de la línea celular. Se ha realizado la clonación de las diversas formas integradas de ADN de VHB en las células y está en marcha la caracterización de la secuencia vírica integrada y de los fragmentos huéspedes de unión. Se han descrito otras líneas celulares del cáncer de hígado en el hombre que contienen genomas de VHB y en las que se expresa el AgHBs. Utilizando sondas clonadas de ADN de VHB marcadas radioactivamente y con una gran actividad específica, en forma sistemática se ha encontrado ADN de VHB en carcinomas hepatocelulares de portadores de AgHBs. Se ha observado la integración de ADN de VHB en uno o varios sitios aislados en casi todos los tumores en que existen secuencias de ADN víricos. Cada tumor muestra un patrón único de enzimas de restricción en las moléculas integradas de ADN de VHB, si bien se han encontrado bandas de tamaño semejante en muchos tumores. En algunos casos se ha encontrado ADN vírico tanto integrado como libre no sólo en el tejido canceroso, sino también en el tejido hepático adyacente al tumor. En estos casos, el patrón de integración en las células no malignas puede ser igual o semejante al observado en el tumor, o por completo diferente de éste. El patrón único de un número limitado de sitios aislados de integración indica que todas las células, o la mayoría de ellas en un determinado tumor hepático, se derivan de una sola célula madre, estimulada para que se produzca la división. Recientemente se ha encontrado también integración de ADN de VHB en tumores de pacientes con cirrosis alcohólica y en el hígado de algunos individuos, sin que hubiera marcadores séricos del VHB que indicaran una infección por VHB actual o pasada. Es preciso efectuar otras investigaciones en relación con esta importante observación.

En los portadores de VHB, con o sin pruebas histológicas de enfermedad hepática, la integración del ADN de VHB puede ser difusa en muchos sitios o existir en sitios únicos del genoma huésped. La mayoría de estos pacientes tienen AgHBs y anti-HBe, y se ha señalado que la expresión continua del AgHBs en estos pacientes puede ser causada por el ADN de VHB integrado. Sin embargo,

algunos pacientes pueden tener ADN de VHB en el hígado sin que exista expresión de AgHBs (infección vírica latente), en contraste con aquellos en los que se expresa el AgHBs o virus (infección vírica persistente).

Todos los estudios publicados concuerdan con la deducción de que la integración del ADN de VHB en el genoma del hepatocito precede por meses o años el desarrollo del carcinoma hepatocelular. Se requieren otros estudios para determinar el momento exacto en que se produce la integración, la relación entre ésta y los marcadores séricos y la frecuencia con que la integración lleva al desarrollo de carcinoma hepatocelular. De acuerdo con los datos epidemiológicos, parecería que la condición de portador de VHB es anterior por muchos años al desarrollo del cáncer de hígado. Si bien estos estudios no prueban que el VHB sea oncogénico, es muy sugestivo el descubrimiento de ADN de VHB integrado en muchos carcinomas hepatocelulares y en todos los tumores de ese tipo en pacientes con marcadores de VHB.

Este es un hecho indiscutible, a pesar de que también se puede encontrar ADN de VHB integrado en células hepáticas no cancerosas en casos de infección persistente.

4. VIRUS SEMEJANTES AL DE LA HEPATITIS B ENCONTRADOS EN ANIMALES

Un estudio minucioso de los virus semejantes al de la hepatitis B encontrados en animales resultaría muy valioso para las investigaciones sobre la biología molecular de la hepatitis B. Esos virus tienen características biológicas y morfológicas y una organización genómica similares a las del virus que causa la hepatitis B en el hombre. Han sido identificados en la marmota americana (*Marmota monax*), la ardilla terrestre (*Spermophilus beecheyi*) y ciertos patos (*Anas domesticus*) (8). Existe cierta reactividad cruzada entre las proteínas víricas de las distintas especies, y los genomas muestran la misma estructura única que en el VHB. También se ha identificado una polimerasa del ADN vírico en las tres especies animales. Los genes antigénicos superficiales y nucleares del virus de la ardilla terrestre tienen la misma situación y orientación que en el virus humano, pero hay muy poca homología en cuanto a la secuencia entre largos segmentos del ADN de los virus de la marmota, la ardilla terrestre y los patos y el ADN del VHB humano. Aquellos virus no infectan a otras especies, incluidos los chimpancés y el hombre.

Si bien no se ha comprobado histológicamente la existencia de enfermedad hepática causada por esos virus en las ardillas y los patos, con frecuencia se han detectado alteraciones inflamatorias agudas y crónicas y carcinoma hepatocelular en las marmotas. En todos esos tumores, excepto uno, descubiertos en marmotas portadoras, el ADN vírico también estaba integrado en el ADN celular huésped en una serie de sitios aislados.

Se han descrito casos de hepatitis crónica persistente y crónica activa en chimpancés infectados por VHB. No se sabe bien por qué en los chimpancés portadores de VHB no se desarrolla carcinoma hepatocelular. Tampoco está claro si esto simplemente es resultado de que el periodo es demasiado breve para que aparezca este tumor en los portadores, de una falta de integración del ADN único de VHB o de otros factores.

