

Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿quién las padece y quién puede protegerse?

Miquel Bruguera y Xavier Forn

Servicio de Hepatología. Instituto de Enfermedades Digestivas. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. España.

La epidemiología de las hepatitis virales ha cambiado notablemente en los últimos 25 años con relación a la aplicación de medidas de carácter sanitario orientadas a interrumpir la cadena de transmisión de la infección y a la introducción de las vacunas de la hepatitis A y de la hepatitis B¹. Como consecuencia de estos hechos se ha apreciado en los países desarrollados, donde existen sistemas de notificación de las enfermedades transmisibles, una disminución progresiva de la incidencia de hepatitis aguda A, B y C en la población general²⁻⁶.

Igualmente han variado los grupos más expuestos a contraer una hepatitis viral, los denominados grupos de riesgo, como consecuencia de la aplicación de medidas sanitarias y de la inmunización activa contra los virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB).

La hepatitis A, que tradicionalmente había sido una infección propia de la infancia, como lo es todavía en los países poco desarrollados, ha experimentado en los países industrializados durante las últimas décadas una disminución de la incidencia y de la prevalencia debido a las mejoras sanitarias y de las condiciones de vida⁷. Se ha producido una variación epidemiológica notable que ha determinado una reducción del riesgo de hepatitis A en la infancia, que por lo general se manifiesta como una enfermedad asintomática y benigna, y un aumento del número de adultos jóvenes susceptibles al no haber desarrollado anticuerpos en la infancia, que están expuestos a contraer la infección, que en esta edad tiene mucha mayor expresividad clínica^{8,9}. Así, mientras que en los años 1970 más del 80% de las personas que alcanzaban los 30 años en España tenían ya anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) como testimonio de una infección anterior¹⁰, en el año 1995 la prevalencia de anti-VHA en la población general entre 25 y 34 años era del 57%¹¹. En la actualidad el 30% de los casos de hepatitis A notificados al Servicio de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Salud Pública del Departamento de Sanidad de Cataluña incide en el grupo entre 20 y 30 años de edad¹¹. Los adultos jóvenes se infectan preferentemente en viajes a países de mayor endemicidad¹² o por consumir moluscos crudos importados, procedentes de aguas marinas contaminadas con VHA procedente de las aguas residuales de las poblaciones costeras¹³ o por convivencia con niños atendidos en guarderías¹⁴. En el estudio publicado en este número de Junquera et al¹⁵, la

prevalencia de anti-VHA en los menores de 20 años en la ciudad de Madrid es del 5,5% y entre los 20 y los 35 años, del 25%¹⁵.

La utilización de la vacuna de la hepatitis A ha ejercido seguramente un impacto mucho menor en la disminución de la incidencia y en las variaciones de la epidemiología de este tipo de hepatitis, que las medidas de carácter sanitario, ya que en los primeros años que siguieron a su introducción en España en 1992 se recomendó sólo en situaciones de preexposición y únicamente para las personas que pertenecían a grupos de riesgo¹⁶, como viajeros internacionales, homosexuales masculinos, drogadictos que utilizan la vía intravenosa, personal de guarderías y de centros de acogida y tropas expedicionarias. Esta política vacunal no podría haber ejercido un gran impacto sobre la incidencia de la hepatitis A, en la que más de la mitad de los casos no corresponden a ninguno de estos grupos de riesgo¹⁷, y no serían protegidos si sólo se vacunaran los grupos de riesgo. La vacunación selectiva de estos grupos de riesgo continúa estando justificada, pero debe considerarse complementaria a la vacunación universal, que es la única medida eficaz para evitar los brotes de hepatitis A y su consiguiente morbilidad y mortalidad¹⁸. De este modo, se conseguiría proteger no solamente a la población infantil, sino también a los adultos que contraen la hepatitis A a partir de niños pequeños que se infectan en las guarderías infantiles¹⁴.

La vacuna de la hepatitis A estaría también justificada para los manipuladores de alimentos, que por lo general son personas jóvenes y, por tanto, susceptibles de contraer la infección, para evitar la contaminación con VHA de los alimentos que preparan en el caso de contraer una hepatitis A¹⁹. También se ha recomendado la vacunación de los pacientes con hepatitis crónica B o C, en función de la observación de que la sobreinfección por VHA de los pacientes con hepatitis crónica B o C comportaba una elevada mortalidad²⁰.

