

INTRODUCCIÓN

Aunque son numerosos los microorganismos capaces de producir alteraciones hepáticas, por hepatitis infecciosas se entiende un grupo de enfermedades caracterizadas por la afectación casi exclusiva del hígado causadas por agentes virales hepatotrópicos. Hasta el momento actual se han identificado cinco virus específicos de la enfermedad (denominados A, B, C, D y E), mientras que un sexto virus (G) se piensa que también sería responsable de alguno de estos casos. Actualmente se encuentran disponibles vacunas sólo frente a dos de los virus conocidos, el virus A y el virus B, si bien la vacuna frente a este último protege también frente al virus D, al ser éste un virus defectivo que precisa ineludiblemente de la presencia del virus de la hepatitis B para su replicación. La aparición de los casos viene condicionada por los mecanismos de transmisión de los distintos virus, de manera que los factores de riesgo dependen de estos últimos. Como se verá más adelante, la incidencia de la hepatitis A está, básicamente condicionada a las condiciones higiénico sanitarias, mientras que la transmisión de la hepatitis B se asocia más a las prácticas de riesgo.

HEPATITIS B

Magnitud del problema

Se calcula que pueden existir en el mundo alrededor de 300 millones de portadores de este virus, lo que permite el mantenimiento de la enfermedad en amplias zonas del mundo. La distribución geográfica de la infección es irregular, siendo máxima la incidencia en el sudeste asiático y en el África tropical, donde afecta a más del 10% de la población. En nuestro entorno se estima que la prevalencia de anticuerpos anti-HBc, que marcarían la existencia de algún contacto con el virus, se mantiene por debajo del 2% en los menores de 20 años, ascendiendo luego de manera brusca hasta cifras cercanas al 10% como consecuencia del inicio de prácticas de riesgo. Sin embargo, esta situación está cambiando de forma radical como consecuencia, fundamentalmente, de la implantación de la vacunación universal en distintos grupos de edad en numerosos países. Así, estudios recientes indican que se alcanzan reducciones de la incidencia de la enfermedad de un 46 % en los grupos de edad que han sido vacunados. En el conjunto del Estado Español, las tasas correspondientes a los dos últimos años, han pasado de 2,88 a 2,27 casos por cien mil habitantes. El cuadro clínico de la enfermedad no permite alcanzar el diagnóstico etiológico, por lo se debe recurrir a la realización de los marcadores del virus para concluir que la hepatitis está causada por el virus de la hepatitis B

Factores de riesgo asociados con la infección

Se reconocen como factores de riesgo básicamente aquellos que favorecen la transmisión del virus, es decir, aquellos relacionados con la transmisión sexual y parenteral. Bayas y Bruguera recogen la prevalencia de anticuerpos anti-HBc en distintos colectivos en España. Según estos datos, las personas que reciben punciones no controladas llegarían a tener una prevalencia del 80%, mientras que las personas con prácticas sexuales de riesgo [homosexuales masculinos, parejas sexuales de portadores del antígeno de superficie (HBsAg) y heterosexuales promiscuos] presentarían una prevalencia de entre el 35 y el 55%. El personal sanitario, en conjunto, tendría una prevalencia de alrededor del 25%.

Métodos de prevención

Inmunización pasiva

La inmunoglobulina específica esta indicada en los casos de prevención post-exposición. Más concretamente, se recomienda su utilización en los hijos de madres portadoras del antígeno HBsAg, en aquéllos cuyas madres son, además, portadoras del antígeno e. Cuando se administra la inmunoglobulina junto con la vacuna, la eficacia protectora es del 75-95%, frente a una protección del 65-96 % cuando sólo se administra la vacuna. Por esta razón, se ha cuestionado la necesidad de administrar la inmunoglobulina de forma sistemática. En cualquier caso, no está justificada su utilización de forma aislada, es decir, sin la administración simultánea de la vacuna, dado que la duración de la protección que confiere es limitada. Quizá la única excepción sería en el caso de que existiera una contraindicación para la administración de la vacuna y el riesgo de adquirir la enfermedad fuera elevado.

