

INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LAS VACUNAS FRENTE AL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Este informe está destinado al personal sanitario

Fecha de elaboración del informe: 10 de diciembre de 2013

Versión: 2

La enfermedad causada por el virus de la Hepatitis B

La hepatitis B es una infección hepática causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Es un importante problema de salud ya que la enfermedad puede causar hepatopatía crónica lo que conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático. Según la OMS se calcula que en el mundo hay unos 2.000 millones de personas infectadas por el VHB y más de 350 millones con infección hepática crónica, y por tanto con alto riesgo de enfermedad grave y muerte. Cada año mueren unas 600.000 personas a causa de los efectos agudos o crónicos de la hepatitis B¹.

Historia de la vacuna

En 1982 se dispuso de la primera vacuna contra la hepatitis B. El antígeno viral presente en esta vacuna provenía de plasma de personas infectadas crónicamente por el VHB. Este origen hacía que la vacuna estuviera disponible sólo en cantidades limitadas y además la hacía muy costosa.

Posteriormente en 1986 aparecieron las vacunas recombinantes cuyo inmunógeno es el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (denominado HBsAg) que se sintetiza en células de levadura en las que se ha introducido el gen viral que codifica por dicha proteína. La proteína viral se purifica de manera exhaustiva y se absorbe con sales de aluminio que actúa como adyuvante, y esta es la base de las vacunas actualmente comercializadas en España. Las vacunas son de administración intramuscular. Estas vacunas recombinantes no tienen los problemas de elevado coste y producción limitada de las disponibles en 1982 y este hecho ha facilitado su inclusión en el calendario pediátrico de la gran mayoría de los países de nuestro entorno.

Vacunas monovalentes y combinadas

La vacuna contra la hepatitis B se comercializa tanto en formulaciones monovalentes como en combinaciones con otros antígenos virales y bacterianos (entre ellos Difteria, Tétanos, Pertussis acelular y completa, *Hemophilus influenzae* tipo b, hepatitis A y vacuna de polio inactivada) (ver Tablas 1 y 2). La inclusión de varios antígenos en una sola vacuna combinada facilita la administración y aumenta la cobertura vacunal al permitir inmunizar con un solo pinchazo frente a varios patógenos.



Vacunas monovalentes: Uso de la vacuna

Entre las vacunas monovalentes hay dos de ellas indicadas para niños desde el nacimiento hasta los 15 años (ENGERIX-B 10 mcg y HBVAXPRO 5 mcg), y son vacunas que suelen usarse en los programas de vacunación sistemática en pediatría en España. En ambos casos la pauta de vacunación primaria es de tres dosis a los 0, 1 y 6 meses de edad, si bien también es posible usar una pauta de vacunación acelerada a los 0, 1 y 2 meses de edad seguida de una cuarta dosis a los 12 meses de edad.

Hay dos vacunas monovalentes (ENGERIX-B 20 mcg y HBVAXPRO 10 mcg) para uso a partir de los 15-16 años sin limitación superior de edad. Estas vacunas están indicadas para la vacunación selectiva de adultos y en España están recomendadas por las autoridades de Salud Pública en determinados grupos de riesgo, como por ejemplo hemofílicos, pacientes en programas de trasplantes, personas infectadas por el Virus VIH, etc. (Se puede consultar la lista completa de los grupos de riesgo en el documento “Vacunación en adultos - Año 2004” aprobado por la Comisión de Salud Pública y disponible en la página Web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad²).

Cada una de las 4 vacunas mencionadas anteriormente se pueden administrar siguiendo pautas específicas en situaciones especiales (incluso en grupos de edad diferentes de los indicados en la Tabla 1), tales como son el uso en pacientes con insuficiencia renal, en pacientes en diálisis, en pacientes transplantados, en pacientes con SIDA, en niños recién nacidos de madres portadoras, en personas con exposición presunta o conocida al VHB, o para administrar a viajeros a zonas de alta endemicidad. Se debe consultar la Ficha Técnica de cada vacuna para conocer la pauta recomendada en cada una de estas situaciones.

Finalmente indicar que hay dos vacunas monovalentes (Fendrix y HBVaxPro 40 microgramos) cuyo uso está restringido para pacientes en prediálisis y diálisis. Ambas vacunas están diseñadas para inducir una elevada respuesta inmune, bien por poseer una alta cantidad de antígeno (HBVAXPRO 40 microgramos), o por contener un adyuvante mas potente (Fendrix).

Tabla 1. Vacunas monovalentes frente al VHB.