Recientemente se ha identificado una transcripción completa del ARN del virus de la hepatitis en el ciclo de replicación del virus de la hepatitis del pato (VHBP). Se ha señalado que esta transcripción tal vez sirva como un proceso intermedio para una replicación del VHBP, mediante una reacción similar a la producida por la transcriptasa inversa. Por consiguiente, los virus semejantes al de la hepatitis B pueden tener algunas características similares a las de los retrovirus (virus tumorales de ARN). Este es un descubrimiento importante que explica cómo puede producirse la integración del ADN del VHB. El ADN provírico de los virus tumorales de ARN se integra en el ADN del cromosoma huésped como parte de su ciclo normal de replicación. Aún no se ha determinado si esta actividad de la transcriptasa inversa es la misma que se observa en el VHB humano o difiere de ella.

5. VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B

No han tenido éxito los intentos de cultivar el virus en tejidos y hasta ahora las únicas vacunas que se usan se obtienen del plasma humano proveniente de portadores del marcador superficial de la hepatitis B.

5.1 Normalización e inspección de las vacunas contra la hepatitis B

Un Comité de Expertos de la OMS definió en 1980 los requisitos para la producción e inspección de las vacunas contra la hepatitis B

obtenidas a partir del plasma humano, que tienen una importancia fundamental para combatir la infección por virus de la hepatitis B y otras enfermedades similares en todo el mundo (9). Desde esa época, se ha acumulado más experiencia en la producción de estas vacunas y se ha administrado un mayor número de dosis. En consecuencia, la Reunión acordó que ahora es urgente efectuar una revisión de las normas actuales de la OMS en relación con esas vacunas derivadas de plasma humano (9).

En varios países se están realizando investigaciones sobre otros tipos de vacunas contra la hepatitis B (véase la sección 5.4), cuya fabricación e inspección requerirán la formulación de otras normas.

La Reunión opinó que el empleo de productos obtenidos del plasma humano y de sustancias biológicamente complejas implica riesgos, y es preciso tomar todas las medidas posibles para garantizar la inocuidad de las vacunas que contienen esos elementos.

Un problema importante relacionado con la inspección es que el chimpancé sigue siendo el único modelo animal disponible para la detección del virus de la hepatitis B infecciosa. Se cuenta con un número limitado de ejemplares y es probable que deba restringirse el empleo sistemático de estos animales con propósitos de inspección. Como ya se indica en otra parte de este documento, la Reunión consideró que la determinación de la continuidad de las características de producción de la vacuna obtenida mediante un proceso de fabricación dado que puede basarse en pruebas con los primeros lotes consecutivos de vacuna administrada a voluntarios susceptibles. No obstante, siempre que se utilice un nuevo proceso para la inactivación del virus, es preciso que la eficacia del proceso de inactivación de las preparaciones con virus de la hepatitis B se compruebe, cuando sea posible, en estudios limitados empleando chimpancés. También puede ser necesario contar con un pequeño número de estos animales para determinar la eficacia de la protección que brinden las nuevas vacunas contra la hepatitis B.

La Reunión destacó la necesidad de elaborar preparaciones internacionales de referencia de las vacunas contra la hepatitis B para su empleo en la inspección de la actividad y pureza de las vacunas. Se recomendó establecer dos preparaciones de referencia:

- 1) Una preparación acuosa que contenga AgHBs puro, estable en los estados de congelación o liofilización, que proporcionaría un material de referencia para los ensayos *in vitro* usados en la cuantificación del AgHBs en las vacunas. Esta preparación debe estable-

cerse mediante un estudio colaborativo internacional y el contenido de AgHBs se expresará en microgramos o unidades internacionales. Esta preparación también sería útil como patrón para evaluar la pureza con métodos químicos.

2) Una vacuna final concentrada que, después de haberse comprobado su actividad en el hombre, se establezca como patrón de la actividad antigénica *in vivo*. Esta preparación se determinará mediante estudios colaborativos internacionales empleando estirpes adecuadas de ratones que tengan un haplotipo H2 apropiado, y se usará como preparación de referencia al estimar el contenido antigénico.

5.2 Procesos de inactivación empleados en la preparación de vacunas contra la hepatitis B

La Reunión analizó los procesos de inactivación apropiados para la preparación de vacunas inocuas y eficaces obtenidas a partir del plasma humano. En el contexto de su uso limitado, las vacunas autorizadas disponibles en la actualidad parecen ser inocuas. No obstante, todas las vacunas contra la hepatitis B que ahora se emplean y las que se elaboren en el futuro inmediato continuarán fabricándose con plasma de portadores del virus como fuente del antígeno superficial.

Es preciso tener en cuenta que en la sangre humana también pueden estar presentes otros agentes infecciosos. Un ejemplo actual convincente es el agente hipotético que, según se piensa, causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que se caracteriza por una inversión de la proporción entre células T ayudantes y supresoras (10). Este síndrome se asocia con el rápido desarrollo de sarcoma de Kaposi e infecciones oportunistas, así como con un alto índice de letalidad (40%). El agente hipotético parece encontrarse en la sangre y en los fluidos orgánicos y transmitirse mediante la sangre, elementos de ésta como las plaquetas y el factor VIII y por transferencia de sangre y secreciones corporales de una persona a otra a través del contacto directo. La incidencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida en los Estados Unidos de América es ahora de unos 400 casos al año y se ha estado duplicando cada 6 meses. La enfermedad se está también propagando a otras partes del mundo.