Inmunización activa

Todas las vacunas comercializadas hasta la fecha contienen el HBsAg como agente inmunógeno, ya que este antígeno es capaz de provocar una respuesta inmunitaria adecuada para conferir protección contra la infección. Aunque todavía existen registradas en distintos países vacunas obtenidas a partir de plasma de pacientes portadores del HBsAg, en nuestro entorno sólo se utilizan vacunas obtenidas mediante ingeniería genética. Todas las vacunas actualmente disponibles en España contienen una suspensión de HBsAg obtenido a partir de una cepa recombinante de *Saccharomyces cerevisiae*. En la tabla siguiente se indican las presentaciones y las respectivas dosificaciones para cada uno de los dos fabricantes que comercializan la vacuna en nuestro país:

| Grupo | Aventis Pasteur | SmithKline Beecham |
|-----------------------------------|------------------|--------------------|
| < 14 años | 5 μ g/dosis | 10 μ g/dosis |
| > 14 años | 10 μ g/dosis | 20 μ g/dosis |
| Inmunodeprimidos y hemodializados | 40 μ g/dosis | 40 μ g/dosis |

En todos los casos la vacuna debe administrarse por vía intramuscular, en la región deltoidea o, en los niños pequeños, en la cara anterolateral del muslo. Es bien conocido que la administración en el glúteo provoca respuestas menores. La vacuna puede administrarse de forma simultánea con cualquier otra vacuna y con inmunoglobulina específica, si bien en este caso debe administrarse en puntos de inyección diferentes.

Se han descrito numerosas pautas vacunales, si bien la más extendida consiste en la administración de tres dosis separadas, un mes entre la primera y la segunda, y cinco entre la segunda y la tercera (0, 1 y 6 meses). En aquellas situaciones en las que se requiera una rápida seroconversión, se puede administrar siguiendo la pauta 0, 1, 2 y 12 meses. Igualmente existen otras pautas, como la recomendada en el calendario oficial de vacunaciones de la Comunidad Valenciana para los recién nacidos que no son hijos de madres portadoras del HBsAg, consistente en la administración de 3 dosis una al nacimiento, la segunda a los dos meses y la tercera a los 6 meses de edad.

La vacuna tan sólo está contraindicada en el caso de alergia grave a alguno de sus componentes, debiéndose posponer la vacunación ante un cuadro de infección aguda grave. Los efectos adversos son escasos y, generalmente, se limitan a reacciones locales como el dolor, enrojecimiento o tumefacción. En el año 1998 las autoridades sanitarias francesas alertaron ante la posible asociación entre la vacunación frente a la hepatitis B y enfermedades desmielinizantes; sin embargo existe suficiente información en la actualidad como para descartar esta asociación.

Indicaciones de la vacuna frente a la hepatitis B. Inicialmente las estrategias de la vacunación se dirigían a captar a las personas con alguna práctica de riesgo, pero el fracaso de dichas estrategias en el control de la enfermedad, junto con la disponibilidad de la vacuna obtenida mediante ingeniería genética a unos costes más aceptables llevó a la OMS en el año 1993 a recomendar la inclusión de esta vacuna en los calendarios vacunales con el fin de controlar la infección y llegar incluso a plantearse su erradicación. Actualmente son ya 90 países, incluyendo a España, los que han tomado esta medida. Sin embargo, actualmente se sigue recomendando poner especial énfasis en los siguientes grupos de población:

- Personal que trabaja con fluidos corporales potencialmente infectantes.
- Convivientes con portadores del virus de la hepatitis B.
- Parejas sexuales de portadores del virus.
- Hijos de madres portadoras del virus.
- Viajeros a países de alta endemia.

En cuanto al personal sanitario específicamente, los Centers for Disease Control americanos recomiendan que la vacunación frente a la hepatitis B se realice durante el periodo de formación, de manera que los profesionales se encuentren correctamente inmunizados antes de empezar a realizar prácticas de riesgo.

Eficacia de la vacunación. La administración de tres dosis de vacuna en adultos sanos consigue una protección serológica del 95%, mientras que la respuesta es peor (50-65%) en los pacientes inmunodeprimidos. Por el contrario, parece que en los niños y adolescentes la respuesta es mejor, llegando incluso a 100% de los vacunados. Los estudios demuestran que con una sola dosis, el 40% de los vacunados tienen cifras de anticuerpos superiores a las consideradas como protectoras (10 mUI/ml), mientras que con la segunda dosis estas cifras suben al 80% y con la tercera al 97%.