La epidemiología de la hepatitis B también ha experimentado cambios en los últimos años²¹⁻²³. A su estudio ha contribuido la determinación de los genotipos del VHB, cuya distribución está sufriendo algunas modificaciones, como la aparición de genotipos poco prevalentes o inexistentes²³. El VHB se transmite fundamentalmente por vía parenteral, por vía sexual y por transmisión vertical. Su incidencia ha disminuido en las últimas dos décadas debido al descenso de la frecuencia con que se dan las tres vías de transmisión. La transmisión del VHB por transfusiones sanguíneas prácticamente ha sido eliminada con el cribado de los donantes de sangre mediante el examen del antígeno de superficie de la hepatitis B (HB_sAg)²⁴. Los grupos de población más expuestos a contraer en la actualidad una hepatitis B por vía parenteral siguen siendo

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología.
Instituto de Enfermedades Digestivas. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: BRUGUERA@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 2-7-2004; aceptado el 5-7-2004.

los que consumen drogas por vía intravenosa²⁵, los profesionales sanitarios que sufren pinchazos o cortes con agujas y bisturís contaminados con sangre de pacientes²⁶ y los pacientes en hemodiálisis²⁷. La drogadicción intravenosa constituye una forma de transmisión del VHB extendida por todo el mundo, pero es proporcionalmente más importante como factor de riesgo de hepatitis B en los países desarrollados, donde la endemicidad de esta infección es baja. En los drogadictos la prevalencia de HB_sAg se ha reducido sólo modestamente en los países occidentales merced a la disminución del consumo de drogas intravenosas y a los programas de intercambio de jeringuillas. Podría seguramente conseguirse reducir más la incidencia de hepatitis B entre los drogadictos si se consiguieran en ellos mayores tasas de vacunación. Una forma de acceder a ellos sería la aplicación de campañas de vacunación en las cárceles, cuya factibilidad ha sido demostrada²⁸.

En los otros dos grupos de riesgo, profesionales sanitarios y hemodializados, la reducción de la incidencia de hepatitis B ha sido muy notable debido a la vacunación sistemática de la hepatitis B^{29,30}. El personal sanitario no sólo está expuesto a infectarse de sus pacientes, sino a su vez puede constituir la fuente de infección para sus pacientes³¹. El riesgo de transmisión del VHB de un cirujano infectado a sus pacientes es pequeño, y prácticamente sólo ocurre en intervenciones quirúrgicas en las que los dedos del cirujano quedan fuera de la visión, como sucede en la cirugía ginecológica y abdominal. El riesgo es mayor si la infección se debe al VHB salvaje, es decir, cuando hay positividad de antígeno e de la hepatitis B (HBeAg)^{32,33}, pero también puede ocurrir con la variante anti-HBe positivo³⁴.

En los países menos desarrollados la hepatitis B puede transmitirse de paciente a paciente en los centros sanitarios por el empleo de procedimientos invasivos en los que no se aplican todas las precauciones para evitar la transmisión de infecciones o por el empleo de material ya usado e insuficientemente esterilizado^{35,36}.

Los dentistas se han visto implicados en el pasado con un elevado número de casos de transmisión del VHB³⁷⁻³⁹, pero la vacunación sistemática y la adopción de medidas preventivas ha minimizado este riesgo⁴⁰.

La transmisión del VHB de personas con una hepatitis aguda o crónica B que ignoran que están infectadas, a su compañero sexual es la forma más común de transmisión de la infección en los adultos⁴¹. Las personas sexualmente promiscuas, tanto homosexuales masculinos como heterosexuales, están particularmente expuestas a contraer una hepatitis B si no utilizan métodos de barrera o no son vacunados de la hepatitis B. Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión son el número de parejas sexuales, los años de actividad sexual, la historia de enfermedades de transmisión sexual y el coito anal receptivo. Este grupo de población es de difícil acceso para ofrecerle la vacuna de la hepatitis B antes de que hayan tenido contacto con el virus, por lo que se han propuesto programas de búsqueda activa de candidatos a recibir la vacuna en saunas y otros centros de encuentro de homosexuales masculinos⁴² o en lugares donde se ejerce la prostitución⁴³, así como vacunar en los centros de enfermedades de transmisión sexual a los pacientes susceptibles que acudan a visitarse⁴⁴.