Nombre de la vacuna	Laboratorio Titular	Indicada para grupo de edad	Vacunación primaria. Pautas posibles:
ENGERIX-B 10 microgramos	GlaxoSmithKline	Desde el nacimiento hasta 15 años	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses
ENGERIX-B 20 microgramos	GlaxoSmithKline	≥16 años	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses
HBVAXPRO 5 microgramos	Sanofi Pasteur MSD	Desde el nacimiento hasta 15 años	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses
HBVAXPRO 10 microgramos	Sanofi Pasteur MSD	≥16 años	-0, 1, 6 meses -0, 1, 2, 12 meses
HBVAXPRO 40 microgramos	Sanofi Pasteur MSD	Pacientes adultos en prediálisis y diálisis	-0, 1, 6 meses
FENDRIX	GlaxoSmithKline	≥15 años en pacientes con insuficiencia renal	-0, 1, 2, 6 meses

Vacunas combinadas bivalentes frente al VHA y VHB

Como se indica en la Tabla 2, hay tres vacunas que combinan los antígenos del VHA y del VHB (Ambirix, Twinrix pediátrico y Twinrix adulto). En España la vacunación frente a la Hepatitis A no está recomendada para uso rutinario en población general. Sin embargo, sí esta recomendada para determinados grupos de riesgo (como por ejemplo, personas que viajen a países con un alta endemicidad de Hepatitis A, hemofílicos, pacientes infectados con el VIH, etc.) (Se puede consultar todos los grupos de riesgo en el documento “Vacunación en adultos - Año 2004²”). Hay también vacunas monovalentes frente al virus de la Hepatitis A. La administración a un determinado paciente de la vacuna monovalente frente al VHA o de la combinada (frente a VHA y VHB) vendrá determinado porque confluyan o no factores de riesgo para ambas infecciones y de que el paciente haya sido vacunado previamente frente a alguna de las dos enfermedades.

Tabla 2. Vacunas combinadas frente al VHB.

Nombre de la vacuna	Laboratorio Titular	Protección frente*	Indicada para grupo de edad	Vacunación primaria. Pautas posibles:
AMBIRIX	GlaxoSmithKline	VHB y VHA	Desde 1 año hasta 15 años inclusive	-0, entre 6 y 12 meses
TWINRIX ADULTOS	GlaxoSmithKline	VHB y VHA	≥16 años	-0, 1, 6 meses. -0, 7, 21 días, 12 meses
TWINRIX PEDIATRICO	GlaxoSmithKline	VHB y VHA	Desde 1 año hasta 15 años inclusive	-0, 1, 6 meses
TRITANRIX HepB	GlaxoSmithKline	DTP-HepB	Desde 6 semanas de edad	-Tres dosis administradas en los seis primeros meses de vida
INFANRIX HEXA	GlaxoSmithKline	DTaP-IPV-Hib-HepB	Desde 6 semanas de edad	-Varios esquemas de dos o tres dosis. Se requiere dosis de refuerzo**
HEXYON	Sanofi Pasteur MSD	DTaP-IPV-Hib-HepB	Desde 6 semanas de edad	Esquema de tres dosis. Se requiere dosis de refuerzo

*VHB= HepB=Virus de la Hepatitis B; VHA= virus de la Hepatitis A; D= Difteria; T= tétanos; aP Pertusis (vacuna acelular); IPV= poliovirus (vacuna de virus inactivados); Hib= *Haemophilus Influenzae*.

**La dosis de refuerzo se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales, como mínimo se debe administrar una dosis de la vacuna conjugada de Hib.

Vacunas combinadas multivalentes

Las vacunas disponibles en España se muestran en la Tabla 2 e incluyen vacunas que contienen diversas combinaciones de antígenos (Difteria, Tétanos, Pertusis, Polio, *Haemophilus influenzae* tipo b) para prevenir enfermedades que están incluidas en el calendario de vacunación español³. Varias de estas vacunas suelen usarse en los programas de vacunación sistemática en pediatría en España.

Hay que mencionar que ninguna de las vacunas combinadas con hepatitis B puede administrarse por debajo de las 6 semanas de edad. Por tanto, en el caso de que el calendario vacunal de un país incluya una dosis al nacer de vacuna frente al VHB, esta primera dosis deberá ser administrada con una vacuna monovalente. La elección de una pauta vacunal que incluya o no una dosis al nacimiento de vacuna frente el

VHB depende de varios factores, entre ellos, la situación epidemiológica local (nivel de prevalencia de infecciones crónicas en madres portadoras) y de consideraciones programáticas (como por ejemplo, disponer de toda la infraestructura necesaria para iniciar el programa de vacunación al nacimiento, y/o disponer de un programa adecuado de detección de madres portadoras antes del parto).

Eficacia de las vacunas frente al VHB

Los ensayos clínicos realizados con cualquiera de las vacunas actualmente autorizadas en España (ya sean monovalentes o combinadas con otros antígenos) muestran una eficacia frente a la enfermedad aguda y crónica causada por el VHB del 80-100%. Estos estudios han permitido además determinar que la protección es prácticamente del 100% en personas inmunocompetentes que desarrollan un título superior a 10 mIU/ml de anticuerpos anti-HBs (medidos por ELISA) un mes después de completar la vacunación. Este nivel de anticuerpos protectores, se alcanza en el 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes tras la vacunación primaria completa con cualquiera de las vacunas monovalentes y combinadas listadas en las Tablas 1 y 2. La inmunogenicidad de la vacuna decrece con la edad, siendo su efecto más aparente en mayores de 60 años, donde solo el 70% de los vacunados alcanzan valores de anticuerpos protectores tras la primovacunación.

