

# Vacunas de la Hepatitis A y B

**Coordinadores:** Dra. Linda Muñoz,\* Dr. Alberto Juárez\*\*

\*Unidad de Hígado y Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José E González" UANL. Monterrey, NL. \*\*Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Departamento de Gastroenterología-Clinica de Hígado. IMSS. México, D.F.

**Coautores:** Dra. Nelia Hernández,\* Dra. Ruby Chirino,\*\* Dr. Eduardo Fassio,\*\*\* Dr. Hugo Cheinquer\*\*\*\*

\*Clínica de Gastroenterología del Hospital de Clínicas de Montevideo, Uruguay. \*\*Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Departamento de Gastroenterología-Clinica de Hígado. IMSS. México, D.F. \*\*\*Hospital Nacional Prof. A. Posadas. Buenos Aires, Argentina. \*\*\*\*Associate Professor of Gastroenterology and Hepatology at Universidade Federal do Rio Grande do Sul and Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Former Hepatology Fellow at University of Miami School of Medicine, FL, USA.

## HEPATITIS A

### Introducción

La hepatitis A y hepatitis B se encuentran dentro de las causas más frecuentes de afección hepática prevenibles por vacunación. La hepatitis A está causada por la infección del virus de la hepatitis A, el cual pertenece a la familia de los picornavirus.

La transmisión característica de esta enfermedad es por vía fecal-oral, ya sea por contacto persona-persona o ingesta de alimentos o agua contaminada.<sup>1</sup>

Existen cuatro genotipos de VHA (virus de la hepatitis A) y un solo serotipo, por lo que la inmunidad natural o adquirida es suficiente para evitar la infección.

La hepatitis A tiene una distribución global y se estima que a nivel mundial afecta a 1.4 millones de personas al año. La forma endémica varía entre países con una distribución de prevalencia e incidencia distinta en diferentes regiones. Se puede hablar de zonas endémicas clasificadas en: alta, moderada, baja y de muy baja endemia.<sup>2</sup>

Las regiones de alta endemia se caracterizan por que la mayoría de los individuos adquieren la infección durante la infancia temprana, cursando asintomáticos y adquiriendo inmunidad. Las regiones de moderada endemia tienen una incidencia elevada y la infección sucede en la infancia tardía y adolescencia, y pueden ocurrir brotes epidémicos por transmisión de persona-persona o consumo de alimentos o agua contaminada. Las áreas de baja endemia tienen una incidencia baja y la infección suele ocurrir en adultos jóvenes. Se presentan brotes epidémicos en grupos de alto riesgo o brotes pequeños. Por último, las áreas de endemia muy baja en donde los individuos afectados son adultos y adultos mayores, la transmisión se debe a viajeros y rara vez existen brotes.

Latinoamérica, hasta hace unos años, pertenecía, junto con África, India y el sudeste asiático, a una región de alta endemia, sin embargo, en las últimas décadas esto ha cambiado y ahora se considera una región de endemia moderada, excepto las regiones de Centroamérica que pertenecen aún a las zonas de alta endemia.

La seroprevalencia de anticuerpos de VHA en México, según el grupo de edad, se describe a continuación: 1 a 5 años, 40%; 6 a 10 años, 69%; 11 a 15 años, 88%; 16 a 20 años, 93%; 21 a 30 años, 97%; 31 a 40 años, 100%. El estrato socioeconómico modifica lo anterior, ya que los individuos que pertenecen a un estrato socioeconómico medio y alto presentan una seroprevalencia significativamente menor.<sup>3</sup>

El comportamiento clínico de la enfermedad varía y la infección sintomática depende de la edad del paciente. Únicamente 30% de los niños infectados menores de seis años presentan síntomas, mientras que 70% de los adultos los padecen. En aquellos pacientes sintomáticos se presenta un cuadro autolimitado con náusea, síntomas gripales, vómito, dolor en hipocondrio derecho e ictericia. Entre 11 y 22% de los pacientes requiere hospitalización, aproximadamente 7% en niños menores a 15 años y 27% de adultos de 45 años o mayores.

La presentación grave de la enfermedad no es frecuente, sólo 10% cursan con colestasis, 4 a 20% con hepatitis recurrente y en 0.35% de hepatitis fulminante.<sup>4</sup>

Las estrategias de vacunación deben ser el resultado de una compleja ecuación que considera a la prevalencia, la cronicidad, severidad y mortalidad de la enfermedad, inmunidad sin olvidar los factores económicos.

En Latinoamérica la prevalencia tiene una relación inversa al desarrollo socioeconómico, por lo que en nuestros países existe un mosaico de regiones con alta, moderada y hasta baja endemia en un mismo país. Aunque existe evidencia de que la infección por el VHA es cada

vez menos frecuente debido a la mejoría de la higiene y sanidad, se requiere una evaluación periódica que registre los cambios de patrones de exposición.<sup>5</sup>

### VACUNAS DISPONIBLES EN EL MERCADO LATINOAMERICANO

EL virus de la hepatitis A tiene un solo serotipo por lo que la meta es la inmunidad.

Existen dos tipos de inmunización: la inmunización pasiva con inmunoglobulina (Ig) y la vacunación activa con virus de la hepatitis A inactivado.

La inmunoglobulina consiste de un anticuerpo IgG-HVA específico que se procesa con una fracción de etanol. Es de administración intramuscular en dosis única y provee protección por un periodo de cinco meses. Es el tratamiento de elección para la profilaxis postexposición con un índice de protección de alrededor de 85%.

Existen varios tipos de vacunas contra la hepatitis A:

- Havrix (GlaxoSmithKline.UK) consta de viriones VHA con formaldehído y adsorbidas en gel con sales de aluminio como adyuvante
- Vaqta (Merck, NJ, USA) es también una vacuna inactivada con formaldehído, pero con 2-fenoxetanol como preservativo.
- Instituto Suizo de Sueroterapia y Vacunación Berna contiene 500 unidades de RIA del antígeno del virus HA cepa RG-SB.
- Instituto Pasteur Merieux es una vacuna de virus inactivada. Cada dosis contiene 160 unidades de antígeno.
- Merck Sharp & Dhome es una vacuna de virus inactivada y purificada, cada dosis de 1 mL contiene 50U de las cepas CR326F. Cada dosis de 0.5 mL contiene 25U de la cepa CR 326f.

La aplicación de la vacuna es intramuscular y confiere protección posterior a un mes de la aplicación.

### CANDIDATOS A RECIBIR VACUNACIÓN DE LA HEPATITIS A

Dentro de las estrategias de prevención se describen la vacunación universal y vacunación selectiva.

La vacunación universal se ha recomendado en áreas de epidemia moderada y alta en la población general. Por otro lado, en áreas de baja epidemia se realiza vacunación selectiva a grupos con mayor riesgo de expo-

sición al VHA. Se consideran grupos de riesgo los siguientes:

- Niños de dos años o mayores de edad que vivan en estados, países o comunidades con una incidencia elevada, es decir, una incidencia de más de 20 casos por 100,000 habitantes.
- Viajeros que van a países con epidemia moderada o alta.
- Hombres que tienen relaciones sexuales con hombres.
- Individuos con riesgo asociado a su ocupación como trabajadores de guarderías infantiles, trabajadores de la salud.
- Individuos que utilizan drogas intravenosas y no intravenosas.
- Pacientes con coagulopatías.
- Pacientes con enfermedad hepática crónica.
- Pacientes con hepatitis crónica B.

### Inmunogenicidad y eficacia protectora

- Neonatos e infantes.
- Niños y adolescentes.
- Adultos.

En individuos que no han tenido contacto con el virus, la inmunización puede ser pasiva o activa. La inmunidad pasiva puede dividirse en natural, cuando se produce la transferencia de anticuerpos desde la madre al feto y artificial cuando se administran anticuerpos obtenidos de sueros expuestos al antígeno. La inmunidad activa contra la hepatitis A se logra mediante la administración de partículas virales inactivadas que determinan la formación de anticuerpos séricos neutralizantes y protectores.<sup>6</sup> La vacuna contra la hepatitis A se considera altamente inmunogénica.