Se convino en que algunos de los posibles contaminantes podían eliminarse con métodos físicos y en que la meta debía ser comenzar

con un antígeno tan puro como fuera posible. Sin embargo, como tal vez no se puedan eliminar algunos agentes infecciosos con los métodos físicos, es preciso recurrir a procedimientos biológicos y/o químicos para suprimir todos esos agentes.

Como la prevención de la infección por VHB puede implicar la vacunación de un gran número de personas, incluidos niños recién nacidos sanos, se insistió en que no se debía correr ningún riesgo en relación con la inocuidad de estas vacunas. Todos los participantes reconocieron que si hubiera un accidente infortunado y el uso de la vacuna contra la hepatitis B causara una infección, esto retrasaría, quizá por muchos años, los objetivos últimos de la lucha contra la hepatitis B mediante la inmunización activa y la ejecución de cualquier proyecto para la prevención de lesiones hepáticas crónicas y carcinomas hepatocelulares.

5.3 Verificación de la inocuidad de las vacunas

La Reunión examinó la necesidad de garantizar la inocuidad de la vacuna contra la hepatitis mediante pruebas con chimpancés y los problemas que esto implica, como se detalla en el informe del Comité de Expertos de la OMS antes mencionado (9).

En la actualidad, como se estableció en las Normas de la OMS para la Vacuna Antihepatitis (B) (9), deben probarse en 4 chimpancés cada uno de 5 lotes de vacuna preparados en forma consecutiva. En el futuro, tal vez el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos considere que, antes de abandonar las pruebas con chimpancés, por lo menos 5 lotes de vacuna deben haber sido probados en los chimpancés y en el hombre. Según esto, se indica que, antes de autorizar el lote individual, deben probarse en el hombre cada uno de por lo menos 10 lotes más, también preparados en forma consecutiva. El total de 15 lotes comprendería así una serie de homogeneidad para comprobar la seguridad del proceso de producción de la vacuna. En toda producción futura, es preciso seguir estrictamente un procedimiento similar al empleado con los lotes homogéneos. Cualquier deficiencia en un lote que no permitiera dar por aprobada la prueba de inocuidad o cualquier desviación del proceso de producción normal implicaría la necesidad de introducir medidas adecuadas para garantizar la inocuidad.

El Comité de Expertos también podría considerar que, por cada lote de los 15 producidos consecutivamente que constituyen la serie

de continuidad, se debería administrar una dosis única de la vacuna a 20 voluntarios cuyas pruebas séricas dieran resultados negativos y que corrieran escaso riesgo de contraer hepatitis B (300 voluntarios en total), quienes estarían bajo observación durante un periodo de 6 meses. En este periodo se efectuarían titulaciones serológicas, pruebas bioquímicas y observaciones clínicas para determinar si la vacuna había causado una infección. Si durante los 6 meses de observación no se detectaran anomalías en los 20 voluntarios vacunados con cada lote, podría considerarse seguro el proceso empleado en la producción de ese lote.

Se debe realizar una cuidadosa inspección de la vacuna ya en uso general para detectar la posible presencia de agentes extraños con largos periodos de incubación, como sería el agente que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La Reunión opinó que los Estados Miembros de la OMS deben ser informados del nuevo y grave problema de salud pública que representa este síndrome.

Al formular normas nacionales basadas en las Normas de la OMS para la Vacuna Antihepatitis B, las autoridades nacionales de inspección tendrán que determinar cuántos lotes de vacuna deben probarse en el hombre para garantizar la inactivación y fijar también el número de lotes de vacuna que se administrará a los voluntarios, quienes se mantendrán bajo una estricta observación, antes que pueda considerarse inocua la vacuna y se autorice su empleo general.

Las autoridades nacionales de salud son responsables de la salud de su pueblo y, por tanto, a ellas incumbe otorgar la autorización para cualquier estudio clínico en el hombre que se requiera para establecer la idoneidad de cada lote de vacuna. Esos estudios deben efectuarse de acuerdo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki.

5.4 Vacunas para el futuro

En vista del anterior análisis de las pruebas de inocuidad y de que las vacunas contra la hepatitis B continuarán preparándose con el plasma de portadores humanos durante los próximos años, es preciso estudiar la posibilidad de preparar vacunas a partir de otras fuentes para aumentar la seguridad y reducir el costo. Se señaló que es necesario fomentar las investigaciones para encontrar otras fuentes que permitan elaborar vacunas activas e inocuas. En varios

