

Vacunas contra la hepatitis A

Documento de posición de la OMS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), por medio de su Departamento de Vacunas y Productos Biológicos¹, ya ofrece información y recomendaciones sobre las vacunas utilizadas en el marco del Programa Ampliado de Inmunización (PAI). De conformidad con su mandato de ámbito mundial, el departamento está asumiendo ahora una función normativa ampliada en este sector y publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre otras vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. Estos documentos de posición se ocupan principalmente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala. El recurso limitado a la vacunación con fines de protección individual, que se practica sobre todo en el sector privado, puede ser un complemento valioso de los programas nacionales, pero no se le presta atención en el presente documento. En los documentos de posición se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo. Los documentos se han sometido al examen de varios expertos de dentro y fuera de la OMS y están destinados fundamentalmente a los funcionarios nacionales de salud pública y los directores de programas de inmunización. Sin embargo, también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica y los medios de comunicación científicos.

Resumen y conclusiones

La hepatitis A es una enfermedad aguda del hígado, de remisión normalmente espontánea, provocada por el virus de la hepatitis A (VHA). El VHA se transmite de una persona a otra fundamentalmente por vía fecal-oral. La incidencia de la hepatitis A está estrechamente relacionada con el desarrollo socioeconómico, y los estudios seroepidemiológicos ponen de manifiesto que la prevalencia de los anticuerpos contra el VHA en la población general varía del 15% a cerca del 100% en las diferentes partes del mundo. Se estima que cada año se producen 1,5 millones de casos de hepatitis A. En los niños pequeños, la infección por el VHA suele ser asintomática, mientras que en los adultos normalmente se da la enfermedad sintomática. La infección por el VHA induce inmunidad permanente. En las zonas de baja endemicidad, la hepatitis A se manifiesta habitualmente en forma de casos aislados en los grupos de alto riesgo o de brotes que afectan a un pequeño número de personas. En las zonas de alta endemicidad, la mayor parte de los habitantes contraen la infección de manera asintomática durante la infancia y son raros los casos clínicos de hepatitis A. En los países con endemicidad baja e intermedia es más frecuente la enfermedad en los adultos y la hepatitis A representa una carga importante desde el punto de vista médico y económico.

Actualmente se dispone a nivel internacional de cuatro vacunas inactivadas contra el VHA. Todas ellas son inocuas y eficaces y confieren una protección duradera. Ninguna de estas vacunas está autorizada para los niños de <1 año.

Aspectos relativos a la salud pública

La hepatitis A es una enfermedad aguda del hígado, de remisión normalmente espontánea, provocada por el virus de la hepatitis A. El virus está distribuido por todo el mundo y es la causa de alrededor de 1,5 millones de casos clínicos de hepatitis al año. El único reservorio del virus es el ser

¹ Antes Programa Mundial de Vacunas e Inmunización (GPV).

humano. La transmisión se produce fundamentalmente por vía fecal-oral y está estrechamente relacionada con condiciones sanitarias deficientes. Las modalidades más frecuentes de esta transmisión son el contacto personal estrecho con personas infectadas y la ingestión de alimentos y agua contaminados. El virus se excreta en las heces de las personas que tienen la infección tanto asintomática como sintomática. En condiciones favorables, el VHA puede sobrevivir en el medio ambiente durante meses. El VHA se puede transmitir por la sangre, pero esta vía es mucho menos frecuente.

El periodo medio de incubación es de 28 días, pero puede variar entre 15 y 50 días. Unos 10-12 días después de la infección, el virus se puede detectar en la sangre y las heces. Los enfermos suelen ser más contagiosos durante los 14-21 días anteriores a la aparición de los síntomas y en la semana siguiente.

El organismo produce anticuerpos contra el VHA en respuesta a la infección y se puede utilizar la seroprevalencia como marcador de la transmisión vírica en una comunidad. La seroprevalencia más baja se observa en los países nórdicos (alrededor del 15%). En otras partes de Europa y en Australia, el Japón y los Estados Unidos, la proporción de adultos en los cuales se detectan anticuerpos es del 40%-70%. Prácticamente en todos los adultos que viven en los países en desarrollo del mundo hay pruebas serológicas de antiguas infecciones.

Existe una correlación directa entre la edad y el riesgo de que aparezca una forma sintomática de la enfermedad tras la infección por el VHA. En los niños de <6 años, la infección por el VHA suele ser asintomática, produciéndose ictericia sólo en el 10% de ellos. En los niños de más edad y en los adultos, la infección normalmente lleva a la enfermedad clínica, acompañada de ictericia en más del 70% de los casos. Por consiguiente, las regiones en las que el VHA es fuertemente endémico se caracterizan por la infección asintomática en la infancia, con la aparición solamente ocasional de hepatitis A clínica.