Los recién nacidos de mujeres con una infección por VHB están expuestos a infectarse en el momento del parto. Este riesgo es superior al 90% cuando la madre está en período de replicación viral alta. Los recién nacidos infectados suelen convertirse en portadores crónicos del virus, pero algunos infectados por la variante *precore* defectiva del VHB (casos anti-HBe positivo) pueden desarrollar una hepatitis fulminante⁴⁵. El examen sistemático del HB_sAg de las gestantes y la aplicación el primer día de vida de medidas de inmunización pasivo-activa en los recién nacidos de mujeres infectadas, es decir, la administración de gammaglobulina rica en anti-HB_s y de la primera dosis de vacuna de la hepatitis B, evitaría la transmisión del VHB de la madre al hijo. El examen sistemático del HB_sAg en las gestantes en el tercer trimestre del embarazo es obligatorio en Cataluña, pero no se ha estudiado cuál es el grado de su cumplimiento, aunque parece que es elevado. En Francia, sin embargo, se estima que no supera el 30%⁴⁶.

La transmisión del VHB por el trasplante de médula ósea de órganos sólidos distintos del hígado se ha eliminado mediante el examen del HB_sAg en los donantes y la no utilización de los órganos o tejidos de donantes infectados por VHB. La utilización de hígados de donantes HB_sAg negativo no evita la infección por el VHB en el receptor si el donante es anti-HBc positivo, por lo que en la actualidad los hígados de donantes anti-HBc positivo sólo se emplean en receptores HB_sAg positivo. Para evitar perder muchos hígados para el trasplante se ha propuesto utilizar los hígados de los donantes con anti-HBc positivo aislado, sin riesgo aparente de reinfección del injerto, administrando al receptor inmediatamente después del injerto gammaglobulina antihepatitis B y lamivudina hasta saber el resultado de la determinación del ADN del VHB del donante. Si esta es negativa, se puede interrumpir este tratamiento⁴⁷.

Los niños adoptados que proceden de zonas de elevada endemicidad para la hepatitis B, como los antiguos países soviéticos y China, constituyen una posible fuente de infección para sus padres y demás familiares, que deberían vacunarse durante el proceso de adopción⁴⁸.

La vacunación universal frente a la hepatitis B, introducida en algunos países entre los que se cuenta España, a principios de la década de 1990^{49,50}, es con toda seguridad el factor más destacado en la reducción de la incidencia de hepatitis B, sobre todo en el grupo de población más joven. En Taiwan, con la vacunación universal de los recién nacidos iniciada en 1984, se ha conseguido una reducción del número de portadores crónicos de HB_sAg⁵¹, de la tasa de hepatitis fulminante por VHB en niños de más de un año de edad^{52,53} y de la tasa de carcinoma hepatocelular infantil, que ha pasado de 0,7 casos a 0,36 casos por 100.000 habitantes a los 10 años de iniciarse el programa de vacunación universal⁵⁴. En otras regiones se recomendó la vacunación en los preadolescentes con objeto de demorar lo menos posible el impacto de la vacunación sobre la incidencia de la enfermedad⁵⁵. En una encuesta seroepidemiológica reciente efectuada en Cataluña se ha comprobado la eficacia de la vacuna al comprobar una disminución muy acentuada de la incidencia de hepatitis B, calculada a partir de los casos notificados, en el grupo de edad entre 11 y 25 años que es el que corresponde a las cohortes vacunadas, ya que en Cataluña la vacunación universal se inició en 1991 en los niños de 11 años⁵⁶.

La vacunación universal de niños y adolescentes debería asociarse con la vacunación de los adultos expuestos a contraer una hepatitis B por vía sexual, como las personas con promiscuidad sexual y los interesados en el turismo sexual.

La incidencia de la hepatitis C también se ha reducido en los países más avanzados desde 1992⁵⁷, en relación con la virtual eliminación de la hepatitis postransfusional conseguida primero con el cribado de anti-VHC en los donantes de sangre, al que se ha añadido recientemente la determinación de ARN del VHC en *pools* de donaciones⁵⁸. La introducción de procedimientos de inactivación viral en la producción de hemoderivados ha contribuido a la eliminación de la hepatitis C transmitida por sangre. Estas medidas pueden justificar una disminución de la incidencia global de hepatitis C en un 15%, que era la proporción de las hepatitis crónicas por VHC atribuidas a transfusiones antes de 1990.