países se está trabajando en la elaboración de nuevas vacunas, incluidas las micelas de polipéptidos de la hepatitis B. Otro método consiste en usar un virus como vector del ADN que codifica el inmunógeno. Varios grupos de investigadores han reemplazado los genes tempranos o tardíos del SV40 por ADN que codifica otra proteína. Se ha hecho esto en relación con el AgHBs y se han obtenido resultados razonables. En forma semejante, la línea celular del hepatocarcinoma obtenida de portadores del VHB (descrita en la sección 3) produce AgHBs. Sin embargo, a causa de la asociación con tejido maligno, tal vez este método no sea aceptable. La clonación de genes del antígeno superficial de la hepatitis B en procariotes o en eucariotes ha dado como resultado la expresión del antígeno superficial. Este es un método prometedor siempre que se puedan obtener a un costo razonable la producción necesaria y la pureza del antígeno. Los oligopéptidos hidrofílicos, que representan un determinante antigénico del antígeno superficial de la hepatitis B, pueden sintetizarse químicamente en el laboratorio, pero su actividad es escasa y será necesario encontrar un portador y/o un coadyuvante si se desea que ese material sintético proporcione una base práctica para la producción de vacuna; éstas aún son posibilidades teóricas y es poco probable que se concreten antes de 5 ó 6 años. En la reunión también se analizó la posibilidad de usar una vacuna vírica existente, por ejemplo una cepa modificada del virus de la vaccinia, o un organismo comensal del intestino como vector del ADN que codifica para la hepatitis.

6. ESTADO ACTUAL DE LOS ESTUDIOS PARA PREVENIR LA TRANSMISION PERINATAL

Se han efectuado estudios en los que se administró inmunoglobulina contra la hepatitis B (IGHB) a recién nacidos y, sin excepción, se logró reducir la frecuencia de la transmisión del AgHBs que resulta de la infección perinatal. Tiene gran importancia la administración de IGHB inmediatamente después del nacimiento para asegurar la máxima eficacia. También se ha comprobado que la eficiencia aumenta cuando se administran varias dosis adicionales durante el primer año de vida. En varios estudios que incluían un gran número de sujetos, se logró una disminución de la proporción de portadores entre un 40% y un 60%. Si bien en muchos lactantes que recibieron IGHB se

Cuadro 1. Estudios de la respuesta inmunitaria a la vacuna VHB en recién nacidos^a

Lugar ^b	Origen de la vacuna VHB	Nº de niños	Anti-HBs + a los 6 meses	
			Nº	%
Burundi	Pasteur	66	62	94
China (provincia de Taiwan)	Merck	31	29	94
Senegal	Pasteur	115	108	94
Sudáfrica	Merck	73	67	92

^a Excluidos los hijos de portadoras de AgHBe, pero incluidos los de portadoras anti-e, y los niños que han adquirido pasivamente anti-HBs por su madre o porque se les ha administrado IGHB.

^b Están en marcha otros estudios con recién nacidos en varios países, incluidos China y los Estados Unidos de América, pero en el momento de prepararse el presente informe aún no se conocían los resultados.

desarrolló inmunidad, una proporción considerable de ellos eran vulnerables a la infección una vez que desaparecían los anticuerpos adquiridos en forma pasiva. Muchos de estos niños posteriormente contrajeron la infección como consecuencia de la exposición continua a sus madres portadoras, especialmente en el caso de las que tenían AgHBe.

Los estudios sobre inmunogenicidad (Cuadro 1) han demostrado que más del 90% de los recién nacidos han desarrollado anticuerpos al llegar a los 6 meses de edad en respuesta a 2 dosis de vacuna. Estos resultados son insólitos, ya que la respuesta de los recién nacidos a otras vacunas es por lo general más escasa que la de los lactantes y niños de más edad. Es preciso señalar que los anticuerpos adquiridos en forma pasiva no interfieren en la respuesta a la inmunización activa.

Actualmente se están realizando estudios en no menos de 9 países, con el fin de evaluar la inmunogenicidad y eficacia de la vacuna de VHB sola o en combinación con IGHB. Los datos obtenidos en la mayoría de estos estudios no han sido aún publicados, pero se espera contar con los resultados de ellos durante los próximos 2 años. Se han empleado básicamente 2 métodos: *a*) uso de la vacuna de VHB sola, y *b*) uso de IGHB sumada a la vacuna de VHB. La mayoría de los investigadores espera lograr una protección óptima con este último método y se están evaluando numerosas combinaciones de dosis y fechas de administración (Cuadro 2).

En un estudio de 231 lactantes realizado en el Japón, tras un periodo mínimo de observación de 12 meses se encontró una protección del 90% 99% contra el estado de portador. A los niños se les había administrado una inyección intravenosa o intramuscular de IGHB en el momento del nacimiento y después inyecciones intramusculares

Cuadro 2. Estudios en marcha sobre inmunización contra la transmisión perinatal de VHB a niños de madres e positivas

Lugar	Origen de la vacuna VHB	Se están comparando las pautas de inmunización ^a					Año en que se esperan los resultados
		Testigos	Sólo IGHB	Sólo vacuna	IGHB más vacuna	Nº aprox. de niños ^c	
Birmania	Merck	Sí	No	Sí	No	160	1984
China:							
Qidong	Pasteur	Sí	Sí	No	Sí ^b	100	1983
Provincia de Taiwan	Merck	Sí	H	Sí	Sí ^b	275	1983
Provincia de Taiwan	Pasteur	Sí	No	Sí	Sí ^b	150	1983
Estados Unidos de América	Merck	H	Sí	No	Sí ^b	124	1983
Hong Kong	Cruz Roja Holandesa	Sí	No	Sí	Sí	120	1984
Italia	Merck	?	No	No	Sí	13	1984
Japón	Kitasato	H	H	No	Sí	384	P
Japón	Kitasato	H	H	No	Sí	500	1983
Japón	Cruz Verde	H	H	No	Sí	350	1983
República Federal de Alemania	Merck	H	No	No	Sí	25	---
Tailandia	Merck	?	No	Sí	No	20	---
Suecia	Merck	?	No	No	Sí	2	1984

^a H = Testigos históricos, es decir, datos de testigos obtenidos en estudios anteriores, P = publicados; ? = no se informa si los datos sobre testigos se obtuvieron en estudios previos o se incluyeron testigos en el estudio; - = no se dispone de información.