Tanto en niños como en adultos, la inmunogenicidad al mes de la primera dosis es mayor a 95% y se incrementa al 100% luego de la administración de la segunda.<sup>7-9</sup> La segunda dosis incrementa el título de anticuerpos y probablemente extiende la duración de la protección.<sup>7</sup> La administración concomitante con la inmunoglobulina, resulta en una menor concentración de anticuerpos comparada con aquellos que reciben sólo la vacuna. Esta leve inhibición de la producción de anticuerpos, inducida por la administración concomitante de inmunoglobulina no afecta el desarrollo de títulos protectores y no tiene relevancia clínica, por lo que no contraindica la administración concomitante de ambas

inmunizaciones.<sup>10</sup> En recién nacidos de madres seropositivas, la inmunogenicidad de la vacunación puede verse disminuida por la adquisición pasiva de anticuerpos por vía trasplacentaria.<sup>6</sup>

La eficacia contra el desarrollo de una hepatitis aguda sintomática es casi total. En un estudio doble ciego, controlado y randomizado utilizando Havrix® en 40,000 niños tailandeses (1-16 años), la eficacia contra la hepatitis clínica fue de 94%. En aquellos casos en que se produjo a pesar de la vacunación, los síntomas, su duración y las alteraciones del laboratorio fueron significativamente menores.<sup>7</sup> Resultados comparables se obtuvieron con el uso de Vaqta® en 1,000 niños, en un estudio de similares características metodológicas, donde la eficacia protectora alcanzó 100%.<sup>9</sup>

Usando modelos matemáticos, se estima que la duración de la protección (luego de recibir las dos dosis), podría persistir por más de 20 años.<sup>11</sup>

La vacuna es inmunogénica en niños mayores de 12 meses<sup>12</sup> y se encuentra aprobada para utilizar a partir de esa edad.<sup>13</sup>

Por tratarse de un virus inactivado, el riesgo de su uso en las embarazadas se considera bajo, sin embargo, no se ha determinado su seguridad y, por lo tanto, no se recomienda. En caso de considerar necesaria la profilaxis durante la gestación, se puede recurrir con total seguridad al uso de la globulina hiperinmune.<sup>14</sup>

### **Respuesta inmune en pacientes con enfermedades concomitantes**

**Infección por VIH.** A pesar de una alta heterogeneidad de los estudios, Shire y cols.,<sup>15</sup> concluyen en un reciente metaanálisis, que la tasa de respuesta a la vacuna anti VHA en pacientes con VIH es menor y la mitad de los pacientes podría no responder. Esta tasa de respuesta podría estar en relación con la tasa de CD4 al momento de la vacunación. La seroconversión se observó en 68% de 133 adultos infectados con recuento de CD4 superior o igual a 200/mm<sup>3</sup> y se limitó a 9% en quienes este valor fue menor.<sup>16</sup> La respuesta es de 100% cuando la tasa de CD4 es superior o igual a 300 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>17</sup>

**Hemofilia.** Luego de la administración subcutánea de la vacuna en los pacientes con hemofilia, la respuesta inmunológica es igual que en los pacientes no hemofílicos con la salvedad de aquéllos que asocian la infección por VIH.<sup>18</sup>

**Cirrosis.** La seroconversión luego de la vacunación estándar contra el VHA es diferente según se

trate de un paciente con cirrosis Child A o un paciente con cirrosis descompensada. En el primero se logran valores comparables a los pacientes no cirróticos mientras que en el segundo caso se ha demostrado un respuesta significativamente menor. Arguedas y cols.<sup>19</sup> demuestran que al mes de la segunda dosis se alcanza la seroconversión en 98% de los pacientes compensados vs. 67% de aquéllos con enfermedad descompensada.

**Hemodiálisis.** La inmunogenicidad de la vacuna de la hepatitis A en los pacientes hemodializados es comparable a lo analizado para la población sin insuficiencia renal. Luego de un esquema de 0, 1 y 6 meses, la respuesta inmunológica es de 100% de aquellos pacientes que la reciben intramuscular y 91% de los casos inmunizados por vía subcutánea (medida a las dos semanas luego de la segunda dosis).<sup>20</sup>

**Trasplantados.** Los regímenes inmunosupresores a los que se ven sometidos los receptores de trasplantes de órganos sólidos, colocan a este grupo de pacientes en una categoría de alto riesgo de infecciones y la respuesta a la vacunación luego del trasplante es menor que la observada en los individuos inmunocompetentes.

Cuarenta y dos trasplantados hepáticos adultos con más de un año de recibido el órgano, fueron prospectivamente estudiados. Luego de descartarse el antecedente de vacunación contra la hepatitis A y la presencia de anticuerpos por exposición previa, todos recibieron dos dosis de vacuna separada por seis meses. Al mes de la segunda dosis, 26% (seis de 23) tenían Ig G anti VHA detectables. La vacuna fue segura y bien tolerada. No se reportaron eventos adversos serios ni cambios en los valores de ALT.<sup>21</sup> Además, los títulos declinan más rápidamente (sobre todo en los receptores renales) y es probable que la eficacia de la protección, luego de dos años de la administración de la vacuna, se vea afectada.<sup>22</sup>

La disminución en la duración de los títulos de anticuerpos también fue evaluada por Arslan y cols.,<sup>23</sup> quienes demuestran una pérdida de títulos protectores (adquiridos por exposición previo al trasplante) de 18 y 29% luego de uno y dos años del trasplante hepático, respectivamente.

### **Consideraciones fármaco-económicas**

La relación costo-efectividad o análisis fármaco-económico es una técnica utilizada para evaluar el valor de las intervenciones en salud. Es un campo relativamente nuevo, pero cada vez con una mayor estandariza-

ción de la metodología que permite comparaciones entre los estudios, análisis interpretables y resultados transparentes. Se han publicado múltiples estudios que analizan esta relación en cuanto a la vacunación contra la hepatitis A.<sup>24-28</sup> En la mayoría de ellos se compara el costo neto de la vacuna con los años de vida generados ajustados por calidad (QALY) y en todos se concluye que en áreas con alta incidencia de la infección, la vacunación presenta la mejor relación costo-eficacia. En el estudio de Rajan y cols.<sup>24</sup> se comparan cuatro estrategias: vacunación, vacunación según estatus serológico, inmunización pasiva e inmunización pasiva según estatus serológico. El análisis demuestra que la vacunación es la mejor opción cuando la prevalencia de la inmunidad es de 45% o menos, mientras que la realización del screening antes de la vacunación disminuye los costos en poblaciones donde se supera esta cifra. Con la mejoría del estándar de vida, la prevalencia de los anticuerpos naturales entre la población adulta comienza a descender y ésta se torna susceptible de padecer la infección. El planteo de vacunar este grupo etario es una medida que podría tener implicancias epidemiológicas adversas y se ha demostrado la ausencia de una relación costo-eficacia favorable. Esta intervención podría ser beneficiosa si el costo de la vacuna desciende sensiblemente o la tasa de casos fatales supera 17%.<sup>28</sup>

En el caso de los pacientes con hepatitis crónica por VHC, la vacunación contra el VHA está recomendada dado el mayor riesgo de falla hepática y muerte como consecuencia de dicha infección.<sup>29</sup> Los estudios que analizan la relación costo-eficacia de la vacunación contra el virus de la hepatitis A en los pacientes con hepatitis crónica C coinciden en concluir que la vacunación universal en este subgrupo de pacientes no es una terapia costo-efectiva.<sup>30-32</sup> La estrategia con mejor relación costo-eficacia sería la vacunación selectiva, sobre todo en poblaciones con alta incidencia y seroprevalencia.

### **Seguridad, tolerabilidad y esquemas de vacunación:**

- a) Neonatos e infantes.
- b) Niños y adolescentes.
- c) Adultos.
- d) Grupos especiales (insuficiencia renal crónica, pacientes hematológicos, oncológicos bajo quimioterapia, en programas de hemodiálisis, etc.)
- e) Esquema postexposición al virus A.
- f) Vacunas A y B combinadas.
- g) Vacunación combinada con otras vacunas.

### **Seguridad y tolerabilidad**

La vacuna de la hepatitis A se considera muy segura, altamente y rápidamente inmunogénica y provee protección duradera en las personas que reciben las dosis recomendadas.

Aunque se requieren mediciones a más largo plazo de la eficacia de esta vacuna, los modelos matemáticos sugieren que los niveles protectores de anticuerpos persistirán durante 24 a 47 años después de recibir la 2a. dosis administrada después de seis a 12 meses de la dosis inicial.<sup>34,35</sup>

**Reacciones locales.** De 50,000 personas estudiadas a las que se les administró Havrix no hubo efectos serios atribuibles a la vacuna. En los adultos los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de la inyección (56%), cefalea (14%) y fatiga (7%). En niños los efectos adversos más reportados fueron dolor en el sitio de la inyección (15%), problemas en la alimentación (8%), cefalea (4%) e induración en el sitio de la inyección (4%). Con Vaqta tampoco se reportaron efectos adversos serios y los efectos adversos reportados fueron dolor (51%), enrojecimiento (17%) en adultos y dolor (19%) y enrojecimiento (9%) en niños.

**Efectos adversos serios.** Se han reportado algunos efectos adversos sin tomar en cuenta la causalidad como síndrome de Guillan-Barré, mielitis transversa, plexopatía braquial, anafilaxia, encefalopatía y eritema multiforme, la mayoría de los pacientes fueron adultos y un tercio de ellos se había aplicado otras vacunas de manera concurrente. Para los efectos adversos de los que se conoce su incidencia la frecuencia en los pacientes vacunados no fue diferente a la población no vacunada. Para 1999, más de 65 millones de aplicaciones administradas alrededor del mundo. Se consideró como una incidencia de efectos serios en adultos de 1.4/100,000 aplicaciones y en niños de 0.6/100,000 aplicaciones. Los investigadores que revisaron los datos obtenidos de múltiples fuentes no identificaron efectos adversos serios que pudieran ser atribuidos a la vacuna.<sup>36</sup> La única contraindicación a la vacuna es una historia previa de alergia a la vacuna o sensibilidad a alguno de sus componentes. Aunque la vacuna no ha sido estudiada en mujeres embarazadas es probable que ésta sea segura durante el embarazo. La vacuna se encuentra dentro de la categoría C (estudios en animales y humanos no han sido conducidos). Las embarazadas con riesgo de hepatitis A pueden ser vacunadas si hay una indicación clara para ello.

En conclusión, la vacuna de la hepatitis A es segura con tasas de efectos adversos serios bajas y equivalentes en la población en general.