En cuanto a la duración de la protección y, consecuentemente, la necesidad de administrar dosis de refuerzo, la experiencia actual permite afirmar que es de al menos 10 años. De hecho, el *European Consensus Group on Hepatitis B Immunity* indica que la memoria inmunológica es adecuada durante 15 años en personas inmunocompetentes. Probablemente, considerando que conforme se ha tenido experiencia en el uso de la vacuna se ha ido alargando progresivamente los plazos para administrar dosis de recuerdo, no sea necesaria la revacunación después de una serie completa en aquellas personas no inmunodeficientes. No ocurre lo mismo en los inmunodeprimidos, donde los mismos expertos suelen recomendar que se realicen determinaciones anuales de los niveles de anticuerpos anti-HBs y se administre una dosis de recuerdo en el caso de que estos desciendan por debajo de las 10 mUI/ml.

Estrategias vacunales. Actualmente se considera que lo más adecuado para controlar y, potencialmente, erradicar la enfermedad, es la vacunación sistemática mediante la inclusión de la vacuna en los diferentes calendarios de vacunaciones. En España, todas las Comunidades Autónomas competentes en cuanto a calendario de vacunaciones han incorporado la vacunación o bien en el momento del nacimiento o en la adolescencia. De manera complementaria se recomienda la vacunación en los siguientes grupos de riesgo:

- Personas que reciben punciones no controladas, en especial los adictos a drogas por vía parenteral.
- Homosexuales masculinos.
- Hijos de madres portadoras del HBsAg.
- Hemofílicos y hemodializados.
- Personal sanitario.

- Parejas de portadores del HBsAg.
- Personas con múltiples parejas sexuales.

HEPATITIS A

Magnitud del problema

El ACIP (*American Committee on Immunization Practices*) indica que, en los Estados Unidos, se producen unas 100 muertes por año como consecuencia de la enfermedad, con unas tasas de incidencia media de infección del 10,3% para el año 1997. La prevalencia de anticuerpos frente al virus es inversamente proporcional a la edad de manera que, en ese país, el grupo de entre 6 y 11 años tienen una prevalencia del 9%, mientras que en el grupo de edad superior a los 75 años es del 75%. Es bien conocido que la incidencia de la infección varía de manera fundamental con las condiciones económicas, incluso hay autores que han encontrado una relación inversa con los ingresos económicos y con el tamaño del domicilio. Desde el punto de vista epidemiológico se han descrito tres tipos de regiones con comportamientos diferenciados:

- Áreas con endemidad baja, en las que los casos se producen en adolescentes y adultos jóvenes, con un desplazamiento progresivo hacia edades más elevadas.
- Áreas con endemidad intermedia, donde los casos aparecen tanto en niños como en grupos de población mayores. Suelen aparecer brotes esporádicamente.
- Áreas de alta endemidad, en las que la mayoría de casos (hasta el 90%) aparecen en niños, con situaciones epidémicas periódicas (cada 5-10 años) que pueden durar incluso años.

Los datos disponibles en España indican que nos encontramos en un área de incidencia intermedia, con un desplazamiento hacia tasas cercanas a la situación de endemidad baja. La incidencia media estaría entre un 5 y un 10%, mientras que la prevalencia de anticuerpos por grupos de edad se estaría desplazando hacia edades mayores.

La presencia de sintomatología está relacionada de forma directa con la edad, de manera que el 70% de los menores de 6 años infectados no presentan sintomatología, mientras que en los adolescentes y adultos la proporción es la inversa, es decir más del 70% de los casos serán sintomáticos. Igualmente, las probabilidades de presentar cuadros clínicos más graves, incluyendo la hepatitis fulminante, se incrementa con la edad. Es bien sabido que, aunque la presencia de síntomas puede prolongarse durante semanas, en ningún caso puede conducir a una hepatopatía crónica. Desde el punto de vista clínico, el cuadro es indistinguible del resto de las hepatitis, por lo que su diagnóstico etiológico se basa en las pruebas de laboratorio. Aunque se puede detectar la presencia del virus de la hepatitis A en las heces casi desde el inicio de los síntomas, el diagnóstico diferencial se suele realizar mediante la determinación de los anticuerpos específicos frente al virus, en concreto los de la clase IgM.