^b Se evalúa más de una pauta de vacunación.

^c Número existente en enero de 1983.

repetidas de IGHB, más la inmunización activa con 3 dosis de vacuna. Estudios realizados en China (provincia de Taiwan) han demostrado la protección de más del 95% de los lactantes a quienes se administró tanto IGHB como vacuna, y de alrededor del 75% de aquellos que sólo recibieron la vacuna cuando tenían una semana de edad.

7. ESTRATEGIAS GLOBALES PARA PREVENIR LA HEPATITIS B Y EL CANCER DE HIGADO MEDIANTE LA INMUNIZACION

El único método práctico para combatir la hepatitis B en forma eficaz y generalizada es la inmunización activa. Las estrategias de vacunación deben tener en cuenta los patrones geográficos de la prevalencia de hepatitis B. La prevalencia se puede dividir convenientemente en tres categorías. En las regiones de escasa endemicidad, como América del Norte, Europa occidental y Australia, la prevalencia de AgHBs en portadores asintomáticos es de 0,2% a 0,5%, mientras que en regiones como Europa oriental, la región del Mediterráneo y Asia sudoccidental, la prevalencia varía entre 2% y 7%. En regiones de prevalencia elevada, como China, Asia sudoriental y Africa tropical, los índices de portadores de AgHBs pueden llegar al 15%. Los índices de infección por VHB, estimados según la presencia de anticuerpos contra el HBs en el suero, muestran una distribución geográfica similar: 4-6%, 20-5% y 70,95% respectivamente, en las tres categorías de prevalencia mencionadas. En países donde es poco frecuente la hepatitis B, rara vez se produce la infección antes de la edad adulta. A medida que aumenta la frecuencia general de la infección en la población, se intensifica la tendencia a que se produzca la infección a edad más temprana y, en las regiones donde es más alta la prevalencia, la infección se presenta principalmente durante la lactancia y los primeros años de la niñez. Dentro de cada país o región geográfica pueden existir diferencias considerables en cuanto a la prevalencia en distintos grupos étnicos y socioeconómicos.

En el Cuadro 3 se presentan las estrategias de vacunación.

En zonas de escasa endemicidad, probablemente sea preciso recurrir únicamente a la inmunización de determinados individuos y, a menos que se considere esencial identificar a las madres que tienen

Cuadro 3. Grupos de elección para la inmunización contra la hepatitis B

Países de baja endemicidad		Países de endemicidad intermedia y alta	
Antes de la exposición	Después de la exposición	Antes de la exposición	Después de la exposición
(Grupos de alto riesgo) Personal de salud Pacientes en diálisis Pacientes hospitalizados Adictos a drogas Varones homosexuales	Personas con exposición percutánea accidental Recién nacidos de madres AgHBs-positivas Contactos sexuales de casos agudos	Todos los recién nacidos	Recién nacidos de madres AgHBs-positivas

Cuadro 4. Uso de derivados de la sangre para la lucha contra la hepatitis B

Productos terapéuticos	Reactivos de diagnóstico	Productos de inmunización
Derivados de la sangre	AgHBs anti-HBs anti-HBc AgHBe anti-HBe	Inmunoglobulina contra hepatitis B Vacuna contra hepatitis B

AgHBs e inmunizar a sus hijos lactantes, será pequeña la necesidad de productos de inmunización.

El método para zonas de endemicidad elevada e intermedia podría ser similar, ya que la decisión de las autoridades nacionales de emprender una campaña de inmunización estará influida por las estrategias de atención de salud y el costo de los productos de inmunización, así como por las prevalencias de hepatitis, de portadores de AgHBs y de carcinoma hepatocelular. En estas zonas, la decisión de inmunizar antes o después de la exposición dependerá de los resultados de los estudios mencionados en la sección 6, que indicarán si la vacuna sola es eficaz para prevenir la infección y la condición de portadores en los lactantes. Otros factores que hay que tener en cuenta son el costo y los problemas prácticos que implica la vacunación en gran escala de todos los lactantes, en relación con la carga de trabajo que representa para los sistemas de salud la identificación de las madres que tienen AgHBs y la posterior inmunización de sus hijos. Todo esto exigiría contar con grandes cantidades de vacuna, servicios prenatales y de laboratorio en todo el país, una provisión suficiente de sustancias para detectar el VHB y, posible-

mente, también IGHB. Además, sería necesario un estudio de los programas nacionales de vacunación para determinar si se puede administrar la vacuna contra el VHB junto con otras vacunas, como la DPT y/o la antipoliomielítica. Si se va a administrar la vacuna tan pronto como sea posible después del nacimiento, es preciso considerar la inclusión de esa administración en la atención neonatal.