Los títulos de anticuerpos inducidos tras la vacunación declinan progresivamente con el tiempo, de manera que más del 50% de los vacunados tienen, 5-15 años tras la vacunación, niveles por debajo de las 10 mIU/ml. No obstante, estudios que abarcan hasta 25 años después de la vacunación, han puesto de manifiesto que aunque, se pueden producir fallos vacunales, éstos resultan en infecciones asintomáticas que no resultan en casos graves como son los de una infección crónica. Se cree que esta protección a largo plazo se debe a que la vacuna induce un mecanismo de memoria inmunológica. Por este motivo no están recomendadas dosis de recuerdo en personas inmunocompetentes que han completado un ciclo de inmunización primaria.

No obstante, si que se han detectado infecciones por VHB clínicamente relevantes en pacientes sometidos a hemodiálisis cuyos títulos habían bajado por debajo de 10mIU/ml. Por ello se recomienda para este tipo de pacientes y otros grupos de riesgo (por ejemplo pacientes inmunodeprimidos y personal sanitario que están expuestos al VHB), la monitorización anual de los niveles séricos de anticuerpos tras la vacunación, y si el título cae por debajo de los 10 mIU/ml, revacunar para mantener un título de anticuerpos protector.

Seguridad

La experiencia acumulada de ensayos clínicos y del uso de la vacuna (desde 1982 se han administrado más de mil millones de dosis de vacunas frente al VHB) muestran que la vacuna tiene un excelente perfil de seguridad. Los efectos adversos



más habituales de las vacunas monovalentes (ocurren entre 3-29% de los vacunados) son locales e incluyen dolor y enrojecimiento en el sitio de la inyección y ligero incremento de la temperatura. Con menor frecuencia (1 a 6 %) se han observado reacciones generales como fatiga, fiebre o malestar general). Todos estos efectos adversos son leves y transitorios ya que suelen durar menos de 24 horas.

Los efectos adversos mencionados en el párrafo anterior también ocurren cuando se administran vacunas combinadas, y en general ocurren en un porcentaje mayor de vacunados, debido a la reactogenicidad añadida por los antígenos adicionales presentes en dichas vacunas. No obstante, el perfil de seguridad sigue siendo muy bueno con reacciones adversas leves y transitorias. Dado la variedad de vacunas que pueden utilizarse para vacunar frente al VHB se debe consultar la correspondiente Ficha Técnica para conocer los datos de seguridad de cada vacuna en particular.

Contraindicaciones

Como cualquier otra vacuna, las vacunas frente al VHB (tanto monovalentes como combinadas) están contraindicadas para personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de sus excipientes o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de la vacuna. También como con otras vacunas, la administración de las vacunas monovalentes debe posponerse en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves.

En general, las vacunas monovalentes tienen pocas contraindicaciones; y las combinadas tienen alguna contraindicación adicional, que se deben al hecho de que tienen antígenos adicionales presentes en dichas vacunas. En cualquier caso debe consultarse la Ficha técnica de cada vacuna para conocer las contraindicaciones específicas de cada una de ellas.

Coadministración con otras vacunas

Todas las vacunas frente al VHB tienen estudios de coadministración con otras vacunas. Si bien las vacunas coadministradas en dichos estudios varían en función de si la vacuna es para población pediátrica, adulta o para viajeros. Por ello debe consultarse la correspondiente Ficha Técnica para conocer los ensayos clínicos realizados y las interferencias encontradas en cada caso.

Utilidad de las vacunas frente al VHB

La vacuna contra la hepatitis B es el principal pilar de la prevención de esa enfermedad. En muchos países en los que entre un 8% y un 15% de los niños se infectaban de forma crónica con el virus de la hepatitis B, la vacunación ha reducido las tasas de infección crónica entre los niños vacunados a menos del 1%.

En 1992, la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS aprobó una resolución en la que se recomendó la vacunación mundial contra la hepatitis B. De manera que a fecha de julio de 2011, 179 países estaban vacunando a los lactantes contra la hepatitis B como parte de sus calendarios de vacunación⁴. Muchos de estos países son de nuestro entorno europeo, e incluyen programas de vacunación pediátrica, de adolescentes o de ambos como puede consultarse en el documento ECDC⁵.

En España, en 1992, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomendó que se fuera implantando el programa de vacunación antihepatitis B en adolescentes, de tal forma que en 1996 todas las CCAA lo habían implantado. En ese mismo año se aprobó que cada Comunidad Autónoma, en la medida que fuera posible, incluyera dicha vacunación en el recién nacido, estrategia que no se llegó a completar en todas las Comunidades hasta el año 2002. De manera que en la actualidad la vacunación frente a hepatitis B está incluida en el programa de inmunización infantil de todas las Comunidades Autónomas (ver calendarios⁶). La estrategia en grupos de riesgo y adulto se recogen en el documento del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad⁷.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B vaccines. Weekly Epidemiological Record No. 40, 2009, 84, 405–420. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Vacunación en adultos - Año 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. *Calendario de vacunación Marzo 2013*. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacionmar2013.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B. Nota descriptiva N° 204. Julio de 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. Technical report. Octubre 2010. ECDC Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101012_TER_HepBandC_survey.pdf
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>