En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), los títulos de anticuerpos son menores que en aquéllos sin VIH, la seroconversión fue de 88% comparada con 100% en aquellos individuos sin VIH la incidencia de efectos adversos (cefalea, fiebre) es mayor que en los pacientes con placebo o los pacientes VIH negativos. Sin embargo, la tasa de efectos adversos es igual a la población sin VIH.<sup>36</sup>

### Esquemas de vacunación

La vacuna debe de ser administrada por la vía intramuscular en el deltoides. La longitud de la aguja debe de ser individualizada dependiendo de la edad y del tamaño del paciente. La dosis recomendada se presenta en el *cuadro 1*.

### Grupos especiales

En pacientes con hepatopatía crónica el riesgo de padecer hepatitis A en sujetos susceptibles no está aumentado, sin embargo, el riesgo de hepatitis fulminante sí lo está. En personas con enfermedad hepática crónica compensada la seroconversión es similar a los adultos sanos; sin embargo, la eficacia es menor en aquéllos con enfermedad hepática descompensada (65%). La seroconversión general en hepatopatía crónica es de 93%, en pacientes inmunocomprometidos es de 88% y en receptores de trasplantes de 26%, en adultos mayores también parece estar disminuida a 65%.<sup>34,37</sup> La eficacia es similar en pacientes en hemodiálisis. No se requieren usar dosis extra en grupos especiales; sin embargo, la dosis debe ser doble en cada aplicación. En pacientes

con VIH/SIDA se sugiere que la vacuna se aplique cuando haya habido reconstitución inmune después del tratamiento con HAART (tratamiento antiretroviral altamente eficaz) medido con una cuenta de CD4 por arriba de 200 células/uL. Se recomienda medir los niveles de anticuerpos protectores en estos grupos.<sup>37</sup> En países de América Latina se sugiere la determinación del anticuerpo vs. hepatitis A IgG (anti-VHA IgG), los pacientes con este anticuerpo positivo no requieren vacunación.

### Esquema en pacientes con postexposición

En personas susceptibles que estuvieron expuestos recientemente y que no se les había aplicado la vacuna previamente deben recibir una dosis única de 0.02 mL/kg de gammaglobulina im., tan pronto sea posible pero no más de dos semanas después de la exposición. Las personas que recibieron una dosis de vacuna por lo menos con un mes previo de anticipación no requieren inmunoglobulina. La vacuna se puede aplicar al mismo tiempo que la gammaglobulina en un sitio de inyección diferente, cuando la protección es urgente. La vacuna sola no está indicada como profilaxis postexposición. Para controlar brotes agudos sí tiene utilidad el uso de la vacunación, así como el uso combinado de la gammaglobulina y vacuna; sin embargo, de esta forma, los títulos de anticuerpos son menores.<sup>37</sup>

La determinación de anti-VHA IgG, sobre todo en poblaciones de alta endemicidad, es costo efectiva, ya que es más barato hacer la determinación del anti-VHA IgG que la aplicación de la vacuna. De manera que esta estrategia, en poblaciones de alta endemicidad con el fin de vacunar sólo a los individuos que no han sido expuestos al virus A, es aplicable a países de América Latina.

## CUADRO 1

### DOSIS RECOMENDADA PARA LA VACUNACIÓN CON HEPATITIS A EN PERSONAS SANAS SUSCEPTIBLES

Agente y edad	Dosis	Volumen	Esquema
HAVRIX			
2-18 años	720 uds. ELISA	0.5 mL	2 dosis, 6-12 meses después
>18 años	1440 uds. ELISA	1.0 mL	2 dosis, 6-12 meses después
VAQTA			
2-18 años	25 uds.	0.5 mL	2 dosis, 6-12 meses después
>18 años	50 uds.	1.0 mL	2 dosis, 6-12 meses después
TWINRIX (vacuna combinada A y B)			
> 17 años	720 uds. ELISA	1.0 mL	3 dosis, 0, 1, 6 meses.

### Vacunación combinada con otras vacunas

Hasta el momento no hay reportes que indiquen que la vacuna de la hepatitis A al administrarse simultáneamente con otras vacunas altere la inmunogenicidad o aumente los efectos adversos.

La vacuna Twinrix se administra cuando se requiere protección combinada para hepatitis A y B. Esta vacuna es segura y efectiva. Se ha sugerido que esta vacuna es altamente inmunogénica en niños de 1 a 15 años. La FDA aprobó esta vacuna para uso en personas mayores de 17 años.

### REFERENCIAS

- Rosenthal P. Cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in children, adolescents and adult. *Hepatology* 2003; 37: 44-51.
- Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3(3): 249-67.
- Uribe M, Vargas F. Problemas clínicos en hepatología. 1a. Ed. 2005, p. 25-9.
- Deneke M, Argueda M. Hepatitis A and considerations regarding the cost-effectiveness of vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2(5): 661-7.
- Arankalle VA, Chadha MS. *J Viral Hepatitis* 2003; 10: 157-8.
- Lemon S, Thomas D. Drug therapy: vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336(3): 196-204.
- Innis B, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17): 1328-34.
- Jablkowski M, Kuydowicz J, Strzelczyk J, Bialkowska J. Prevalence of markers of hepatotropic viruses A, B, C and the efficacy of vaccination against hepatitis A and hepatitis B among medical students. *Med Sci Monit* 2002; 8(11): CR762-6.
- Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992; 327: 453-7.
- Walter E, Hornik R, Poland G, et al. Concurrent administration of inactivated hepatitis A vaccine with immune globuline in healthy adults. *Vaccine* 1999; 17(11): 1468-73.
- Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: follow-up and estimates of long term persistence. *J Med Virol* 2001; 63(1): 1-7.
- Martin A, Lemon S. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. *Hepatology* 2006; 43: S164-S172.
- FDA Approval of Havrix® (Hepatitis A Vaccine, Inactivated) for persons aged 1-18 years. *MMWR* 2005 54(48); 1235-6
- Sur D, Wallis D. Vaccination in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003; 68: E299-309.
- Shire N, Welge J, Sherman K. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *Vaccine* 2006; 24(3): 272-9.
- Kemper C, Haubric R, Frank I, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2003; 187: 1327-31.
- Wallace M, Brandt C, Earhart K, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV infected subjects. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1207-13.
- Tilzey A, Palmer S, Harrington C, O'Doherty M. Hepatitis A vaccine responses in HIV-positive persons with hemophilia. *Vaccine* 1996; 14(11): 1039-41.
- Arguedas M, Johnson A, Eloubeidi M, Fallon M. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensate cirrhotic patients. *Hepatology* 2001; 34(1): 28-31.
- Fleischmann E, Kruppenbacher J, Bock H, Weber M. Active immunization against hepatitis A in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1825-8.
- Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001; 72(2): 272-6.
- Günther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzle, U.

## HEPATITIS B

### Introducción

La hepatitis B es una enfermedad de distribución mundial y un serio problema de salud pública. Es producida por el virus de la hepatitis B, un pequeño virus DNA de 42 nm, esférico, con una envoltura que contiene el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) y una nucleocápside que contiene el antígeno core (AgcHB), y es clasificado dentro de la familia de los hepadnavirus.<sup>1,2</sup> Sus principales vías de transmisión son la percutánea, sexual y vertical (madre a hijo). Sin embargo, los patrones de transmisión y frecuencia de la misma, varían en las diferentes áreas geográficas.<sup>1,2,4</sup> Su prevalencia se ha clasificado de acuerdo con la presencia de marcadores serológicos del VHB y del antígeno de superficie en zonas de baja, intermedia y alta. Se considera alta cuando se documenta una prevalencia de marcadores de VHB 70-95% y positividad del AgsHB de 8-20%, intermedia de 20-55% y 2-7%, respectivamente y baja de 4.6% y < 2% respectivamente.<sup>1,5,6</sup>

En la actualidad se estima que más de dos billones de personas se encuentran infectadas por el virus de la hepatitis B. Aproximadamente 20 millones de nuevos casos se reportan anualmente, 300 a 400 millones de individuos son portadores crónicos del virus, quien causa de 1-2 millones de muertes por año en el mundo. De manera que el impacto en salud pública es realmente importante. No obstante, a pesar de que ninguna medida terapéutica disponible en la actualidad ha mostrado ser 100% eficaz en el tratamiento de la infección crónica, las medidas preventivas tienen un valor invaluable, ya que las vacunas disponibles proporcionan altos índices de inmunidad, de modo que los esfuerzos deben ser encaminados a la concientización de la población mundial a la vacunación, con el fin de en un futuro poder lograr el control y/o erradicación de la infección, además de evitar las complicaciones de la misma, como la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular.<sup>1</sup>

Existen dos tipos de vacunas para el virus de la hepatitis B, las derivadas del plasma y las obtenidas por ingeniería genética (*Cuadro 1*). La vacuna activa contra el virus de la hepatitis B fue desarrollada en 1971 a través de sueros humanos que contenían AgsHB inactivo por medio de calor a 98 °C durante un minuto, sin embargo, éstas fueron sustituidas por las obtenidas a base de ingeniería genética, ya que ofrecen mayor seguridad y una alta eficacia inmune.<sup>1,2,7</sup>

## CANDIDATOS A RECIBIR VACUNACIÓN CONTRA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó la vacunación universal contra el virus de la hepatitis B.<sup>1,6</sup> No obstante, no se ha obtenido un significativo progreso en esta normatividad en diferentes países del mundo como consecuencia de diferentes problemáticas socioeconómicas y culturales de cada uno de ellos, pero sí el objetivo de la vacunación universal es la erradicación de la infección, es claro que todos los niños y adolescentes del mundo deben ser vacunados, dado que en etapas tempranas de la vida la evolución a la cronicidad de la infección es más frecuente y disminuye en forma progresiva con la edad. Considerando la evidencia que a mayor edad menor porcentaje de evolución crónica, se determina la necesidad específica de vacunación sólo en grupos de alto riesgo, quienes deben ser vacunados en el momento de ser identificados con el fin de poder llevar a cabo la erradicación del virus a un plazo más corto. Los grupos considerados de alto riesgo por los diferentes consensos de expertos son:<sup>1,3,4</sup>

- Heterosexuales activos, adolescentes o adultos que han tenido más de una pareja sexual en los últimos seis meses.
- Hombres que tienen relaciones con hombres o bisexuales.
- Adictos a drogas intravenosas.
- Personas con riesgo ocupacional (trabajadores de la salud).
- Pacientes y personal de instituciones mentales.
- Pacientes con daño renal en terapia sustitutiva o sin ella.
- Convivencia con personas AgsHB positivo.
- Contacto sexual con personas AgsHB positivo.
- Pacientes con trastornos hematológicos que requieren sangre y sus derivados con frecuencia.
- Viajeros a áreas de prevalencia intermedia o alta.