La producción de vacuna contra la hepatitis B a partir del plasma de donantes podría formar parte de una producción coordinada de derivados del plasma, todos ellos importantes para prevenir y combatir la hepatitis B (Cuadro 4). Con pocas excepciones, son similares los procesos de purificación empleados en la preparación de AgHBs y en la producción de reactivos para diagnóstico y de vacuna. Debe darse prioridad a la transferencia de tecnología de los países desarrollados para la producción de vacunas y reactivos.

8. PROPUESTAS ACERCA DE FUTUROS ESTUDIOS

Se destacó la necesidad de evaluar distintos métodos de inmunización. Se juzgó conveniente incluir dos grupos de sujetos en los estudios sobre el terreno: recién nacidos y adultos que corrieran el riesgo de convertirse en portadores de hepatitis B. Además, se estudió la programación de campañas en gran escala.

8.1 Estudios comparados sobre el terreno para evaluar la eficacia de la inmunización

Antes de iniciar la inmunización en gran escala con vacunas VHB, es preciso realizar estudios sobre el terreno que incluyan a varios cientos de sujetos. Estos estudios son necesarios para determinar la utilización óptima de la vacuna, incluyendo la periodicidad de las inyecciones y el valor de la IGHB. Puesto que diferencias relativamente pequeñas, 85% en contraste con 95%, en los índices de eficacia de dos programas de vacunación tendrán considerable importancia práctica para las campañas de inmunización en gran escala, es fundamental que se diseñen los estudios sobre el terreno de tal modo que se detecten esas diferencias. Por consiguiente, es esencial que:

a) Se escoja a los participantes de los estudios comparados sobre el terreno según un procedimiento aleatorio, para garantizar resul-

tados sin distorsiones. Cuando sea factible, se debe emplear una técnica de doble anonimato para la aleatorización.

b) Las muestras deben tener el tamaño adecuado para que sea elevada la probabilidad de detectar cualquier pequeña diferencia. Por ejemplo, para que sea grande la probabilidad (0,90) de detectar la diferencia entre índices de eficacia del 85% y del 95%, se requiere incluir a 175 sujetos en cada grupo de tratamiento en que se empleará una prueba bilateral ($P = 0,05$). En estudios con un menor número de sujetos, diferencias de esa magnitud podrían fácilmente pasar inadvertidas.

8.2 Inmunización neonatal

Se propone iniciar estudios sobre el terreno en poblaciones de uno o más países en desarrollo donde se sepa que son elevadas las prevalencias de infección por VHB, de portadores de VHB y de carcinoma hepatocelular. Puesto que los estudios epidemiológicos de este cáncer y de la infección por VHB revelan notables diferencias entre poblaciones que corren gran riesgo en Africa, Asia sudoriental y Asia oriental es necesario iniciar estudios por lo menos en dos de esas regiones. Se deben diseñar los estudios de tal modo que sea posible evaluar el efecto de la inmunización sobre el riesgo de la aparición de ese tipo de cáncer muchos años después. Otros factores que influyen en la elección del lugar para realizar los estudios son la disponibilidad de una infraestructura de servicios médicos y de antecedentes epidemiológicos, así como el compromiso del país huésped de proporcionar el apoyo adecuado para asegurar que se podrían lograr los objetivos principales del proyecto. También se consideró importante que el país huésped requiriera la colaboración de un pequeño grupo de expertos designados por la OMS.

Se podrían iniciar estudios con las vacunas ya preparadas, cuya inocuidad se ha comprobado y que han sido normalizadas de acuerdo con las Normas para la Vacuna Antihepatitis B (9). Se ha previsto que, a los dos o tres años de comenzar un estudio, se contará con vacunas producidas en el lugar o región que satisfarán las normas establecidas.

La inmunización de los lactantes tendría que iniciarse tan pronto como fuera posible después del nacimiento. Durante el estudio, deben efectuarse pruebas serológicas para llegar a las siguientes conclusiones:

a) Si se detectan sólo anticuerpos contra HBs dentro de los 7 primeros meses posteriores a la inmunización, se llegará a la conclusión de que se ha inducido inmunidad y se puede esperar que dure hasta 5 años.

b) Si se detectan anticuerpos tanto contra HBs como HBc en cualquier momento después de la vacunación, se deducirá que se ha producido con éxito la inmunización seguida por infección subclínica. La inmunidad probablemente subsistirá durante toda la vida.

c) La presencia de anti-HBc y AgHBs (con o sin AgHBe) indica que existe infección manifestada por VHB y, por tanto, ha fracasado la inmunización.

d) La presencia de anticuerpos contra HBc y la detección de AgHBs durante más de 6 meses, con o sin AgHBe, indicaría que no sólo ha fracasado la inmunización, sino que se ha llegado a la condición de portador.

La vigilancia de la inmunización efectuada de este modo permitiría, dentro de los 5 años posteriores a la iniciación del proyecto, determinar si se ha logrado la prevención de la infección y de la condición de portador, en qué grado se ha producido la infección subclínica y la duración de la inmunidad inducida por la vacuna.

Sobre la base de los estudios de viabilidad descritos previamente (véase la sección 6), se podría esperar que, siempre que existan las condiciones favorables anteriores, la inmunización podría causar una disminución de hasta el 95% de las infecciones adquiridas en forma natural. Al mismo tiempo, se reduciría en la misma medida la incidencia de la condición de portador.

