

PREVENCIÓN DE LA HEPATITIS VIRAL B

Carla Bustíos Sánchez*

RESUMEN

El virus de la hepatitis B es la enfermedad hepática más importante, prevenible por la inmunización. Como consecuencia el desarrollo de vacunas para la prevención del virus de la hepatitis B representa uno de los mayores alcances de la medicina moderna. La inmunización universal ha sido adoptada en más de 100 países, sin embargo aun existen más de 350 millones de infectados en el mundo y más de 1 millón mueren anualmente por sus complicaciones. En este artículo hacemos una revisión sobre la profilaxis de la hepatitis viral B, sus indicaciones, avances y la actual perspectiva global de los programas de vacunación.

Palabras claves:

Virus de la hepatitis B (VHB)
 Antígeno de superficie del VHB (AgHBs)
 Anticuerpo contra el AgHBs (Anti-HBs)
 Globulina hiperinmune del VHB (HBIg)

SUMMARY

The hepatitis B virus is the most important vaccine-preventable liver disease. As a consequence, the development of vaccines for the prevention of hepatitis B virus represents one of the achievements of modern medicine. Universal immunization against VHB has been adopted in over 100 countries, although more than 350 million people are infected and 1 millions deaths annually. In this article we review the prophylaxis of hepatitis B, indications, progress and an actual perspective global of vaccination programs.

Keys words

Hepatitis B virus (HBV)
 Hepatitis B surface antigen (AgHBs)
 Antibody to AgHBs (AcHBs)
 Hyperimmune Globulin for VHB (HBIg)

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB), como muchos de los descubrimientos de la ciencia, fue identificado en forma fortuita en 1966, y a partir de ese momento se han dado significativos avances tanto en el conocimiento de su estructura como en el tratamiento.

El más importante avance en 1a década de 1980 fue el desarrollo de vacunas contra la hepatitis B y la demostración de que éstas eran útiles y efectivas en prevenir la infección. A pesar de esto aún existen más de 350 millones de personas crónicamente infectadas y hay

400,000 nuevos casos que son reportados en la región de las Américas de los cuales dos tercios corresponden a la base amazónica en América del Sur ¹.

Las estrategias de prevención de la hepatitis B deben incluir la inmunización universal de los recién nacidos, así como la prevención de la transmisión perinatal, y nosocomial y la vacunación en edades críticas para interrumpir la transmisión. La implementación de programas de vacunación contra la hepatitis B ha llevado a una reducción dramática de portadores en niños de áreas endémicas y en trabajadores de salud. La elección de estrategias específicas, dependerá de factores propios del país que incluyen principalmente a la epidemiología de la infección del VHB.

PROFILAXIS DE LA HEPATITIS VIRAL B

La hepatitis B es la más importante enfermedad hepática prevenible por la inmunización. Como consecuencia el desarrollo de vacunas para la prevención del VHB representa uno de los mayores logros de la medicina moderna. Siendo adoptada la inmunización universal en más de 100 países ².

La inmunización en general puede ser activa o pasiva. La inmunización activa comprende la introducción de un antígeno específico que va a estimular la formación de un anticuerpo que prevendrá la enfermedad. Estos antígenos pueden ser virus atenuados, muertos, o productos recombinantes adaptados para una producción antigénica efectiva del sistema inmune. La inmunización pasiva es la introducción de anticuerpos preformados para prevenir o modificar la naturaleza de la infección en un individuo susceptible ³.

INMUNIZACIÓN ACTIVA

Los primeros estudios acerca de la vacuna del VHB fueron conducidos por Krugman y colab. en la década de 1970 ³. La primera vacuna disponible comercialmente fueron las derivadas del plasma de portadores de VHB, cuyo uso fue aprobado en Estados Unidos en 1982 ⁴. Esta vacuna compuesta de antígeno de superficie de la hepatitis B purificado del plasma, produce anticuerpos al grupo determinante «a» del Ag HBs, que efectivamente neutraliza los varios subtipos de VHB demostrando tener una evidente eficacia, pero con muy alto costo en su producción. Por estos problemas ésta vacuna ha sido reemplazada por las vacunas que usan tecnología recombinante de DNA.