**CUADRO 1**  
TIPOS DE VACUNAS

---

#### Derivadas del plasma

- HEVAC B (Pasteur vaccines)
- HEPTAVAX (MERCK, SHARP & DOHME)

#### Obtenidas por ingeniería genética

- GENHEVAC B (Pasteur vaccines)
  - ENGERIX (SKF)
  - RECOMBIVAX HB (MERCK, SHARP & DOHME)
-

- Personas recluidas en cárceles.
- Pacientes con enfermedades hepáticas graves.

### Inmunogenicidad y eficacia protectora en:

- a) Neonatos e infantes.
- b) Niños y adolescentes.
- c) Adultos.

Los ensayos randomizados y controlados que han analizado la inmunogenicidad de vacunas para hepatitis B han generalmente comparado a dos productos que contienen diferentes dosis del antígeno (HBsAg): Engerix-B® (EB) (las dosis recomendadas son de 10 µg en Pediatría y 20 µg en adultos) y Recombivax-HB® (RHB) (dosis recomendadas de 5 µg en infantes, niños y adolescentes, 10 µg en adultos).<sup>9-13</sup> Ambas son obtenidas a través de la tecnología recombinante y los esquemas de administración recomendados son similares: tres dosis en total, las dos primeras separadas por un mes y la tercera a los seis meses de la primera; la aplicación debe ser por vía intramuscular profunda: en neonatos e infantes, en el muslo; en niños, adolescentes y adultos, en el deltoides. En adultos, la inyección en el músculo deltoides es más eficaz que en el glúteo.<sup>14</sup>

La inmunogenicidad ha sido investigada por medio de la búsqueda de anticuerpos contra el HBsAg (anti-HBs) en el suero de los vacunados. La seroprotección ha sido definida como la aparición de un título de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL en el estudio efectuado 1-2 meses después de la 3a. dosis de vacuna. En neonatos e infantes, niños y adolescentes, la respuesta a la vacunación con ambas vacunas ha sido excelente, con porcentajes de seroprotección que son de aproximadamente 95%.<sup>9-10</sup> En un metaanálisis reciente, que analizó resultados sobre más de 30,000 vacunados, se observó una leve diferencia en la respuesta de los infantes en relación con la vacuna utilizada, con 95.8 y 88.5% de seroprotección en aquéllos que recibieron EB y RHB, respectivamente.<sup>15</sup> En cambio, en niños y adolescentes, las respuestas fueron muy similares, con 98.6 y 98.9% de seroprotección obtenida con EB y RHB, respectivamente.<sup>15</sup> Dos estudios comparativos individuales efectuados en adolescentes han mostrado una tasa de seroprotección que osciló de 98 a 100%,<sup>16,17</sup> aunque los títulos alcanzados de anti-HBs (*geometric mean titer*) (GMT) han sido significativamente mayores con EB que con RHB.

En países que tienen una elevada prevalencia de portadores crónicos del HBV, la introducción de la vacunación universal en masa en neonatos e infantes ya ha pro-

ducido resultados a mediano plazo que son muy significativos. En Taiwán, que fue el primer país en introducir la vacunación masiva en 1.984, la prevalencia de Ags-HB en niños menores de 15 años ha descendido de 9.8% en 1984 a 0.7% en 1.999.<sup>18</sup> Más importantemente, se ha demostrado una disminución en la incidencia de carcinoma hepatocelular en la niñez.<sup>19</sup>

En los individuos vacunados, los niveles de anti-HBs decaen en forma significativa luego del primer año y más lentamente después. Luego de una década de la serie inicial de una vacunación efectiva, aproximadamente la mitad de los vacunados muestra niveles de anti-HBs por debajo de 10 mUI/mL o no detectables.<sup>20</sup> Esto no implica que se haya perdido la eficacia protectora. La vacunación efectiva induce memoria inmunológica para el AgsHB, a partir de linfocitos B de memoria, que rápidamente proliferan y se diferencian ante un nuevo estímulo antigénico, produciendo una respuesta anamnéstica que se caracteriza por un aumento precoz y significativo del título de anti-HBs, aun en aquellos individuos en que ya no se detectaba.<sup>11,20,21</sup> Teniendo en cuenta que la infección por HBV tiene un periodo de incubación que oscila de varias semanas a meses, la estimulación de los linfocitos B de memoria por el virus desencadenaría una producción de anticuerpos lo suficientemente rápida e intensa como para prevenir la infección de los hepatocitos. La persistencia de la memoria inmunológica ha sido bien demostrada en estudios de seguimiento de niños nacidos de madres portadoras del HBV, que están sometidos a un alto grado de riesgo de exposición a la infección. En un lapso que va de cinco a nueve años después de completada la vacunación (con 51-89% de los niños manteniendo títulos de anti-HBs  $\geq 10$  mUI/mL), se ha observado la aparición de anti-HBc en aproximadamente 10% de los mismos (confirmando la frecuente posibilidad de infecciones subclínicas), pero, en cambio, se ha detectado AgsHB en sólo 0.2% de los vacunados.<sup>22-25</sup>

En adultos, los estudios comparativos entre vacunas antihepatitis B han mostrado que se obtiene seroprotección en aproximadamente 90% de los mismos,<sup>12,13,26</sup> siendo los GMT significativamente mayores con la dosis de 20 que con la de 10 µg. En un estudio efectuado en trabajadores del área de la Salud, los porcentajes de seroprotección alcanzados con EB y RHB fueron 90 y 86%, respectivamente;<sup>13</sup> observándose una diferencia significativa entre los individuos mayores de 40 años de edad (87 vs. 81%, respectivamente, con EB y RHB) ( $p < 0.01$ ).<sup>13</sup> En otro estudio, no controlado, realizado en adolescentes y adultos que buscaban vacunarse antes de un viaje, se observaron mayores porcentajes de



seroprotección en los que recibieron dosis de 20 µg (ya sea con la vacuna monovalente o con la combinada para hepatitis A y B) que en los que recibieron 10 µg.<sup>27</sup> La vacuna combinada para hepatitis A y B (Twinrix ®) fue la más inmunogénica y en los sujetos de mayor edad y en hombres fue superior a EB.<sup>27</sup>

Los factores predictivos de no respuesta a la vacunación antihepatitis B en adultos son: edad en aumento, género masculino, obesidad, tabaquismo y presencia de alguna enfermedad crónica.<sup>13,28</sup> En la vacunación de individuos mayores de 40 años u otros grupos en riesgo de no respuesta, parece conveniente utilizar la vacuna de 20 µg por dosis.

En los adultos que han presentado respuesta a la serie de vacunación inicial, también se ha demostrado que existe protección a los 10 años de seguimiento, independientemente de los niveles de anti-HBs.<sup>29</sup> Entre 1,194 individuos nativos de Alaska investigados a los 10 años de la vacunación (tiempo en el cual 76% persistían con niveles de antiHBs  $\geq$  10mUI/mL), se detectó antiHBc en 13. Sin embargo, ninguno de ellos había presentado una hepatitis clínica o tenía positividad del AgsHB.<sup>29</sup>

### Respuesta inmune en pacientes con enfermedades concomitantes

La presencia de una enfermedad crónica se asocia a un riesgo relativo de 2.2 (IC 95%, 1.7-2.9) para no responder a la vacunación con respecto a la ausencia de la misma.<sup>13</sup> El porcentaje de no respuesta fue de 22.7 y de 10.4% en aquellos con y sin una enfermedad crónica, respectivamente.<sup>13</sup>

Todas las enfermedades que comprometen el sistema inmune pueden asociarse a una respuesta disminuida a la vacunación contra HBV. En pacientes tratados con hemodiálisis crónica incluidos en un ensayo controlado randomizado de vacuna de hepatitis B a dosis dobles, sólo 63% desarrollaron niveles protectivos de anti-HBs.<sup>30</sup> Sin embargo, luego de considerar la posible transferencia pasiva de anticuerpos por transfusiones de sangre, sólo 50% de los recipientes fueron considerados como respondedores. La incidencia de infección por HBV durante los 25 meses de duración del ensayo no fue diferente entre los recipientes de vacuna o placebo (6.4 y 5.4%, respectivamente).<sup>30</sup> Una de las estrategias investigadas para mejorar la respuesta en hemodializados crónicos es la combinación de vacuna con factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). Varios estudios han mostrado que el uso de GM-CSF como adyuvante a la va-

cuna se asocia a mayores tasas de seroconversión y mayores títulos de anti-HBs.<sup>31-33</sup>

En pacientes portadores de hepatopatía crónica, la probabilidad de responder a la vacunación contra HBV es menor.<sup>34</sup> Sin embargo, varios estudios efectuados en pacientes con hepatitis crónica C en estadio precirrótico han mostrado una tasa de seroconversión similar a la de los sujetos control.<sup>35-37</sup> En cambio, los porcentajes de seroconversión son significativamente menores (42-54%) en pacientes con hepatitis crónica C y cirrosis.<sup>36,37</sup> Entre 62 pacientes portadores de cirrosis de diversas etiologías que estaban en lista de espera para trasplante hepático, sólo 44% presentaron respuesta a un esquema inicial de vacunación con tres dosis dobles (40 µg).<sup>38</sup> Luego de una segunda serie de tres dosis, el porcentaje de respuesta se elevó a 62% de los pacientes.<sup>38</sup> Entre 140 pacientes receptores de un trasplante hepático, sólo 40% desarrollaron seroprotección luego de tres dosis de 40 µg de vacuna.<sup>39</sup> Estos resultados nos demuestran la conveniencia de indicar la vacunación en etapas más precoces de la hepatopatía crónica.