Para que los estudios sobre el terreno tengan éxito en los países en desarrollo, se requerirá una considerable financiación externa. Las posibles fuentes de esa financiación incluyen fundaciones privadas, organismos internacionales, instituciones de lucha contra el cáncer y acuerdos bilaterales entre los Estados Miembros. El país contribuyente necesitará saber que el país beneficiario apoya por completo la propuesta de estudios sobre el terreno y proporcionará la colaboración nacional necesaria, al menos durante un periodo suficientemente prolongado para juzgar si el estudio ha tenido éxito.

8.3 Inmunización de los adultos

También se señala la posibilidad de efectuar ensayos de inmunización para prevenir el cáncer de hígado como objetivo a mediano plazo.

Hay pruebas de que la mayoría de los portadores de AgHBs adquieren esa condición como resultado de una infección temprana. Sin embargo, no se ha probado que la condición de portador causada por una menos frecuente infección tardía, quizá en la vida adulta, tenga menos probabilidades de llevar al carcinoma hepatocelular. Por consiguiente, si se pudiera identificar un grupo de varones adultos que tienen la edad óptima para que se presente este tipo de cáncer, pero que no presentan marcadores de VHB y están, sin embargo, expuestos a un riesgo elevado de contraer la infección, podrían constituir un grupo adecuado para un ensayo aleatorio con el fin de evaluar cuantitativamente la eficacia de la vacuna para prevenir esos tumores.

En cualquier grupo identificado con ese propósito, es importante determinar en qué proporción los adultos cuyas pruebas dan resultados negativos en cuanto a la hepatitis se convierten en portadores de antígenos. Esta determinación debe formar parte de los estudios de viabilidad iniciales. Sólo cuando esa proporción sea suficientemente elevada, tendrá valor estadístico un ensayo de inmunización de magnitud razonable.

8.4 Estudios en gran escala para evaluar la eficacia de la inmunización en la prevención del carcinoma hepatocelular

Antes de llevar a cabo campañas de inmunización en masa, es conveniente efectuar uno o más estudios en gran escala, cada uno de los cuales incluirá probablemente decenas de miles de individuos.

También convendría realizar estudios similares en distintas regiones del mundo, porque la eficacia a largo plazo de la inmunización tal vez varíe de acuerdo con factores que afectan la transmisión del VHB. Estos estudios también serán útiles para ponderar los problemas logísticos relacionados con la ejecución y evaluación de campañas de inmunización en masa en distintas partes del mundo.

8.5 Programación de las campañas de inmunización

La Reunión consideró que había buenas razones para suponer que la vacunación de los niños contra la hepatitis B al nacer, o poco después, les confería una protección prolongada contra el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Sin embargo, se reconoció que no sería

conveniente considerar la inmunización en una escala más amplia sin, al mismo tiempo, organizar estudios con el propósito de determinar si la vacuna producía una disminución en la incidencia de la condición de portador y del cáncer posterior. Si bien el principal beneficio para la salud que se espera de los programas en gran escala de inmunización de lactantes podría ser la disminución de la mortalidad por enfermedad hepática crónica y carcinoma hepatocelular, es poco probable que se logre ese resultado hasta dentro de unos años. Por consiguiente, es preciso incorporar al diseño del estudio etapas intermedias, como los índices de portadores después de los 5 y los 10 años. El mejor método para asegurar la evaluación del efecto protector de la inmunización consistiría en emplear estudios aleatorios con testigos.

De esta manera, sería posible garantizar que los grupos que se compararan, vacunados y no vacunados, estarían en la misma situación con respecto a todos los posibles factores de riesgo relacionados con esa forma de cáncer, excepto por la inmunización. Un estudio aleatorio de este tipo presentaría problemas éticos si se contara con la cantidad suficiente de vacuna para tratar a todos los recién nacidos. Sin embargo, en la actualidad y probablemente durante varios años más no sucederá esto, ya que la vacuna es costosa y existe una provisión limitada.

8.6 Aleatorización

En los ensayos de inmunización en gran escala, a menudo no será factible la aleatorización de individuos y sería mejor emplear dicho procedimiento en relación con comunidades, aldeas u hospitales, siempre que exista un número razonable (no menos de 10) de «comunidades» en el programa. Por ejemplo, supongamos que se está planeando un programa de inmunización de lactantes en una región que incluya 12 comunidades pero, en el primer año del programa, se cuenta con una cantidad de vacuna suficiente sólo para 6 de ellas. En este caso, se pueden seleccionar al azar 6 de las 12 comunidades para que reciban la vacuna en el primer año y los recién nacidos de las otras 6 pueden servir como testigos durante ese periodo.

En el transcurso del estudio, tal vez la vacuna se vuelva más económica y se disponga de mayor cantidad de ella. En estas circunstancias, consideraciones éticas pueden imponer la vacunación de todos los lactantes. Esto no pondría necesariamente en peligro la

interpretación del estudio pues, en el momento de las campañas de inmunización general, muchas personas que se habían convertido en portadores cuando eran lactantes o niños pequeños continuarán expuestos a un gran riesgo de carcinoma hepatocelular y, por tanto, podrán servir como testigos.