La primera vacuna recombinante fue introducida en 1986 en Estados Unidos. En los productos recombinantes, el gen S es clonado del DNA del VHB, que codifica el AgHBs y es insertado a través de un vector plásmido dentro del cultivo de células de levadura, luego las partículas de AgHBs sintetizadas, son purificadas y absorbidas por hidróxido de aluminio. La vacuna preparada contiene menos del 5 % de proteínas de levadura.

* Médico Asistente del Departamento del Aparato Digestivo del H.N.E.R.M.

TABLA 1
ESQUEMA Y DOSIFICACIÓN INMUNIZACIÓN ACTIVA

GRUPO	FORMULACIÓN	INICIAL	1 MES	6 MESES
Niños (R.N-10años)	Dosis pediátrica	0,5 ml	0,5 ml	0,5 ml
Adultos y niños mayores	Dosis adulto	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml
Pacientes pre-diálisis y en diálisis	Dosis preparada para diálisis o Doble dosis	1,0 ml 2,0 ml	2,0 ml 1,0 ml	1,0 ml 2,0 ml al mes 2 y al mes 6
Después de injuria con aguja	Dosis adulto	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml al mes 2

Aunque las dosis de las diferentes vacunas producidas con tecnología recombinante son diferentes, pueden usarse en forma intercambiable. Al menos 10 vacunas VHB recombinantes son manufacturadas, pero solo dos (Engerix y Recombinax HB) han sido aprobadas en Estados Unidos^{4,5}.

EFICACIA Y DURACIÓN DE LA PROTECCIÓN

El 95% de recién nacidos y población infantil, junto con el 90% de la población adulta forman anticuerpos protectores (Ac) después de la aplicación de las tres dosis⁵.

Generalmente la persistencia del anti-HBs después de la vacunación se correlaciona con los títulos después de la última dosis. La duración precisa de la protección permanece incierta pero la protección contra la enfermedad clínica es prolongada. El anti-HBs puede desaparecer en una proporción de vacunados en un seguimiento de 10 años después de una vacunación exitosa. La inmunogenicidad contra la hepatitis B aguda o el desarrollo de infección crónica sin embargo persiste por años después que el anti-HBs permanece indetectable. Aunque reinfecciones pueden aparecer muchos años después de que se hayan perdido completamente los anticuerpos, la enfermedad clínica no ocurre y AgHBs no ha sido detectado en estos individuos. La infección es presumiblemente sin consecuencia clínica y confiere inmunogenicidad permanente. El grupo de Consenso Europeo sobre inmunidad de la hepatitis B ha concluido que no existen datos que apoyen la necesidad de dosis de refuerzo en individuos inmunocompetentes quienes han respondido a las tres dosis⁶. Es así que las dosis de refuerzos no son recomendadas para adultos sanos o niños.

NO RESPONDEDORES A LA VACUNA DE HEPATITIS B

La no respuesta a la vacuna de VHB es definida como la falla en adquirir anti-HBs después de tres dosis de inmunización. Un segundo curso de vacunación en individuos inmunocompetentes puede llevar a una respuesta en el 40% de ellos. Sin embargo esta respuesta suele ser inadecuada y de corta vida³.

Para pacientes inmunocomprometidos con una respuesta de solo el 50%, una dosis de refuerzo debe ser administrada cuando los niveles del anti-HBs caen a 10mIU/ml. Pero previamente en este grupo de pacientes y en aquellos que tienen factores de riesgo se recomienda serología del anti-HBs.

La baja respuesta en individuos inmunocompetentes se relaciona con problemas genéticos y con otros factores como sexo masculino, fumadores, obesidad, lugar de aplicación (región glútea, intradérmica) y edad avanzada.

Se pensaba que individuos con Hepatitis Crónica C tenían menores niveles de respuesta a la vacunación sin embargo, un estudio clínico demostró que de los 31 sujetos con virus de la hepatitis C que recibieron el esquema normal, el 100% respondió con títulos protectores.

Un grupo especial son los pacientes en hemodialisis que responden con menores títulos protectores y de menor corta duración que en sujetos normales. Los esquemas de vacunación planteados para este grupo aumentan la respuesta hasta el 70%.