Se deben examinar con atención los resultados de los estudios apropiados, epidemiológicos y de la relación costos-beneficios, antes de decidir una política nacional en materia de inmunización contra la hepatitis A. Como parte de este proceso de decisión, se deben comparar los efectos de la hepatitis A en la salud pública con los de otras enfermedades prevenibles por vacunación, por ejemplo la hepatitis B, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, la rubéola y la fiebre amarilla.

En los países con endemicidad alta, casi todos los habitantes están infectados por el VHA desde la infancia de manera asintomática, lo que previene con eficacia la hepatitis A clínica en los adolescentes y los adultos. En estos países no se recomiendan programas de vacunación en gran escala.

En los países con endemicidad intermedia en los que una proporción relativamente grande de la población adulta es susceptible al VHA y la hepatitis A representa una carga importante para la salud pública, se puede plantear la vacunación infantil en gran escala como complemento de la educación sanitaria y de la mejora del saneamiento.

En las regiones de endemicidad baja, la vacunación contra la hepatitis A esta indicada para las personas expuestas a un riesgo mayor de contraer la infección, por ejemplo los viajeros a zonas con endemicidad intermedia o alta.

A efectos prácticos, el mundo se puede dividir en zonas con endemicidad baja, intermedia y alta, aunque la endemicidad puede variar de una región a otra dentro de un país. En las zonas con endemicidad baja, la enfermedad se produce fundamentalmente en los adolescentes y los adultos pertenecientes a los grupos de alto riesgo (por ejemplo, los homosexuales, los consumidores de drogas por inyección), en las personas que viajan a países con endemicidad del VHA intermedia y alta y en ciertos grupos de población (por ejemplo, las comunidades religiosas cerradas). En algunos de estos grupos se pueden registrar también brotes periódicos de hepatitis A. En las zonas con endemicidad baja se pueden producir brotes ocasionales de hepatitis A debidos a la transmisión por el agua o los alimentos.

En las zonas con endemicidad intermedia, la transmisión en la comunidad general se produce fundamentalmente de una persona a otra, a menudo con brotes epidémicos. En estos países hay numerosas personas que escapan a la infección en la primera infancia y la exposición al virus tiene lugar más tarde, cuando la evolución hacia la forma clínica es más frecuente. La mayor parte de los casos de dichas zonas se observan hacia el final de la infancia y el comienzo de la edad adulta.

En las zonas con endemicidad alta, donde el riesgo de contraer la infección a lo largo de toda la vida supera el 90%, la mayor parte de las infecciones se producen en la primera infancia y son asintomáticas. Así pues, raramente se observa hepatitis A clínica en estos países.

Los países en transición de una economía en desarrollo a desarrollada pasan gradualmente de una endemicidad alta a la intermedia, y es probable que la hepatitis A clínica se convierta en un problema grave en estas zonas.

Aunque en la hepatitis A casi siempre se produce una remisión espontánea y la enfermedad raramente es letal, puede representar una carga económica sustancial, sobre todo en los países con una tasa de incidencia baja e intermedia. En los Estados Unidos, país con una endemicidad relativamente baja de hepatitis A, los cálculos basados en los datos de la vigilancia a partir de 1989 indican que los costos anuales correspondientes a médicos y jornadas de trabajo perdidas ascienden a unos 200 millones de dólares EE.UU.

El patógeno y la enfermedad

El VHA forma parte de la familia *Picornaviridae*, que comprende tanto los enterovirus como los rinovirus humanos. Al ser el único miembro de la especie, constituye su propio género, denominado *Hepatitisvirus*. El VHA es un virus que carece de envoltura (desnudo), de 27-28 nm de diámetro y sin características morfológicas que lo diferencien de otros picornavirus. La cápsula del genoma de ARN está formada por cuatro proteínas estructurales. Los lugares de neutralización para los anticuerpos contra el VHA se encuentran sobre todo en dos de estas proteínas. Aunque se han identificado seis genotipos del VHA, no parece haber una variación detectable por serología en estos lugares de neutralización. El virus es relativamente estable a pH bajo y temperatura moderada, pero se inactiva por el calor (casi instantáneamente a 85 °C/185°F) y por el formol o el cloro.