La reducción de la drogadicción intravenosa y los programas de intercambio de jeringuillas pueden haber contribuido a reducir en una magnitud no cuantificada las hepatitis agudas C, aunque en Estados Unidos y en la mayoría de países europeos se considera que el consumo de drogas ilegales es todavía la primera causa de hepatitis C⁵⁹.

Los casos residuales de hepatitis C no relacionados con el uso de droga pueden ser mayoritariamente de origen nosocomial. En nuestra experiencia la mayoría de pacientes con una hepatitis aguda C vistos actualmente refieren el antecedente de haber estado hospitalizados o de haber sido sometidos a una exploración o un tratamiento médico de carácter invasivo en las semanas precedentes a la aparición de la hepatitis. Diversos estudios demuestran de manera fehaciente la transmisión del VHC en hospitales⁶⁰, no únicamente en las unidades de hemodiálisis donde se ha demostrado que la difusión de la hepatitis C es común, con prevalencias de anti-VHC que oscilan entre el 10 y el 33%⁶¹⁻⁶³, y que no está relacionada con las transfusiones sanguíneas^{64,65}, sino con el incumplimiento de las precauciones estándar de prevención de las infecciones⁶⁶. La hepatitis C en las unidades de hemodiálisis ha disminuido en estos últimos años debido al mejor cumplimiento de las medidas higiénicas, pero continúa siendo un motivo de preocupación.

Los pacientes suelen infectarse en los hospitales por contaminación cruzada a partir de otros pacientes infectados. Se ha establecido la responsabilidad de las endoscopias digestivas en las que se ha efectuado una toma de biopsias, por insuficiente desinfección del canal de biopsia⁶⁷, y de los viales multidosis⁶⁸⁻⁷⁰ en la aparición de pequeños brotes de hepatitis C en pacientes atendidos en hospitales, pero es posible que pueda transmitirse el VHC con cualquier instrumento inadecuadamente esterilizado y con la violación de las precauciones estándar, por ejemplo, no cambiarse los guantes después de atender un paciente y pasar a atender a otro⁶⁵.

Los cirujanos infectados por VHC pueden ocasionalmente transmitir la infección a sus pacientes. Se han descrito en total de casos de pacientes que verosíblemente se infectaron a partir del cirujano que les operó⁷¹⁻⁷⁵. No obstante, el riesgo estimado de infección por este mecanismo es muy escaso⁷⁶.

Se desconoce la importancia relativa de la transmisión nosocomial en la epidemiología de la hepatitis C, pero el 75% de los casos de hepatitis aguda C notificados al Ser-

vicio de Vigilancia Epidemiológica del Departamento de Sanitat de la Generalitat de Cataluña de 2000 a 2003 referían como único antecedente en las semanas anteriores a la aparición de los síntomas de hepatitis un acto médico, 12% eran drogadictos y el 3% habían sido tatuados (A. Domínguez, observaciones no publicadas).

Tatuajes y *piercings* constituyen factores de riesgo para contraer una hepatitis C. En diversos estudios de casos y controles, este antecedente fue reconocido con una frecuencia significativamente más elevada en los pacientes con hepatitis crónica C que en los controles.

La vía sexual es muy poco eficiente para la transmisión del VHC, al menos en parejas estables⁷⁷. El riesgo es relativamente más elevado entre las personas sexualmente promiscuas y se ha relacionado con la existencia de lesiones en la mucosa genital, generalmente causada por otras infecciones.

El riesgo de transmisión perinatal del VHC es muy escaso (inferior al 5%), aunque es mayor en hijos de madres coinfectadas con el VIH. Todavía no está demostrado que una cesárea electiva, es decir, antes del rompimiento de aguas, reduzca el riesgo de transmisión de la hepatitis C al bebé⁷⁸.