Información en infantes prematuros sugiere un 79% de seroconversión en infantes con peso menor a 1 kg, 91% los que tienen peso entre 1 y 2 kg, y 100% en infantes a término. Otro estudio encontró un 96% de nivel de seroconversión en infantes sanos de bajo peso si la primera dosis fue dada al mes de nacido. Los niños con síndrome de Down parecen responder como niños sanos, aunque los niños con HIV tienen un nivel de seroconversión menor⁴.

ESCAPE DE MUTANTES DE HBV

Mutantes del VHB del gen S del HBsAg (sustitución en la posición 145 del aminoácido glicina por la arginina) ha sido reportado ser el responsable de la falla de la vacuna en un grupo de recién nacidos de madres que hicieron hepatitis B aguda durante la gravidez y que usaron inmunoprofilaxis activa y pasiva después del nacimiento. Aunque el verdadero impacto de estos mutantes en la inmunización es aún poco conocido, al parecer tiene limitada importancia clínica.

INDICACIONES DE LA VACUNA CONTRA EL VHB

- Recién nacidos y la población infantil de áreas endémicas.
- Hijos de madres portadoras de VHB (HBsAg) asociado a HBIG.
- Profesionales de Salud.
- Hemodiálisis (staff y pacientes), hemofílicos, talasémicos.
- Prostitutas, homosexuales, usuarios de drogas, prisioneros, alcohólicos.

- Donadores de sangre, adolescentes en riesgo.
- Poblaciones en áreas endémicas de infección por el virus de la hepatitis D (VHD).
- Contacto de portadores del VHB y VHD.
- Portadores de hepatitis crónica por el virus C.
- Portadores del HIV y enfermos con SIDA.
- Portadores de anti-HBc total (unicamente). (En este grupo ocurre una seroversión con títulos >10 mUI/ml en el 90,6% del anti-HBs después de la 3º dosis).

EFFECTOS ADVERSOS

Las vacunas contra VHB son bien toleradas; en estudios clínicos, no se observó eventos adversos serios. Grotto y colab. reportó que el más común efecto colateral fue el dolor en el sitio de la inyección, el cual fue asociado a eritema (2%), fatiga (15%), cefalea (9%) y fiebre (1-6%)⁸. Otras reacciones más raras incluyen hipotensión, artralgia o mialgia cerca al sitio de la inmunización y rash cutáneo. Efectos colaterales extremadamente raros incluyen el Síndrome de Stevens Johnson, broncoespasmo, pruebas hepáticas anormales, síncope, Síndrome de Guilliam Barré, Mielitis transversa, Neuritis óptica, queratitis, trombocitopenia y disuria. Recientes reportes, indican que la Esclerosis Múltiple podría ser causada por la administración de la vacuna de la hepatitis B. Sin embargo estudios de casos.-controles y un reporte hecho por el Instituto de Medicina en los Estados Unidos no encontraron evidencia de esto⁹. La vacuna está contraindicada cuando hay hipersensibilidad a los levaduras o a algún componente de la vacuna.

CONTRAINDICACIONES

No hay estudios en animales que demuestren que la vacuna sea excretado en la leche materna o que pueda afectar al feto cuando es administrado en gestantes. La vacuna debe ser administrada solo si es claramente necesario.

INMUNIZACIÓN PASIVA

Con HBIg (Pre y posexposición al VHB)

La globulina hiperinmune introducida en la década de 1970 ha demostrado ser efectiva en proveer una temporal y pasiva protección contra la hepatitis viral B⁵. El HBIg posee altas concentraciones de Anticuerpo contra el Ag de superficie (Anti-HBs) extraída del plasma humano. Se utiliza en exposición reciente al VHB, con una eficiencia del 70 al 95%.

TABLA 2.- ESQUEMA Y DOSIFICACIÓN DE GLOBULINA HIPERINMUNE

ESQUEMA	DOSIS	OTRA DOSIS	TIEMPO
Exposición perinatal	0,5 ml IM	0,5 ml después de un mes	Dentro de las 12 hrs del nacimiento
Exposición sexual	0,05 a 0,07 ml/kg de peso IM		Dentro de los 14 días del contacto

INDICACIONES DE GAMMAGLOBULINA HIPERINMUNE ANTI-HBs (HBIg)

- Individuos con agammaglobulinemia expuestos al VHB.
- Exposición perinatal de población infantil nacida de madres portadoras del VHB.
- Interrupción de la transmisión del VHB in uterus.
- Accidentes percutáneos o exposición de mucosas a sangre HBsAg positivo.
- Historia de exposición sexual con individuos HBsAg positivo.
- Exposición familiar con individuos con hepatitis aguda tipo B.
- En pacientes VHB transplantados, evitando una infección VHB de novo.
- Indicada en receptores de hígados de donadores anti-HBc positivos.