En pacientes infectados por VIH, la respuesta a la vacunación anti-HBV es menor. En pacientes asintomáticos que no están recibiendo "highly active antiretroviral therapy" (HAART), la respuesta inmune a la vacunación oscila de 22 a 43%.<sup>40</sup> La probabilidad de respuesta depende de los recuentos de células CD4+ y de la carga viral de VIH RNA en los recipientes. Por lo tanto, la instauración del HAART es un factor clave en promover la respuesta. En pacientes que tienen recuento de CD4+  $<$  500/mm<sup>3</sup>, las tasas de respuesta han oscilado de 7 a 33%, mientras que en aquéllos que tienen un recuento  $>$  500, se elevan a 55-87%.<sup>41,42</sup> Similarmente, las tasas de respuesta son de 12 y 59%, respectivamente, cuando la carga de HIV RNA es mayor o menor de 1000 c/mL.<sup>42</sup> Una de las estrategias propuestas para mejorar los resultados de la vacunación es posponerla por seis a 12 meses en pacientes que estén comenzando con HAART. Otra posibilidad es indicar dosis dobles (40 µg por dosis) como se hace en otros grupos de inmunodeprimidos. Finalmente, se está investigando la utilidad de adyuvantes, tales como GM-CSF, interleucina-2 o interleucina-12 en pacientes infectados por HIV no respondedores a la vacuna anti-HBV.

### Consideraciones fármaco-económicas

Se ha estimado que aproximadamente 2 billones de personas se han infectado con el HBV y alrededor de 350 millones se han tornado portadores cróni-

cos. Esto los coloca en riesgo de presentar las importantes consecuencias clínicas de la infección, como cirrosis, insuficiencia hepática y hepatocarcinoma, que se asocian a elevados costos para el sistema de Salud. La vacuna contra la hepatitis B es efectiva y segura y es reconocida como la primera vacuna en uso clínico que previene el cáncer. Dadas estas consideraciones, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han recomendado la vacunación universal de rutina como la estrategia primaria para prevenir la transmisión del HBV. En América, la mayoría de los países ha introducido la vacuna en los esquemas de inmunización universal en infantes entre 1997 y 2000.<sup>43</sup> La mayoría de ellos compran las vacunas a través del *Revolving Fund* de la OPS (mecanismo para la compra de vacunas, jeringas, agujas, equipo para mantener la cadena de frío, etc.). Esta generalización en el uso de la vacuna ha traído un descenso muy importante en el costo de la misma, que actualmente es de aproximadamente 0.23 dólares estadounidenses por dosis.<sup>43</sup> Los enormes beneficios derivados de la prevención de la hepatitis B más la reducción en los costos se traducen en una relación costo/beneficio que es muy positiva.

Las vacunas de la hepatitis B han estado disponibles desde 1982 y se estima que ya se han utilizado más de mil millones de dosis.<sup>44</sup> El uso de la vacuna de la hepatitis B ha dado lugar a notables reducciones en la prevalencia del estado de portador en muchas áreas del mundo.<sup>45</sup> Asimismo, se ha demostrado que la vacunación de la hepatitis B reduce la incidencia de cáncer hepático en niños.<sup>46</sup> Tanto la vacuna de plasma como la recombinante, han sido igualmente bien toleradas.<sup>47-49</sup> Se ha demostrado que las vacunas de la hepatitis B son seguras cuando se administran a neonatos, niños, adolescentes y adultos.<sup>50-51</sup> Sin embargo, algunos eventos adversos recientemente se han asociado con vacunas de la hepatitis B, incluyendo artritis reumatoide, diabetes, síndrome de fatiga crónica, enfermedades de desmielización y leucemia linfoblástica.<sup>44</sup> La relación causal es controversial, ya que estos eventos son raros y también ocurren en ausencia de vacuna de la hepatitis B. El objetivo del presente artículo es resumir información sobre el perfil de seguridad de la vacuna de la hepatitis B y el desarrollo de eventos adversos después de su administración.

### REACCIONES ADVERSAS LEVES

En general, se reportan reacciones mínimas, como dolor local, mialgia y fiebre de bajo grado, principalmente dentro de un lapso de 24 horas.<sup>50</sup> Se puede presentar sen-

sibilidad transitoria o dolor hasta en una quinta parte de los casos de vacunación.<sup>50,51</sup> Se han reportado eritema, hinchazón y cefalea con una frecuencia aproximada de 3% cada uno.<sup>50-52</sup> Otros eventos adversos menos comunes, incluyendo fatiga, malestar, náuseas, mareos, erupción cutánea, artralgia y dificultad para respirar, se presentan en < 1% de los casos.<sup>48,52</sup> En estudios controlados por placebo, estos efectos secundarios no se reportaron con mayor frecuencia entre receptores de vacuna que entre individuos que recibieron un placebo, con excepción de dolor local.<sup>53-55</sup> Los niños presentan menos reacciones adversas que los adultos (< 10 vs. 30%).<sup>50</sup>

### REACCIONES ADVERSAS SEVERAS

#### Reacciones anafilácticas

Se ha establecido una asociación causal entre la recepción de la vacuna de la hepatitis B y anafilaxis.<sup>50,51</sup> Esta reacción es rara, pero se debe tener disponible epinefrina para uso inmediato.<sup>48</sup> La incidencia global estimada de anafilaxis entre receptores de vacuna es de uno por cada 600,000 dosis de vacuna.<sup>50</sup> Con base en datos del proyecto Vaccine Safety Datalink (VSD), la incidencia estimada entre niños y adolescentes es sólo de un caso por 1.1 millones de vacunas distribuidas (intervalo de confianza 95% = 0.1-3.9) (13). No se han reportado reacciones anafilácticas fatales.<sup>50</sup>

#### Eventos adversos neurológicos

Entre 850,000 vacunas monitoreadas por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), se reportaron 41 eventos adversos neurológicos, incluyendo parálisis de Bell en 10, síndrome de Guillain-Barré (SGB) en nueve, convulsiones en cinco, radiculopatía lumbar en cinco, neuritis óptica en cinco, mielitis transversa en cuatro y neuropatía del plexo braquial en tres. Sin embargo, no se pudo establecer una asociación epidemiológica concluyente entre alguno de los eventos neurológicos y la vacuna.<sup>55-57</sup> Nunca se han reportado muertes atribuidas al síndrome de Guillain-Barré y los datos actualmente disponibles indican que no hay una asociación demostrable entre la recepción de vacuna derivada de plasma o recombinante y el SGB.<sup>51</sup>

#### Esclerosis múltiple

No se ha reportado esclerosis múltiple (EM) después de aplicación de la vacuna de la hepatitis B entre

niños. En adultos, algunos autores han reportado una asociación entre EM y la vacuna de la hepatitis B.<sup>60,61</sup> Se llevaron a cabo varios estudios epidemiológicos con el propósito de estimar la asociación entre la vacunación de la hepatitis B y el riesgo de desarrollo de enfermedad desmielinizante (primer ataque o recaída de EM).<sup>59,62-68</sup> No obstante, las razones de momios ligeramente elevadas que se observaron en los primeros estudios, ninguno demostró un riesgo elevado estadísticamente significativo. Aunque se puede excluir un riesgo elevado de EM, no se puede descartar un débil riesgo ni la existencia de subpoblaciones con sensibilidad específica.<sup>44</sup> Un comité de expertos concluyó que no había evidencia basada en seguridad para considerar alterar las recomendaciones de que todos los países deben tener programas universales de inmunización de infantes y/o adolescentes y continuar inmunizando adultos con mayor riesgo de infección por hepatitis B según sea apropiado.<sup>69,70</sup>

### Otros eventos adversos potencialmente serios

Ocasionalmente se ha descrito una serie de otros eventos adversos controversiales en asociación con la vacuna de la hepatitis B, incluyendo caída del cabello, artritis reumatoide, diabetes, síndrome de fatiga crónica, síndrome de muerte súbita en lactantes, enfermedades autoinmunes y leucemia linfoblástica. Además, la seguridad del timerosal y aluminio contenidos en la vacuna también ha estado bajo estrecho escrutinio. Estas cuestiones han sido examinadas por una serie de comités de revisión independientes específicos del país o internacionales como los del Instituto de Medicina de EU (IOM) y el Comité Global de Asesoría sobre Seguridad de Vacunas (GACVS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Después de revisar la evidencia científica, ninguna de las afirmaciones serias ha sido confirmada hasta ahora.<sup>44,51,69</sup> Por lo tanto, los riesgos de la vacunación de la hepatitis B actualmente sólo son teóricos en comparación con los claros beneficios en términos de prevención de cirrosis y cáncer y la vacuna del VHB sigue siendo una con un excelente perfil de seguridad.