Factores de riesgo asociados con la enfermedad

Existe un acuerdo unánime entre los diferentes autores en relacionar la incidencia de la hepatitis A con las malas condiciones higiénicas, de manera especial en lo que se refiere al abastecimiento de agua y alimentos y la eliminación de residuos fecales. En nuestro entorno, los principales factores o grupos de riesgo descritos por los distintos autores son:

- Viajes a zonas de alta endemidad.
- Varones con prácticas homosexuales.
- Usuarios de drogas, en especial por vía parenteral.
- Trabajadores de guarderías, sobre todo los que atienden a niños que todavía no controlan sus esfínteres.
- Trabajadores y personas atendidas en centros para deficientes psíquicos.

En otros grupos de profesionales, como el personal sanitario, no hay acuerdo unánime entre los autores, de manera que unos encuentran tasas de prevalencia que justifican el considerarlos como grupos de riesgo mientras que otros no pueden demostrar diferencias con la población general de la misma edad y nivel de ingresos. Lo mismo sucede con el personal que trabaja en contacto con aguas residuales.

Métodos de prevención

Inmunización pasiva

La eficacia de la inmunoglobulina IgG estándar en la hepatitis A está bien demostrada, obteniéndose una atenuación de los síntomas o incluso la prevención total de la enfermedad hasta en el 90% de los casos. La dosis más habitual es de 0,02 mL/kg de peso. Según la ACIP, las recomendaciones son:

| | Duración de la Protección | Dosis |
|-----------------|----------------------------------|--------------|
| Pre-exposición | Corto plazo (1-2 meses) | 0,02 mL/kg |
| | Largo plazo (3-5 meses) | 0,06 mL/kg |
| Post-exposición | | 0,02 mL/kg |

Se administrará por vía intramuscular en el deltoides o los glúteos y, en los niños menores de dos años, en la cara anterolateral del muslo. La preparación para administrar a niños y mujeres embarazadas no debe contener timerosal. Las reacciones adversas

son raras. No interfiere en la respuesta inmunitaria de las vacunas inactivadas, como las de la polio oral o de la fiebre amarilla. No debe administrarse hasta dos semanas después de la vacuna *triple vírica* (sarampión, rubéola, parotiditis) y tres semanas después de la vacuna atenuada de la varicela (cepa OKA), ya que puede interferir en la respuesta inmunitaria.

Inmunización activa

Las vacunas actualmente autorizadas se han obtenido a partir cultivos del virus en células diploides inactivados con formaldehído y con hidróxido de aluminio como adyuvante. Las vacunas las comercializan los laboratorios SKB y Pasteur Merieux-MSD. Si bien las vacunas mantienen su actividad durante un cierto tiempo a temperaturas superiores, deben conservarse en todo momento entre 2 y 8° C. La congelación inactiva las vacunas, por lo que deben desecharse las dosis sospechosas de haber sido congeladas.

Indicaciones. Los distintos autores se muestran de acuerdo en recomendar la vacunación en aquellas personas incluidas en los grupos de riesgo señalados anteriormente. En concreto, se recomienda la vacunación en los siguientes grupos

- Viajeros a países de alta endemicidad (básicamente países del tercer mundo).
- Trabajadores en contacto con aguas residuales.
- Personal sanitario.
- Trabajadores de guarderías.
- Trabajadores de instituciones que atienden a disminuidos psíquicos.

Igualmente, se recomienda que se administra la vacuna en los manipuladores de alimentos y en los pacientes con hepatopatías crónicas que son seronegativos para este virus. En el primer grupo se justifica la vacunación para prevenir que estos profesionales puedan actuar como fuente de infección y den lugar a brotes epidémicos. En el caso de los pacientes con hepatopatía se recomienda la vacunación para evitar complicaciones añadidas por las alteraciones hepáticas.

Pauta de administración. Aunque se han descrito diversas pautas de vacunación eficaces, las autorizadas por la Agencia Española del Medicamento son:

- Niños (a partir de un año y hasta los 18): una dosis de presentación pediátrica (720 UE o 25U, según el laboratorio fabricante), seguida de una dosis de recuerdo entre los 6 y los 12 meses después de la primera.
- Mayores de 18 años: una dosis de presentación de adultos (1440 UE o 50U), seguida de una dosis de recuerdo a los 6-12 meses.

La vacuna debe administrarse por vía intramuscular, en la región deltoidea en los niños mayores y los adultos, y en la cara anterolateral del muslo en los niños más pequeños. Cuando la vacunación se realiza utilizando la vacuna combinada con la hepatitis B, se recomienda la administración de tres dosis de vacuna, las dos primeras separadas un mes y la tercera a los 6 meses de la primera, siguiendo la misma pauta que se recomienda para la hepatitis B.