TABLA 3.- ESQUEMA Y DOSIFICACIÓN INMUNIZACIÓN ACTIVA Y PASIVA:

ESQUEMA	1era DOSIS	OTRA DOSIS	TIEMPO
Exposición perinatal	0,5 ml IM	0,5 ml después de un mes	Dentro de las 12 hrs del nacimiento
	0,5 ml al nacer	0,5 ml al 1 mes y 6 to mes	

INMUNIZACIÓN ACTIVA Y PASIVA (Post-exposición al VHB)

Es el método profiláctico más indicado en recién nacidos de madres portadoras del VHB, principalmente Ag HBe positivo.

Asegurando una protección del 94% en recién nacidos

INDICACIONES DE LA ASOCIACION DE LA VACUNA CONTRA VHB + HBIg

- Recién nacidos de madres portadoras del VHB con replicación viral.
- Exposición percutánea en personas no vacunadas de sangre conteniendo HBsAg.
- Exposición ocular en población no vacunada de sangre conteniendo HBsAg.
- Exposición mucosa en población no vacunada de sangre conteniendo HBsAg.
- Exposición sexual de no vacunados con un compañero (a) con hepatitis aguda B.
- Profilaxis de infección por el VHB después del trasplante hepático.

MEJORAMIENTO DE LAS VACUNA DE LAS HEPATITIS B

El esquema de vacunación para la hepatitis B de tres dosis posee desventajas en términos de implementación, almacenamiento y cumplimiento. Es por esto que se busca una vacuna de una dosis o un esquema abreviado útil, también en no-respondedores e inmunocomprometidos

de igual o mayor inmunogenicidad. Adyuvantes que aumenten la inmunogenicidad del AgHBs están actualmente en estudio. Los materiales no basados en aluminio incluyen al monophosphoryl lipid A y MF59 un adyuvante graso en agua. Estudios recientes indican que pueden producir altos niveles de anti HBs con una sola dosis ¹⁰. Otra manera de aumentar la inmunogenicidad es reducir la cantidad de glicosilación del AgHBs, porque las partículas glicosiladas de Ag HBs son más pesadas y por tanto menos inmunogénicas. Esto puede ser acompañado de selección de células de levadura defectuosas por hiperglicosilación del Ag HBs.

Actualmente se está desarrollando también una vacuna oral con mayores ventajas que la administrada en forma parenteral. La inmunización oral con salmonella avirulenta viva expresando la fusión híbrida Ag HBc/ partículas pre-S resultan en la inducción de ambos antiHBc y anti pre S en ratones. Estudios clínicos en humanos ya están siendo reportados.

ALTERNATIVAS FUTURAS DE VACUNAS

Vacunas alternativas para la hepatitis B son de gran interés y una variedad de estos han sido considerados. Uno de los conceptos utilizados es el de anticuerpos anti idiotipos que imitan a los epítopes inmunogénicos del AgHBs e inducen una respuesta inmune protectora. Aún el progreso en este campo ha sido relativamente poco.

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase 1- restringido a linfocito t citotóxico (CTL) puede jugar un rol importante en la cura de las infecciones virales. Pacientes que aclaran el virus de la hepatitis B tienen un antígeno leucocitario humano (HLA) clase 1- de respuesta restringida, mientras que los pacientes con la infección crónica tiene una débil o indetectable respuesta. Es posible que la vacuna que sea capaz de inducir una respuesta CTL a la hepatitis B puede erradicar la infección. Vitello y colab.¹¹ prepararon una vacuna del VHB uniendo dos componentes del péptido antígeno core del virus B 18-27: un epítipo péptido helper (péptido toxoide tetanos 830-843) y dos moléculas de ácido palmítico. Estudios de fase I con esta vacuna (Theradigm-HBV) demostraron aceptable eficacia e inmunogenicidad en sujetos saludables HLA-A2.1. Además células mononucleares de sangre periférica colectada de estos individuos fueron efectivos en aclarar la infección de la hepatitis B en una prueba in vitro.