En zonas donde no se administra la vacuna según un procedimiento aleatorio, se recomienda llevar un registro cuidadoso de todos los inmunizados para poder efectuar finalmente una evaluación de la eficacia de la vacuna para prevenir esos tumores.

8.7 Identificación y seguimiento de casos

Tiene vital importancia para la interpretación acertada de los resultados identificar en forma correcta a los individuos como originalmente integrantes de un grupo inmunizado o de uno no inmunizado. Los problemas logísticos que esto implica pueden ser considerables, en particular en algunos países en desarrollo. En algunas sociedades, el niño no recibe un nombre hasta que llega a una determinada edad o, en ese momento, se le cambia de nombre. Con frecuencia es incierta la fecha de nacimiento y puede ser necesario registrar otros datos, como los nombres de los hermanos y el orden de sus nacimientos, para asegurar la identificación posterior. Para que sea posible evaluar adecuadamente el estudio, es importante poder identificar a los integrantes del grupo no inmunizado, distinguiéndolos de los que no participaron; por cierto, es importante identificar sólo a los sujetos a quienes se administró la vacuna.

Aun cuando al nacer se identifique satisfactoriamente a los participantes del estudio, tal vez sea necesario efectuar con intervalos regulares un censo de la población estudiada y establecer un método de vigilancia continua para detectar cualquier posible efecto secundario de la vacuna y otros hechos pertinentes en relación con enfermedades; posiblemente también sea preciso volver a inmunizar a sujetos cuya aparente inmunidad ha desaparecido.

En algunos lugares es frecuente la migración y esto puede reducir la población estudiada en un momento importante. Probablemente no se pueda seguir observando a los sujetos una vez que abandonan la zona y, por consiguiente, es necesario tener en cuenta la posibilidad de la migración cuando se planifique y evalúe el estudio.

8.8 Investigaciones asociadas

Un estudio a largo plazo de los efectos de la vacuna contra la hepatitis B puede tener una logística compleja y un costo cuantioso. No obstante, si se inicia un estudio de ese tipo, proporcionará excelentes oportunidades para una amplia variedad de investigaciones asociadas que permitan conocer la evolución natural de la infección por VHB y la enfermedad hepática crónica asociada con ella. Parece que no es posible explicar la distribución del carcinoma hepatocelular en todo el mundo únicamente en función de la prevalencia de la infección por VHB, y que tal vez existen factores coadyuvantes que desempeñen un papel importante en la etiología de estos tumores. La exposición a la aflatoxina es muy posiblemente uno de esos factores y esto podría investigarse longitudinalmente durante el transcurso de un ensayo sobre los efectos de la vacunación.

9. RESUMEN Y CONCLUSIONES

Las pruebas de una asociación entre la condición de portador del virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular (cáncer de las células hepáticas) son ahora suficientes y justifican el empleo de una vacuna contra esa infección como medio para prevenir esta forma de cáncer. Se cuenta con vacunas eficaces contra la hepatitis B que han sido ensayadas en estudios de viabilidad y ahora es posible usarlas en ensayos sobre el terreno para evaluar su eficacia contra el riesgo de contraer carcinoma hepatocelular a largo plazo.

En la actualidad sólo se dispone de cantidades limitadas de vacuna obtenida del plasma humano infectado por el virus de la hepatitis B; por consiguiente, se analizaron las posibilidades de elaborar otros tipos de vacuna, además de efectuar la necesaria revisión de las normas vigentes en relación con la producción de la vacuna actual y de otras vacunas futuras para combatir esa infección. Como los estudios para estimar la prevención de los tumores requerirían la observación de los sujetos durante algunos años, se tuvo también en cuenta la programación de estudios sobre el terreno con objetivos a corto y a mediano plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. BEASLEY, R. P. ET AL. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, **2**: 1129-1133 (1981).
2. SAKUMA, K. ET AL. Prognosis of hepatitis B virus surface antigen carriers in relation to routine live function test: a prospective study. *Gastroenterology*, **83**: 114-117 (1982).
3. *Evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*. Lyon, Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, 1976 (IARC Monograph Series, Vol. 10).
4. *Micotoxinas*. Washington, DC. Organización Panamericana de la Salud, 1983 (Criterios de salud ambiental 11) (en prensa).
5. SIZARET, P. ET AL. Detection of aflatoxin and related metabolites by radioimmunoassay. *Journal of the National Cancer Institute*, **69**: 1375-1381 (1982).
6. MACKAY, I. Y OKUDA, K. ED. *UICC Workshop on Hepatocellular Carcinoma*. (UICC Technical Report Series, N° 74) (en prensa).
7. DEINHARDT, F. Y GUST, I. D. Viral hepatitis. *Bulletin of the World Health Organization-Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, **60** (5) 661-691 (1982).
8. SUMMERS, J. Y MASON, W. S. Properties of the hepatitis B liver viruses related to taxonomic classification. *Hepatology*, **2**: 61S-66S (1982).
9. COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN PATRONES BIOLÓGICOS. 31º informe, Anexo 4 (Normas para la Vacuna Antihepatitis B). En: OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 658, 1981, págs. 142-170.
10. *Acquired immunodeficiency syndrome* (editorial). *Lancet*, **1**: 162-164 (1983).

.....

.....