Eficacia de la vacuna. Tras la administración de una dosis de vacuna (720 UE) se obtienen anticuerpos protectores en el 97% de los vacunados, incrementándose hasta el 99% tras la segunda dosis. La duración de la protección es desconocida, pero se estima que con dos dosis el nivel de anticuerpos protectores se mantendría 6-7 años. Cuando se administra una dosis de recuerdo a los 6-12 meses de la primera se estima que la protección sería de, al menos, 10 años, existiendo estudios cuyas estimaciones alargarían el periodo de protección en función del nivel de anticuerpos alcanzados, hasta los 30 años tras la vacunación y probablemente se produciría un efecto *booster* con el contacto con el virus lo que conferiría protección de por vida. En cuanto a la protección frente a la enfermedad, existen distintos estudios realizados en niños que indican que estaría entre el 99 y el 100% (ensayos aleatorizados a doble ciego). No hay estudios de la efectividad a largo plazo en adultos.

Efectos secundarios. Son escasos, leves y de poca duración. Son más frecuentes las reacciones locales (dolor, inflamación) que las sistémicas (cefaleas, malestar, vómitos, fiebre, náuseas y pérdida de apetito). Los efectos adversos son más frecuentes en los adultos.

Estrategias de vacunación. En cualquier caso, las estrategias centradas en los grupos de riesgo no se consideran demasiado efectivas para el control y la erradicación de la enfermedad, por lo que distintos autores recomiendan el establecimiento de estrategias de vacunación universal mediante la incorporación de la vacuna en los calendarios de vacunaciones o mediante la realización de campañas específicas. Por lo que se refiere a la prevención post-exposición, aunque hay autores que recomiendan la vacunación como medida única suficiente para el control de brotes, es algo que ha sido muy cuestionado por otros, quienes continúan recomendando la utilización simultánea de la vacuna y la inmunoglobulina.

BIBLIOGRAFÍA

Anónimo. American Committtee on Immunization Practices (ACIP). Prevención of hepatitis A through active or pasive immunization. MMWR 1.999; 48-RR12.

Anónimo. Centers for Disease Control. Immunization of health-care workers: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1997; 46(RR18):1-42.

Anónimo. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity?. Lancet 2000; 355:561-565

Anónimo. World Health Organization. Hepatitis A vaccine. *Week Epidemiol Report* 2000; 75:38-44.

Bayas JM, Bruguera M. Vacuna antihepatitis B. En: Salleras LI (ed). *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1.998; pp 207-227.

Belloni C.; Pistorio A.; Tinelli C *et al*. Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study. *Vaccine* 2000; 18:1307-1311.

Beutels P, Van Damme P. Hepatitis A vaccine for secondary hepatitis A infection.(letter). *Lancet* 1999; 354: 340-341.

Borras R, Codoñer P, Del Olmo JA *et al*. Programa de vacunación contra la hepatitis B. Valencia: Consellería de Sanitat i Consum. Generalitat Valenciana, 1.992.

Bruguera M, Buti M, Diago M *et al*. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 467-473.

Buti M, Vargas V, Esteban R. Vacuna antihepatitis A. En: Salleras LI (ed). *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1998; pp 286-292.

Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000; 18 1074-1080.

Dittmann S. Special address: safety of hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2000; 18:S10-S11.

Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras LI. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia. 1.989-1.986. *Vaccine* 2000; 18: 2345-2350.

Jilg W, Deinhardt F, Hilleman MR. Hepatitis A vaccine. En: Plotkin S, Mortimer E (eds). *Vaccine*, 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; pp 583-595.

Knöll A, Hottenträger B, Kainz J, Bretschneider B, Jilg W. Immunogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy young adults. *Vaccine* 2000; 18:2029-2032.

Krugman S, Stevens CE. Hepatitis B vaccine. En: Plotkin S, Mortimer E (eds). *Vaccine*, 2ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; pp 419-437.

Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T *et al*. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:1136-1139.

Slusarczyk J. Who needs vaccination against hepatitis viruses?. *Vaccine* 2000; 18:S4-S5.

Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'Hondt E, Delem A. Inactivated hepatitis A vaccine: long-term antibody persistence. *Vaccine* 1997; 15:612-615.