## VACUNACIÓN DE GRUPOS ESPECIALES

### Neonatos

La vacuna de la hepatitis B se puede administrar inmediatamente después del nacimiento sólo con una dis-

minución mínima en inmunogenicidad, en comparación con la administración a mayores de edades y sin disminución de la eficacia protectora.<sup>71</sup> Se requiere la administración de una dosis de vacuna de la hepatitis B al nacer para una inmunoprofilaxis efectiva después de la exposición para prevenir infección perinatal por VHB. No obstante que los neonatos que requieren inmunoprofilaxis después de la exposición se deben identificar mediante la prueba AgsHB a la madre, la administración de una dosis al nacer a los neonatos, incluso sin HBIG, sirve como una "red de seguridad" para prevenir infección perinatal entre los neonatos nacidos de madres AgsHB-positivas que no son identificados debido a errores en la prueba AgsHB de la madre o a la ausencia del reporte de los resultados de la prueba.<sup>72</sup> La dosis al nacer también provee protección temprana a los neonatos con riesgo de infección después del periodo perinatal. Los neonatos pretérmino que pesan < 2,000 g al momento de nacer tienen una menor respuesta a la vacuna de la hepatitis B administrada antes de la edad de un mes.<sup>73</sup> Para la edad de un mes, los neonatos prematuros médicamente estables, independientemente del peso inicial al nacer o de la edad gestacional, tienen una respuesta a la vacunación comparable con la de los neonatos de término completo.<sup>74</sup> La administración de la vacuna de la hepatitis B inmediatamente después del nacimiento no se ha asociado con un mayor índice de temperaturas elevadas o evaluaciones microbiológicas para posible sepsis en los primeros 21 días de vida.<sup>75</sup> Únicamente se puede usar la vacuna de antígeno de la hepatitis B sola para la dosis al nacer.<sup>51</sup>

### Neonatos y niños

El uso de programas de cuatro dosis de la vacuna de la hepatitis B, incluyendo programas con una dosis al nacer, no ha incrementado la reactividad a la vacuna.<sup>51</sup> Las respuestas anti-HBs después de una serie de tres dosis de vacunas combinadas que contienen la de la hepatitis B entre infantes que habían sido vacunados previamente al nacer con la vacuna de antígeno de la hepatitis B sola son comparables con las observadas después de una serie de tres dosis de vacuna combinada sin una dosis al nacer.<sup>76</sup> Un estudio de neonatos nacidos de madres AgsHB positivas que no respondieron a una serie primaria de vacunación indicó que todos los no infectados por VHB respondieron satisfactoriamente a una serie repetida de revacunación de tres dosis.<sup>77</sup> No existen datos que sugieran que los niños que no tienen anticuerpos detectables después de 6 dosis de vacuna se

podrían beneficiar con dosis adicionales.<sup>1</sup> Los estudios de cohortes de personas inmunocompetentes vacunadas como niños o neonatos también indican que, no obstante la pérdida de anti-HBs años después de la inmunización, casi todas las personas vacunadas que responden a una serie primaria con concentraciones anti-HBs  $\geq 10$  MUI/mL permanecen protegidas contra la infección por VHB aun cuando las concentraciones anti-HBs subsecuentemente disminuyan a  $< 10$  MUI/mL.<sup>95,96</sup>

### Adolescentes

Las vacunas de antígeno de la hepatitis B solas administradas intramuscularmente a 0, uno y seis meses producen un índice de seroprotección  $> 95\%$  en adolescentes.<sup>51</sup> No existen datos disponibles sobre la persistencia o protección a largo plazo para programas de dos dosis.

### Adultos

La vacuna de la hepatitis B debe administrarse a poblaciones adultas con alto riesgo de infección.<sup>30,31,48,78</sup> Los grupos étnicos de alto riesgo incluyen los que viven en o emigraron de áreas endémicas, como Asia y Sub-Sahara Africano. Los viajeros a regiones endémicas por un periodo prolongado, que se define arbitrariamente como seis meses, también deben ser vacunados. Los grupos ocupacionales de alto riesgo incluyen personas que pueden estar en contacto con sangre o líquidos corporales. Los trabajadores de profesiones o instituciones de salud que atienden pacientes hospitalizadas o con retraso mental son ejemplos típicos. Los pacientes de alto riesgo incluyen los que se encuentran en programas de hemodiálisis o los que son receptores crónicos de productos sanguíneos, como pacientes con desórdenes hematológicos o diátesis hemorrágica. Los individuos con múltiples parejas sexuales también deben ser vacunados. Otras categorías de alto riesgo incluyen a los usuarios de drogas ilícitas inyectadas y las personas que están en contacto con pacientes de hepatitis B. Una serie de estudios sugiere que los pacientes con enfermedad hepática crónica (por ejemplo, hepatitis C crónica) pueden tener una peor historia natural cuando están coinfectados con VHB.<sup>78</sup> Las vacunas de la hepatitis B son seguras e inmunogénicas en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas de leves a moderadas, aunque la inmunogenicidad es pobre en pacientes con cirrosis avanzada.<sup>78</sup> Los paneles de consenso reunidos por los Institutos Nacionales de Salud para el tratamiento de hepatitis C emitieron la recomendación de que los pacientes con hepatitis

C crónica sean vacunados contra la hepatitis B, así como contra la hepatitis A.<sup>79</sup>

### Pacientes en programas de hemodiálisis y otras personas inmunocomprometidas

Aunque no existen datos referentes a la respuesta de pacientes pediátricos en programas de hemodiálisis a la vacunación con dosis pediátricas estándar, se obtienen niveles protectores de anticuerpos en más de 75% de quienes reciben dosis más altas (20- g) en programas de 3 o 4 dosis.<sup>51,80</sup> La respuesta humoral a la vacunación contra la hepatitis B también es reducida en otros niños y adolescentes inmunocomprometidos (por ejemplo, receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, pacientes bajo quimioterapia y personas infectadas por VIH).<sup>51</sup> Los esquemas de dosis modificados, incluyendo una doble dosis de antígeno estándar o la administración de dosis adicionales, podrían incrementar los índices de respuesta.<sup>81</sup> No obstante que no se han documentado infección por VHB clínicamente importantes entre personas inmunocomprometidas que mantienen niveles protectores de anti-HBs, existen datos limitados sobre la duración de la memoria inmune después de la vacunación contra la hepatitis B en estas poblaciones. Los estudios a largo plazo entre personas VIH positivas y pacientes en programas de hemodiálisis han mostrado la aparición de infecciones después una disminución en las concentraciones de anti-HBs a  $< 10$  MUI/mL.<sup>51</sup>

### Seguridad durante el embarazo

El embarazo no es una contraindicación absoluta para la vacunación contra la hepatitis B.<sup>51</sup> Existen datos limitados que indican que no hay un riesgo aparente de eventos adversos para los fetos en desarrollo cuando se administra la vacuna de la hepatitis B a mujeres embarazadas.<sup>82</sup>

### Contraindicaciones y precauciones

La vacunación de la hepatitis B está contraindicada para personas con antecedentes de hipersensibilidad a levadura o a algún componente de la vacuna.<sup>51</sup> Las personas con antecedentes de eventos adversos serios (por ejemplo, anafilaxis) después de recibir la vacuna de la hepatitis B no deben recibir dosis adicionales.<sup>44,48,50</sup> La vacunación de personas con enfermedad aguda de moderada a severa, con o sin fiebre, deberá

ser diferida hasta que la fase aguda de la enfermedad se resuelva.<sup>51</sup> La vacunación no está contraindicada en personas con antecedentes de esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad autoinmune (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide) u otras enfermedades crónicas.

## PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

La profilaxis postexposición (PEP) para prevenir la transmisión del VHB se puede llevar a cabo de tres maneras: vacuna de la hepatitis B con HBIG;<sup>83</sup> vacuna de la hepatitis B sola<sup>81,83</sup> o HBIG solo.<sup>85-88</sup> Siempre que sea posible, se debe usar HBIG en combinación con vacuna de la hepatitis B.<sup>51</sup> Existen estudios limitados sobre el intervalo máximo después de la exposición durante el cual la PEP es efectiva, pero es poco probable que el intervalo exceda siete días para las exposiciones perinatal<sup>89</sup> y por punción con aguja<sup>83,85,86</sup> y 14 días para exposiciones sexuales.<sup>87,88</sup>

## EXPOSICIÓN PERINATAL AL VHB

### Estrategia pasiva-activa

Se ha demostrado que la PEP con vacuna de la hepatitis B y HBIG administradas 12-24 horas después del nacimiento, seguida por una serie completa de tres dosis, es efectiva en 85-95% en la prevención de infección aguda y crónica por el VHB en neonatos nacidos de mujeres que son positivas tanto para AgsHB como para AgeHB.<sup>84</sup> No obstante que los estudios clínicos han evaluado la eficacia de PEP pasiva-activa con vacuna de la hepatitis B y HBIG administradas sólo dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, existen estudios de inmunoprofilaxis pasiva que han demostrado que HBIG provee protección cuando se administra tan tardíamente como 72 horas después de la exposición.