El VHA como tal no tiene un efecto citopático, debiéndose las lesiones de los hepatocitos a la respuesta inmunitaria mediada por células.

No es posible distinguir entre la evolución clínica de la hepatitis A aguda y la de otros tipos de hepatitis vírica aguda. Los síntomas suelen ser fiebre, malestar general, anorexia, náuseas y malestar abdominal, seguidos de orina oscura e ictericia. La gravedad de la enfermedad y la mortalidad aumentan con la edad. La convalecencia tras la hepatitis A puede ser lenta y se caracteriza por fatiga, náuseas y pérdida del apetito. Entre las complicaciones de la hepatitis A

figuran la recaída, la hepatitis colestática y la hepatitis fulminante. Esta última se registra en alrededor del 0,01% de las infecciones clínicas y se caracteriza por el deterioro rápido de las funciones hepáticas y por una tasa muy elevada de letalidad. No se produce infección crónica por VHA. No se dispone actualmente de ningún tratamiento antivírico específico.

El diagnóstico etiológico se realiza mediante la demostración de la presencia de anticuerpos séricos de IgM contra el VHA. La detección del virus o los antígenos víricos en la cepa tiene un valor limitado para el diagnóstico sistemático.

Respuesta inmunitaria protectora

En respuesta a la infección se forman anticuerpos protectores que persisten durante el resto de la vida. Se ha demostrado la función protectora de los anticuerpos contra el VHA por la protección contra la hepatitis A derivada de la inmunización pasiva con inmunoglobulina sérica. No se conoce el efecto de la inmunidad de la mucosa en la infección por el VHA.

Justificación de la lucha mediante la vacunación

Aunque normalmente esta enfermedad remite de manera espontánea sin dejar secuelas graves y la tasa de letalidad es baja, el sufrimiento humano que entraña puede ser considerable. Además, los gastos médicos directos e indirectos, incluidas las medidas de lucha contra la infección, pueden representar una carga económica importante para la sociedad. El análisis realizado en los Estados Unidos sobre la relación costos -beneficios parece indicar que en algunas comunidades podrían resultar rentables los programas de inmunización en gran escala. Sin embargo, las cifras de esa relación pueden variar considerablemente de un país a otro en función de los costos que conllevan la enfermedad clínica y la vacunación (vacunas y administración).

A largo plazo, el desarrollo socioeconómico reduce la transmisión de la hepatitis A, sobre todo gracias a la mejora del saneamiento y de la educación sanitaria. Por desgracia, este desarrollo es lento en algunas partes del mundo. En este momento no hay ningún medicamento contra el VHA y es poco probable que la medicación antivírica pueda convertirse en una alternativa realista a las vacunas apropiadas. Se pueden administrar inmunoglobulinas con fines de profilaxis antes o después de la exposición, por ejemplo poco antes de entrar en una zona endémica o poco después de una exposición probable al VHA. Sin embargo, la inmunización pasiva con inmunoglobulinas ofrece sólo una protección de corta duración (3-5 meses) y es relativamente costosa en comparación con la inmunidad prolongada que confiere la vacunación.

Hoy en día se dispone de varias vacunas contra la hepatitis A que son muy eficaces y proporcionan una protección duradera en los adultos y en los niños a partir de 1-2 años de edad. En los países donde la hepatitis A representa un problema importante de salud pública, es probable que la inmunización sea el instrumento más rentable de lucha contra la enfermedad.

Vacunas contra la hepatitis A

Las técnicas de cultivo del VHA en células permiten obtener cantidades suficientes de virus para la producción de vacunas. Se han preparado varias vacunas contra la hepatitis A, inactivadas o vivas atenuadas, pero en la actualidad solamente hay cuatro disponibles a nivel internacional. Las cuatro presentan perfiles semejantes de eficacia y efectos secundarios. Las vacunas se administran por vía parenteral en series de dos dosis separadas por un intervalo de 6-18 meses. La concentración de la vacuna, el calendario de vacunación, la edad para la cual se autoriza el producto y la existencia o no

de una formulación pediátrica y otra para adultos son los elementos que varían de un fabricante a otro. No hay ninguna vacuna autorizada para niños de <1 año.

Tres de las vacunas se fabrican a partir de VHA obtenidos por propagación en cultivos de fibroblastos humanos. Tras la purificación de los lisados celulares, la preparación vírica se inactiva con formol y se adsorbe en hidróxido de aluminio, que se utiliza como adyuvante. Una de las vacunas está formulada sin conservantes; las otras dos se preparan utilizando como conservante 2-fenoxietanol.