Bajo estudio están también la inmunización basada en DNA del VHB. En esta tecnología el DNA desnudo codifica los genes estructurales del VHB y es usado como vacuna que puede ser inyectada directamente en el músculo o la piel como un plásmido de DNA construido. Esta vacuna induciría la formación de IgM e Ig G Anti-HBs y puede ser usada como dosis de refuerzo. Esta química vacuna puede servir para aumentar la respuesta inmune al antígeno codificado.

COMBINACION DE VACUNAS

La combinación de vacunas son ampliamente aceptadas y tienen comprobada eficacia en proteger varias enfermedades al mismo tiempo. El menor número de inyecciones reduce el trauma al infante y mejora los niveles de inmunización. La combinación de vacunas también ofrece beneficios en términos de reducir el almacena-

miento y los costos de administración ¹². Una combinación polivalente que combina difteria, tetanos, pertussis y vacuna HBV ha demostrado ser inmunogénica y segura en un esquema de tres dosis con intervalos de dos meses. Aunque las vacunas polivalentes no han sido aprobadas en Estados Unidos, una vacuna bivalente que incorpora la vacuna de hepatitis B y Haemophilus influenzae fue aprobada en 1996 por la FDA ¹³.

La combinación de la vacuna inactivada contra la hepatitis A con vacuna para la hepatitis B recombinante ya ha sido aprobada por la FDA en el 2001 con buena tolerancia y niveles de inmunogenicidad comparables a la inmunización con vacunas monovalentes o a la administración concomitante de cada vacuna ¹⁴.

LA VACUNACIÓN EN EL PERU

El Perú en general es considerado un país de mediana endemicidad, con prevalencias que varían entre 1 y 20%. La zonas hiperendémicas se localizan en la región de la selva alta y zonas rurales de la selva baja, además de algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes, como Abancay y Huanta. Además del VHB tenemos zonas con alta prevalencia de hepatitis Delta, un virus que actúa como coinfectante o como superinfectante del VHB, y empeora el pronóstico de la enfermedad.

En 1992, la OMS recomendó la inmunización universal, la que debería estar integrada a los programas de vacunación de todos los países. En el 2000 sólo 116 de 215 países habían adoptado esta política ¹¹. La experiencia de otros países en el control de la hepatitis B, ha demostrado que la vacunación de los niños menores de 1 año es la mejor estrategia para lograr un efectivo y sostenido control de la hepatitis viral B.

Siendo la Hepatitis B un problema de Salud Pública en el Perú y considerando a la inmunización como la única medida efectiva de protección, el Ministerio de Salud inició las medidas de control de la infección por el VHB. Esta responsabilidad fue asumida por el Programa Ampliado de inmunizaciones, la Oficina General de Epidemiología y el Instituto Nacional de Salud, implementándose la vacunación contra el VHB dentro del Programa de inmunizaciones desde 1996 como la estrategia principal para su control y prevención (Tabla 4). Para lo cual la vacunación se realiza en la población de mayor riesgo que es el menor de 1 año, y el personal de salud de estas áreas¹⁶. Cabezas y colab. reportaron los primeros resultados del impacto de la vacunación, en la ciudad de Huanta, con una disminución de la tasa de infección del VHB del 24,4% a 2,3%, después de tres años de vacunación, en niños de 3-4 años ¹⁵.