### Estrategia activa sola

La PEP activa con vacuna de la hepatitis B sola se utiliza en ciertas áreas subdesarrolladas del mundo. En estudios clínicos aleatorizados controlados por placebo, se ha demostrado que la administración de vacuna de la hepatitis B con HBIG, empezando menos de 12 horas después del nacimiento, previene 70-95% de las infecciones perinatales por VHB entre neonatos nacidos de mujeres que son positivas para AgsHB y AgeHB.<sup>90,91</sup> Asimismo, estudios basados en población han demos-

trado que la vacunación activa sola posterior a la exposición es altamente efectiva en la prevención de la infección cuando la primera dosis se administra poco después del nacimiento, la segunda a la edad de uno a dos meses y la tercera a la edad de seis a ocho meses.<sup>92-94</sup>

## VACUNAS COMBINADAS

Se espera que la eficacia de vacunas combinadas sea similar a la de vacunas de antígenos solas debido a que el componente AgsHB induce una respuesta anti-HBs comparable.

## REFERENCIAS

1. Van Damme P, Van Herck K. A review of the efficacy, immunogenicity and tolerability of a combined hepatitis A and B vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3(3): 249-67.
2. Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes the situation in 2001. *J Med Virol* 2002; 68: 262-4.
3. Poland G. Evaluating existing recommendations for hepatitis A and B vaccination. *Am J Med* 2005; 118(10A): 165-205.
4. Del Pont M, De Gentile A. Consenso sobre vacunas: vacunas contra hepatitis B y vacunas antipoliomelíticas. Estrategias para su implementación. *Arch Argent Pediatr* 2000; 98(2): 138-52.
5. Hershey JH, Schowalter L, Bailey S. Public health perspective on vaccine-preventable hepatitis: integrating hepatitis A and B vaccines into public health settings. *Am J Med* 2005; 118(10A): 100S-8S.
6. World Health Organization. Hepatitis B. Fact Sheet 2002. [www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml](http://www.who.int/vaccines/en/hepatitisb.shtml). Accessed May, 2004
7. World Health Organization. Global progress toward universal childhood hepatitis B vaccination. *Epidemiological Record* 2003; 42: 366-70.
8. Keating G, Noble S. Recombinant hepatitis B vaccine (Engerix.B). *Drugs* 2003; 63(10): 1021-51.
9. Yu AS, Cheung RC, Keeffe EB. Hepatitis B vaccines. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 27-45.
10. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 2004; 351: 2832-8.
11. Koff RS. Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications of immune memory. *Vaccine* 2002; 20: 3695-701.
12. Treadwell TL, Keeffe EB, Lake J, et al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals. *Am J Med* 1993; 95: 584-8.
13. Averhoff F, Mahoney F, Coleman P, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *Am J Prev Med* 1998; 15: 1-8.
14. Shaw FE Jr, Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425-30.
15. André F, Coates T, Wilson R, et al. Meta-analysis of published clinical studies on two yeast-derived hepatitis B vaccines to determine attainable seroprotection rates. *Antiviral Ther* 2000; 5: B45-46. Abstract B082.
16. Chiamonte M, Majori S, Ngatchu T, et al. Two different dosages of yeast derived recombinant hepatitis B vaccines: a comparison of immunogenicity. *Vaccine* 1996; 14: 135-7.
17. Leroux-Roels G, Abraham B, Fourneau M, et al. A comparison of two commercial recombinant vaccines for hepatitis B in adolescents. *Vaccine* 2001; 19: 937-42.
18. Ni YH, Chang MH, Huang LM, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135: 796-800.

19. Chang MH, Chen CJ, Lai 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.
20. West DJ, Calandra GB. Vaccine induced immunologic memory for hepatitis B surface antigen: implications for policy on booster vaccination. *Vaccine* 1996; 14: 1019-27.
21. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561-5.
22. Ding L, Zhang M, Wang Y, et al. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 475-9.
23. Hwang L-Y, Lee C-Y, Beasley RP. Five-year follow-up of HBV vaccination with plasma-derived vaccine in neonates: evaluation of immunogenicity and efficacy against perinatal transmission. In: *Viral hepatitis and liver disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS (Eds.). Baltimore: Williams and Wilkin; 1991, p. 759-61.
24. Lee P-I, Lee C-Y, Huang L-M, et al. Long term efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and risk of natural infection in infants born to mothers with hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1995; 126: 716-21.
25. Lo K-J, Lee S-D, Tsai YT, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg-carrier mothers. *Hepatology* 1988; 8: 1647-50.
26. Joines RW, Blatter M, Abraham B, et al. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix®) with corresponding monovalent vaccines (Havrix® and Engerix-B®) in adults. *Vaccine* 2001; 19: 4710-19.
27. Rendi-Wagner P, Kundi M, Stemberger H, et al. Antibody-response to three recombinant hepatitis B vaccines: comparative evaluation of multicenter travel-clinic based experience. *Vaccine* 2001; 19: 2055-60.
28. Wood RC, MacDonald KL, White KE, et al. Risk factors for lack of detectable antibody following hepatitis B vaccination of Minnesota health care workers. *J Am Med Assoc* 1993; 270: 2935-39.
29. Wainwright RB, Bulkow LR, Parkinson AJ, et al. Protection provided by hepatitis B vaccine in a Yupik Eskimo population-Results of a 10-year study. *J Infect Dis* 1997; 175: 674-7.
30. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, et al. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496-501.
31. Singh NP, Mandal SK, Thakur A, et al. Efficacy of GM-CSF as an adjuvant to hepatitis B vaccination in patients with chronic renal failure-results of a prospective, randomized trial. *Ren Fail* 2003; 25: 255-66.
32. Anandh U, Bastani B, Ballal S. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant to hepatitis B vaccination in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 53-6.
33. Jha R, Lakhtakia S, Jaleel MA, et al. Granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) induced sero-protection in end stage renal failure patients to hepatitis B in vaccine non-responders. *Ren Fail* 2001; 23: 629-36.
34. Keffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *Am J Med* 2005; 118: 21S-27S.
35. Lee SD, Chan CY, Yu MI, et al. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1999; 59: 463-8.
36. Idilman R, De Maria N, Colantoni A, et al. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 435-9.
37. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, et al. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001; 8: 372-6.
38. Domínguez M, Bárcena R, García M, et al. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000; 6: 440-2.
39. Loinaz C, de Juanes JR, Gonzales EM, et al. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepato-gastroenterology* 1997; 44: 235-8.
40. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005; 118: 75S-83S.
41. Collier AC, Corey L, Murphy VL, et al. Antibody to human immunodeficiency virus and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988; 260: 3635-7.
42. Postel N, Wolf E, Buchberger A, et al. Anti-HBV vaccination in HIV infection: successful only with CD4 count > 500/ L combined with a viral load below 1000 cps/mL. First International Workshop on HIV and Hepatitis Coinfection; December 2-4, 2004; Amsterdam, Netherlands.
43. Ropero AM, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *J Clin Virol* 2005; 34(Suppl. 2): S14-S19.
44. Duclos P. Safety of immunization and adverse events following vaccination against hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl. 1): 83-8.
45. Kane M. Status of hepatitis B immunization programmes in 1998. *Vaccine* 1998; 16( Suppl): 104-8.
46. 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. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-9.
47. Koff RS. Vaccines and hepatitis B. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 417-28.
48. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 196-204.
49. Stratton KR, Howe CJ, Johnston Jr RB. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602-5.
50. Yu AS, Cheung RC, Keffe EB. *Clin Liv Dis* 2004, 8: 283-300.
51. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, Moyer LA, Bell BP, Alter MJ. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of ACIP part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep*. 2005; 54 (RR-16): 1-31.
52. McMahon BJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Trimble BA, Wainwright K. Frequency of adverse reactions to hepatitis B vaccine in 43,618 persons. *Am J Med* 1992; 92: 254-6.
53. Xu ZY, Liu CB, Francis DP, Purcell RH, Gun ZL, Duan SC, et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985; 76: 713-18.
54. Xu ZY, Duan SC, Margolis HS, Purcell RH, Ou-Yang PY, Coleman PJ, et al. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B virus infection. United States-People's Republic of China Study Group on Hepatitis B. *J Infect Dis* 1995; 171: 54-60.
55. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3: 135-41.
56. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-20.
57. Centers for Diseases Control and Prevention, Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 455: 1-35.
58. Shaw Jr FE, Graham DJ, Guess HA, Milstien JB, Johnson JM, Schatz GC, et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. Experience of the first three years. *Am J Epidemiol* 1988; 127(2): 337-52.
59. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327-32.
60. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology* 2004; 63: 838-42.
61. MacIntyre CR, Kelly H, Jolley D, et al. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study [Letter]. *Neurology* 2005; 64: 1317.