La prevención de la infección por VHC sólo puede efectuarse con medidas de carácter sanitario, ya que no disponemos de vacunas. Debe insistirse en la lucha contra la drogadicción y contra el hábito de compartir material de inyección. Deben arbitrarse medidas para garantizar la seguridad de los salones de tatuaje y *piercing*, entre las que se incluyen las visitas de inspección sanitaria y la aplicación de multas o de cierre del salón en el caso de incumplimiento de las medidas de seguridad exigidas. Finalmente deben extremarse las medidas de vigilancia del cumplimiento de las precauciones universales en los centros sanitarios, sobre todo abandonar la utilización de viales multidosis y asegurar el cambio de guantes después de atender cada paciente que necesite curas, cambio de vías o cualquier otra maniobra que pueda comportar el contacto con sangre del paciente.

Bibliografía

1. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;356:196-204.
2. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el período 1989-96. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)* 1999;42:406-8.
3. Mele A, Stroffolini T, Palumbo F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E, et al. Incidence and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 1997;26:743-7.
4. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras L. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13(Supl 1):50-61.
5. Mast EE, Mahoney FJ, Alter MJ, Margoulis HS. Progress toward elimination of hepatitis B virus transmission in the United States. *Vaccine* 1998;16:S48-S51.
6. Alter MJ, Kruszon D, Naiman OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1883 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
7. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;351:1643-9.
8. Berthelot P. Hépatite virale A: une épidémiologie mouvante qui va faire changer nos concepts. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:669-70.
9. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jiménez de Anta MT, et al. Cambio en el patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Med Clin (Barc)* 1992;99:87-9.
10. Vargas V, Hernández-Sánchez JM, Viladoms J, Esteban R, Pedreira JD, Guardia J, et al. Prevalencia de los anticuerpos frente al antígeno de la hepatitis A (anti-VHA) en la población general. *Med Clin (Barc)* 1979;73:274-6.

11. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Domínguez A, Vidal J, Navas E, et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000;1:48-57.
12. Ciccozzi M, Tosti ME, Gallo G, Ragni P, Zotti C, Lopalco P, et al. Risk of hepatitis A infection following travel. *J Viral Hep* 2002;9:460.
13. Romalde JL, Torrado I, Ribao C, Barja JR. Global market shellfish imports as a source of reemerging food-borne hepatitis A virus infection in Spain. *Int Microbiol* 2001;4:223-6.
14. Pañella H, Bayas JM, Maldonado R, Cayla JA, Vilella A, Sala C, et al. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería infantil. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:319-23.
15. Junquera S, Mateos M, Lasa E, Chacón de Antonio J, Baquero F. Estudio seroepidemiológico de Hepatitis A en la Comunidad de Madrid durante el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:448-51.
16. Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengochea M, Jara P, Pedreira JD, et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la AEEH. *Med Clin (Barc)* 1998;111:341-6.
17. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA, Judson FN, Mottram K, et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States- Implications for vaccination strategies. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.
18. Craig AS, Schaffner W. Clinical practice. Prevention of hepatitis A with the hepatitis A vaccine. *N Engl J Med* 2004;350:476-81.
19. Rosenthal P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in children, adolescents, and adults. *Hepatology* 2003;37:44-51.
20. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
21. Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Change in the epidemiology of hepatitis B infection in Catalonia, 1989-1996. *Vaccine* 2000; 18:2345-50.
22. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996;334:1685-90.
23. Echevarria JM, León P. Hepatitis B virus genotype identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:452-4.
24. Álvarez M, Oyonarte S, Rodríguez PM, Hernández JM. Estimated risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain. *Transfusion* 2002;42: 994-8.
25. Bruguera M. Hepatitis en drogadicción. *Med Clin (Barc)* 1984;82:21-4.
26. Hadler SC, Doto IL, Maynard JE, Smith J, Clark B, Mosley J, et al. Occupational risk of hepatitis B infection in hospital workers. *Infection Control* 1985;6:24-31.
27. Hutin YJ, Goldstein ST, Varma JK, O'Dair JB, Mast EE, Shapiro CN, et al. An outbreak of hospital-acquired hepatitis B virus infection among patients receiving chronic hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:731-5.
28. Bayas JM, Bruguera M, Martín V, Vidal J, Rodés J, Salleras L. Hepatitis B vaccination in prisons. The Catalan experience. *Vaccine* 1993;11:1441-4.
29. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H, Coleman P, Alter MJ. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in United States. *Arch Intern Med* 1997;157:2601-5.
30. Miller ER, Alter MJ, Tokars JI. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:356-60.
31. Heptonstall J. Outbreak of hepatitis B infection associated with infected surgical staff. *Comm Dis Rep* 1991;1:r81-5.
32. Prentice MB, Flower AJE, Morgan GM, Nicholson KG, Rana B, Firmin RK, et al. Infection with hepatitis B virus after open heart surgery. *BJM* 1992; 304:761-4.
33. Harpaz R, Von Seidlin L, Averhoff FM, Tormey MP, Sinha SD, Kotsopoulou K, et al. Transmission of hepatitis B virus to multiple patients from a surgeon without evidence of inadequate infection control. *N Engl J Med* 1996; 334:549-54.
34. The incident investigation team and others. Transmission of hepatitis B to patients from four infected surgeons without hepatitis B e antigen. *N Engl J Med* 1997;336:178-84.
35. Drescher J, Wagner D, Haverich A, Flik J, Stachan-Kunstyr R, Verhagen W, et al. Nosocomial hepatitis B virus infection in cardiac transplant recipients transmitted during transvenous endomyocardial biopsy. *J Hosp Infect* 1994; 26:81-92.
36. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F, Klotz P, Ginier P, Roberto RR, et al. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with spring-loaded fingerstick device. *N Engl J Med* 1992;326:721-5.
37. Rimland D, Parkin WE, Miller GB, Schrack WD. Hepatitis B outbreak traced to an oral surgeon. *N Engl J Med* 1977;296:953-8.
38. Hadler SC, Sorley DL, Acree KH, Websler HM, Schable LA, Francis DP, et al. An outbreak of hepatitis B in dental practice. *Ann Intern Med* 1981;95: 133-8.
39. Levin ML, Maddrey WC, Wands JR, Mendeloff AI. Hepatitis B transmission by dentists. *JAMA* 1974;228:1139-40.
40. Centers for Diseases Control and Prevention. Updated USPHS guidelines for managing occupational exposures to HBV, HVC, and HIV and considerations for dentistry. *J Am Dent Assoc* 2002;133:1627-9.
41. Alter MJ, Margolis HS. The emergence of hepatitis B as a sexually transmitted disease. *Med Clin North Am* 1990;74:1529-41.
42. Diamond C, Thiede H, Perdue T, Secura GM, Valleroy L, Mackellar D, et al. Viral hepatitis among young men who have sex with men: prevalence, risk behaviours, and vaccination. *Sex Transm Dis* 2003;30:425-32.
43. Traen A, Claessens M, Van Rentrghem L, Leroux-Roels G, Van Damme P. Hepatitis B vaccination for sex workers: do outreach programmes perform better? *Sex Transm Infect* 2003;79:157-9.
44. Sansom S, Rudy E, Strine T, Douglas W. Hepatitis A and B vaccination in a sexually transmitted diseases clinic for men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2003;30:685-8.
45. Hong-Yuang H, Mei-Hwei C, Chin-Yun I. Precore mutant of hepatitis B virus in childhood viral hepatitis B: an infrequent association. *J Infect Dis* 1995;171:776-81.
46. Degos F. Vaccination contre le VHB: les experts de l'INSERM et de l'ANAES prennent position. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:50-3.
47. Fábregas E, García Suárez C, Guerra A, Orive A, Casafont F, Crespo J, et al. Liver transplantation with allografts from hepatitis B core antibody-positive donors: a new approach. *Liver Transpl* 2003;9:916-20.
48. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Hepatitis vírica en población inmigrada y en niños adoptados. Un problema de magnitud desconocida en España. *Med Clin (Barc)* 2001;117:595-6.
49. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, et al. Prevalence of hepatitis B serologic markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992;8:640-4.
50. Kane M. Status of hepatitis B immunisation programmes in 1998. *Vaccine* 1998;16:S104-S8.
51. Lin HH, Wang LY, Hu CT, Huang SC, Huang LC, Lin SS, et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* 2003;69:471-4.
52. Kao JH, Hsu HM, Sau WY, Chang MH, Chen DS. Universal hepatitis B vaccination and the decreased mortality from fulminant hepatitis in infants in Taiwan. *J Pediatr* 2001;139:349-52.
53. Chen HL, Chang CJ, Kong MI, Huang FC, Lee HC, Liu CC, et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
54. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood hepatoma study group. *N Engl J Med* 1997;336:1855-9.
55. Da Villa G. Rationales for the infant and adolescent vaccination programmes in Italy. *Vaccine*, 2000;18:S31-S4.
56. Salleras L, Bruguera M, Taberner JL, Domínguez A, Batalla J, Buti M, et al. Efectividad del programa masivo de vacunación antihepatitis B de los preadolescentes en las escuelas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2003;121(Supl 1): 79-82.
57. Ray Kim W. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):30-4.
58. Stramer SL, Caglioti S, Strong DM. NAT of the United States and Canadian blood supply. *Transfusion* 2000;40:1165-8.
59. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1): 93-8.
60. Martínez Bauer E, Forns X, García-Retortillo M, Martín M, Feiu A, Navasa M, et al. A prospective study of nosocomial transmission of hepatitis C virus in the Liver unit of a tertiary care center. *J Hepatol* 2003;38(Supl 2):32.
61. Lamballerie X, Olmer M, Bouchonareb D, Zandotti C, De Miccio P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus a haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996;49:296-302.
62. McLaughlin KT, Cameron SQ, Good T, McCrudden E, Fergusson JC, Davidson F, et al. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:304-9.
63. Kokubo S, Horii T, Yonekawa O, Ozawa N, Mukaide M. A phylogenetic-tree analysis elucidating nosocomial transmission of hepatitis C virus in a haemodialysis unit. *J Viral Hep* 2002;9:450-4.
64. Forns X, Fernández-Llana P, Pons M, Costa J, Ampurdanés S, López Labrador FX, et al. Incidence and risk factors of hepatitis C virus infection in a hemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:736-40.
65. Okuda K, Hayashi H, Kitayashi S, Irie Y. Mode of hepatitis C virus transmission not associated with blood transfusion among chronic haemodialysis patients. *J Hepatol* 1995;23:28-31.
66. Alfuray O, Sabeal A, Al Ahdal MN, Almehari K, Kessie G, Hamid M. Hand contamination with hepatitis C virus in staff after looking hepatitis C positive hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000;20:103-6.

67. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin V, Robin E, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997;337:237-40.
68. Bruguera M, Saiz JC, Franco S, Giménez-Barcons M, Sánchez Tapias JM, Fabregas S, et al. Outbreak of nosocomial hepatitis C virus infection resolved by genetic analysis of HCV RNA. *J Clin Microbiol* 2002;40:4363-6.
69. Tallis GF, Ryan GM, Lambert SB, Bowden DS, McCaw R, Birch CJ, et al. Evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus through contaminated intravenous anaesthetic ampoules. *J Viral Hep* 2003;10:234-40.
70. Krause G, Trepka MJ, Whisenhunt RS, Katz D, Nainan O, Wiersma Hopkins RS. Nosocomial transmission of hepatitis C virus associated with use of multidose saline vials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:122-7.
71. Esteban JI, Gómez J, Martell M, Cabot B, Quer J, Camps J, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996;334:555-60.
72. Brown P. Surgeon infects patient with hepatitis C. *Brit Med J* 1999;319:1219.
73. Duckworth GH, Heptonstall J, Aktken C. Transmission of hepatitis from a surgeon to a patient. *Commun Dis Public Health* 1999;2:188-92.
74. Ross RS, Viazov S, Thormahlen M, Bartz L, Tamn J, Rautenberg P, et al. Risk of hepatitis C virus transmission from an infected gynaecologist to patients: results of a 7-year look-back investigation. *Arch Intern Med* 2002;162:805-10.
75. Cody SH, Nainan OV, Garfein RS, Meyers H, Bell BP, Shapiro CN, et al. Hepatitis C virus transmission from an anaesthesiologist to a patient. *Arch Intern Med* 2000;343:1851-4.
76. Ross RS, Viazov S, Roggendorf M. Risk of hepatitis C transmission from infected medical staff to patients. Model-based calculations for surgical settings. *Arch Intern Med* 2000;160:2313-6.
77. Vandrelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: Results of a 10 year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol*, 2004 [en prensa].
78. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healey M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventive peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-7.