LA INMUNIZACIÓN DE LA HEPATITIS B EN EL MUNDO

La selectiva inmunización de la hepatitis B en grupos de alto riesgo en países de baja endemicidad podría no reducir sustancialmente la transmisión de la VHB. La inmunización universal en recién nacidos permanece siendo la única estrategia que podría reducir a largo plazo las complicaciones del VHB como el hepatocarcinoma (HCC). Sin embargo existen algunos factores que afectan la decisión de los gobiernos para incluir a la vacunación del VHB como parte de su programa de inmunización nacional. Entre ellos los costos, la experiencia en estrategias

TABLA 4
ESQUEMA DE VACUNACIÓN DEL PAI EN EL PERÚ

EDAD	TIPO	DOSIS
RN	BCG	PRIMOVACUNACION
	ANTIPOLIOMELITICA	PRIMOVACUNACION
	ANTIHEPATITIS B	1ra DOSIS
2 MESES	DPT	1ra DOSIS
	ANTIPOLIOMELITICA	1ra DOSIS
	ANTIHEPATITIS B	2da DOSIS
3 MESES	DPT	2da DOSIS
	ANTIPOLIOMELITICA	3ra DOSIS
4 MESES	DPT	3ra DOSIS
	ANTIPOLIOMELITICA	3ra DOSIS
	ANTIHEPATITIS B	3ra DOSIS
1 AÑO	ANTISARAMPIONOSA	DOSIS UNICA
EN EL GRUPO DE 1 – 4 AÑOS	ANTIHEPATITIS B	
	Al momento de captarse	1ra dosis
	Al mes de la primera	2da dosis
	Entre el 4 to y 6to mes de la primera dosis	3 era dosis

de inmunización del VHB, la fuerza del programa de inmunizaciones y el entendimiento de las características inmunogénicas de la vacuna.

Existen experiencias importantes que demuestran la importancia de la vacunación, como es el caso de Taiwán, que después de 15 años de inmunización rutinaria de la población infantil, tiene una disminución del 93% de los niveles de infección en menores de 15 años y una disminución en el 50% de la incidencia de HCC en niños de 6 a 14 años.

Aunque la inmunización continuada de los recién nacidos eventualmente eliminen la transmisión del VHB, esto no ocurrirá hasta dentro de unas décadas, y debe asociarse además de una efectiva vacunación de infantes y adolescentes no vacunados previamente y de adultos con alto riesgo de infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. QUADROS C. TAMBINI G. et al : Emerging and Re-emerging in Latin America. State of Immunization in the Americas. Infectious Disease Clinics of North America. 2000; 4:Nº 1.
2. LEE WILLIAM. Hepatitis B Virus Infection. The New England Journal of Medicine. 1997; 337. 1733-42.
3. REGEV ARIE. Viral Hepatitis A, B and C. Clinics in liver disease. 2000; 4:1-26.

4. SJOGREN MARIA H. Prevention and treatment of viral hepatitis. Current Clinical topics in Gastrointestinal Pharmacology. 276-306.
5. FONSECA JOSE C. Modulo II. Curso de Postgrado. Avances en la vacunación de la hepatitis. Profilaxis de la hepatitis viral por el virus B. Congreso de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. 4- 7 Octubre 2000. Acapulco, México.
6. ANONYMOUS. Are Booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity. Lancet 2000; 355:561-5.
7. CARMAN WF, ZANETTI AR et al. Vaccine- induced escape mutants of hepatitis B virus Lancet 1990; 336:325-29.
8. MALAY SHEILA et al. Current update of pediatric hepatitis vaccine use. Pediatrics Clinics of North America. 2000; 47:Nº2.
9. ALTER M. Epidemiology and prevention of hepatitis B. Seminars in liver disease 2003; 1: 39-45.
10. RAYMOND S. KOFF MD. Vaccines and hepatitis B. Clinics in Liver disease 1999;3:1-12.
11. VITELLO A, ISHIOKA G, y colob. Development of a lipopeptide-based therapeutic vaccine to treat chronic HBV infection . J. Clinic. Invest. 1995; 95: 341-45.
12. SCHMITT H. KNUF M. et al. Primary vaccination of infants with diptheris- tetanus- acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemoophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. Journals of Pediatrics 2000;137: 234-45
13. DECKER M. EDWARDS K. Combinations vaccines: Problems and promise. Journals of Pediatrics 2000;137: 125-26.
14. HALIK A. LEE W. Hepatitis B Therapy: The Plot Thickens. Hepatology. 1999;30: 455-68.
15. CABEZAS C. y colab. Impacto del Programa de Vacunación contra Hepatitis viral B. Rev. Gastroent. Perú. 2000; 20: 201-212.
16. MINSA. Normas de control de enfermedades prevenibles por vacunación. 1999: 65-76.