62. Sturkenboom MC, Wolfson C, Roullet E, Heinzlef O, Abenheim L. Demyelination, multiple sclerosis, and hepatitis B vaccination: a population-based study in the UK. *Neurology* 2000; A166 (Suppl. 3): P03.018.
63. Coustans M, Brunet P, De Marco O, Le Page E, Chaperon J, Edan G. Demyelinating disease and hepatitis B vaccination: survey of 735 patients seen at MS clinic. *Neurology* 2000; A165 (Suppl. 3): P03.01.
64. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319-26.
65. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999; 5: 964-5.
66. Sadovnick AD, Scheifele DW. School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis. *Lancet* 2000; 355: 549-50.
67. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines* 2002; 1: 461-6.
68. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, et al. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol* 2003; 60: 504-9.
69. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20-21 June, 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2002; 77: 389-94.
70. Stratton K, Almario D, McCormick MC, et al. Hepatitis B vaccine and demyelinating neurological disorders. In: Stratton K, Almario D, McCormick MC (Eds.). Immunization Safety Review Committee Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 2002.
71. Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 438-45.
72. Anderson TA, Wexler DL. States report hundreds of medical errors in perinatal hepatitis B prevention. St. Paul, MN: Immunization Action Coalition; 2005. Available at <http://www.immunize.org/catg.d/p2062.htm>.
73. Linder N, Vishne TH, Levin E, et al. Hepatitis B vaccination: long-term follow-up of the immune response of preterm infants and comparison of two vaccination protocols. *Infection* 2002; 30: 136-9.
74. Belloni C, Chirico G, Pistorio A, Orsolini P, Tinelli C, Rondini G. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998; 87: 336-8.
75. Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, et al. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1049-54.
76. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 854-9.
77. Tan KL, Goh KT, Oon CJ, Chan SH. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *JAMA* 1994; 271: 859-61.
78. Keefe EB. Vaccination against hepatitis A and B in chronic liver disease. *Viral Hepatitis Rev* 1999; 5: 77-88.
79. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl. 1): S3-S20.
80. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 365-72.
81. Rey D, Krantz V, Partisani M, et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients: effects on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000; 18: 1161-5.
82. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991; 8: 227-32.
83. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S, et al. Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989; 10: 324-7.
84. Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994; 44: 144-51.
85. Grady GF, Lee VA, Prince AM, et al. Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1978; 138: 625-38.
86. Seeff LB, Wright EC, Zimmerman HJ, et al. Type B hepatitis after needle-stick exposure: prevention with hepatitis B immune globulin. Final report of the Veterans Administration Cooperative Study. *Ann Intern Med* 1978; 88: 285-93.
87. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, McKee AP, Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *N Engl J Med* 1975; 293: 1055-9.
88. Perrillo RP, Campbell CR, Strang S, Bodicky CJ, Costigan DJ. Immune globulin and hepatitis B immune globulin. Prophylactic measures for intimate contacts exposed to acute type B hepatitis. *Arch Intern Med* 1984; 144: 81-5.
89. Marion SA, Tomm PM, Pi DW, Mathias RG. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 734-46.
90. Poovorawan Y, Sanpavat S, Pongpunlert W, et al. Comparison of a recombinant DNA hepatitis B vaccine alone or in combination with hepatitis B immune globulin for the prevention of perinatal acquisition of hepatitis B carriage. *Vaccine* 1990 (Suppl. 8): S56-9.
91. Milne A, West DJ, Chinh DV, Moyes CD, Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants. *J Med Virol* 2002; 67: 327-33.
92. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH, et al. Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan: studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1988; 260: 2231-5.
93. Al Faleh FZ, Al Jeffri M, Ramia S, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in Saudi children 8 years after a mass hepatitis B vaccination programme. *J Infect* 1999; 38: 167-70.
94. Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, et al. Elimination of new chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181: 413-8.
95. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Whittle HC. What level of hepatitis B antibody is protective? *J Infect Dis* 1999; 179: 489-92.
96. Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine: do we need boosters? *J Viral Hepat* 2003; 10: 1-6.
97. Hadler SC, Coleman PJ, O'Malley P, Judson FN, Altman N. Evaluation of long-term protection by hepatitis B vaccine for seven to nine years in homosexual men. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H (Eds.). Viral hepatitis and liver disease. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1991.
98. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE, Zang EA, Harley EJ, Szmunes W. Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496-501.

## ESTRATEGIAS EN LA VACUNACION CONTRA LA HEPATITIS A

Los objetivos de la inmunización activa contra el VHA son la protección individual contra la infección, la reducción de la incidencia de la enfermedad y la eliminación de la transmisión. De modo que las estrategias podrían ser:

1. La vacunación universal de los niños mayores de un año. Los niños constituyen uno de los grupos poblacionales con mayor incidencia y juegan un rol decisivo en la transmisión de la infección. Su inmunización lograría la protección de dicho grupo y adicionalmente, se lograría evitar los casos secundarios en niños mayores y adultos, disminuyendo así la aparición de brotes epidémicos.
  2. La vacunación universal de los adolescentes (a partir de los 12 años), permitiría obtener un impacto en la incidencia de la infección en corto plazo
  3. La vacunación de grupos de riesgo. Esta estrategia es efectiva para prevenir la infección en grupos con mayor riesgo de exposición o en quienes la infección por la hepatitis A puede tener consecuencias más severas. Dentro de estos grupos se deben considerar: viajeros a zonas endémicas, personal sanitario y de guarderías, manipuladores de alimentos, homosexuales masculinos y drogadictos, pacientes con hepatopatías crónicas y/o candidatos a trasplantes de órganos sólidos. Sin embargo, ya ha sido demostrado con otras enfermedades infecciosas, que la vacunación exclusiva de los grupos de riesgo tiene un escaso impacto y no logra la erradicación de la infección ni tiene un alto impacto en su incidencia. Esta opción no previene la aparición de casos esporádicos que pueden estar en el origen de brotes epidémicos de la infección, ya que la mitad de los pacientes que padecen una hepatitis aguda por VHA no presentan factores de riesgo conocidos y por lo tanto no se hallan dentro del grupo de riesgo.<sup>28</sup> Cuando el objetivo es erradicar la infección, la única estrategia eficaz es la vacunación universal. No obstante, esta estrategia se ve limitada en su aplicación por los altos costos que tiene la vacuna. ¿Qué recursos permitirían racionalizar los gastos y hacer de la vacunación universal una medida con una buena relación costo-beneficio?
- En el caso de la vacunación de los niños a partir del año, una forma de disminuir los gastos podría ser la utilización de la vacuna combinada contra el virus A

y B. En muchas regiones la vacunación contra la hepatitis B forma parte del esquema de vacunación y aprovechando la logística ya implementada, podrían evitarse los gastos vinculados a la administración de ambas por separado. En lo que respecta a las otras dos opciones, conocer el estatus serológico previo de los individuos candidatos a recibir la vacunación podría disminuir los costos, en caso de provenir de una zona de alta prevalencia.

En todos los casos, la elaboración de estrategias y la aplicación de estos u otros recursos, requiere de un profundo conocimiento de la epidemiología de la infección por el VHA en el país o región donde se quiera implementar.

## Estrategias en la vacunación contra la hepatitis B

1. El fin principal de la vacunación es la erradicación de la enfermedad, motivo por el cual en muchos países se ha establecido la vacunación universal en infantes durante el primer año de vida, que es la forma más eficaz de prevenir la transmisión del HBV. Sin embargo, existen algunas controversias y diferencias en los esquemas de vacunación adoptados por los países latinoamericanos. Por ejemplo, el uso de la dosis que se indica dentro de las primeras 12 horas del nacimiento. Esta dosis es mandatoria en los países o áreas con alta endemicidad, con tasas de prevalencia del HBsAg mayores de 8%. En cambio, en aquellos con prevalencias menores de 2%, sería más racional efectuar el control de la embarazada en el tercer trimestre e indicar la profilaxis con gammaglobulina hiperinmune más vacuna sólo a los nacidos de madres portadoras del HBsAg. Un ejemplo del uso "irracional" de la dosis en el tiempo del nacimiento es el caso de Argentina, donde la legislación ha adoptado la vacunación universal incluyendo dicha dosis, pero la prevalencia de HBsAg en las embarazadas es menor a 0.2%. De todos modos, los detractores del uso selectivo (y no universal) de la dosis del nacimiento afirman que las embarazadas con mayor riesgo de ser portadoras del HBV son las que más probablemente no se controlen durante el embarazo y esto se asociaría a un riesgo bajo, pero cierto de transmisión vertical. Independientemente del uso de la vacuna en el nacimiento, se debe completar el esquema de tres dosis durante el primer año de vida y las opciones son: utilizar vacuna monovalente para hepatitis B; o vacuna polivalente (incluyendo DPT más vacuna para *Haemophilus influenzae* tipo B), adaptando los tiem-



pos de las dosis de vacuna para HBV a los planes de vacunación universal en ese país. Esta última estrategia asegura una mejor adherencia y cobertura y mayor eficacia inmunogénica. Por otra parte, no es necesario en poblaciones de inmunocompetentes investigar los niveles de anti-HBs luego de completado el esquema de vacunación ni se recomiendan dosis de “refuerzo” (*booster*) luego de completado el esquema inicial.

2. Es necesario hacer más énfasis en la población considerada dentro de los grupos de alto riesgo, ya que es una recomendación aceptada desde hace varios años, sin embargo, poco eficaz, ante la apatía y falta de difusión de la información dirigida a estos grupos. Sería

conveniente establecer campañas de vacunación en estos grupos a través de sus diferentes asociaciones y/o instituciones de salud gubernamentales que deben integrarlas a sus programas de salud social.

3. La vacunación en el grupo de enfermedades renales debe ser precoz y no llevarla a cabo cuando el paciente requiera terapia sustitutiva con diálisis peritoneal o hemodiálisis, considerando que en estas etapas la respuesta inmune suele estar deprimida y la eficacia de la vacunación disminuye en forma significativa. De modo que, la detección de patología renal en cualquiera de sus etapas debería ser indicación de vacunación para VHB. Así como, las patologías hematológicas.