La cuarta se fabrica a partir del VHA purificado, extraído de cultivos de células diploides humanas infectadas e inactivados con formol. A continuación, esta preparación se adsorbe sobre vesículas fosfolipídicas biodegradables de 150 nm, cargadas de hemaglutininas gripales y de neuramidasa. Se considera que estos virosomas se dirigen directamente hacia las células que presentan anticuerpos antigripales, así como a los macrófagos, estimulando de esta manera en la mayoría de las personas vacunadas una proliferación de células B y T inducida por la vacuna.

Desde 1996 está autorizada en varios países la producción de una vacuna combinada que contiene el virus inactivado de la hepatitis A y una vacuna recombinante contra la hepatitis B, destinada a los niños mayores de un año. Se administra en una serie de tres dosis, utilizando un calendario de 0, 1 y 6 meses.

Las vacunas contra la hepatitis A son muy inmunogénicas. Prácticamente el 100% de los adultos producen niveles protectores de anticuerpos en un plazo de un mes desde la administración de una sola dosis de vacuna. Se obtienen resultados semejantes con los niños y los adolescentes de los países tanto en desarrollo como desarrollados. La eficacia protectora de la vacuna contra la enfermedad clínica se ha determinado mediante dos ensayos importantes. En un grupo de 40 000 niños tailandeses de 1-16 años, la eficacia protectora fue del 94% (intervalo de confianza del 95%: 82%-99%) tras la administración de dos dosis de vacuna con un mes de intervalo. En cerca de 1000 niños de 2-16 años de una comunidad fuertemente endémica de los Estados Unidos, la eficacia de una sola dosis de vacuna fue del 100% (intervalo de confianza del 95%: 87%-100%).

Aunque una sola dosis de vacuna proporciona protección a corto plazo, los fabricantes actualmente recomiendan dos dosis para garantizar una protección prolongada. En los estudios realizados para evaluar la duración de la protección de dos o más dosis de vacuna contra la hepatitis A, el 99%-100% de las personas vacunadas tenían a los 5-8 años de la vacunación niveles de anticuerpos indicativos de la existencia de protección. Los modelos cinéticos de la disminución de los anticuerpos parecen indicar que es probable que la protección dure 20 años por lo menos, y tal vez toda la vida.

Son necesarios estudios de vigilancia posteriores a la comercialización para verificar la protección a largo plazo inducida por la vacuna y determinar la necesidad de dosis de refuerzo. Esto es particularmente aplicable en zonas con endemicidad baja, donde no se estimula de manera natural el sistema inmunitario.

Hay ya millones de personas vacunadas contra el VHA. Las vacunas actuales se toleran bien y no hay una relación estadística entre su utilización y la aparición de efectos adversos graves. Como contraindicaciones a la vacunación contra la hepatitis A cabe mencionar una alergia conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna. Se puede administrar con todas las otras vacunas incluidas en el Programa Ampliado de Inmunización y con las que normalmente se prescriben para los viajes. La administración simultánea de inmunoglobulinas séricas no parece tener ningún efecto significativo en la producción de anticuerpos.

Posición general de la OMS sobre las nuevas vacunas

Las vacunas destinadas a intervenciones de salud pública en gran escala deben:

- cumplir los requisitos de calidad definidos en la declaración de política general de la OMS sobre la calidad de las vacunas²;
- ser inocuas y tener un efecto significativo contra la enfermedad en todas las poblaciones destinatarias;
- cuando van destinadas a los lactantes o a los niños pequeños, adaptarse fácilmente a los calendarios y la cronología de los programas nacionales de inmunización infantil;
- no interferir de forma significativa con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente;
- estar formuladas de manera que se tengan en cuenta las limitaciones técnicas normales, por ejemplo en lo referente a la refrigeración y la capacidad de almacenamiento;
- venderse a precios apropiados para los distintos mercados.

Posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis A

Las vacunas contra la hepatitis A disponibles actualmente son todas de buena calidad y se ajustan a las recomendaciones de la OMS indicadas más arriba. Sin embargo, no están autorizadas para su administración a niños de <1 año. Su eficacia es variable en estos niños debido a la interferencia de los anticuerpos maternos adquiridos de manera pasiva. Aunque las vacunas actuales confieren una protección prolongada tras la administración parenteral de dos dosis con un intervalo de 6-18 meses, una sola dosis permite obtener igualmente una inmunidad elevada. Por consiguiente, se recomienda estudiar la duración de la protección que confiere la administración de una sola dosis.

La planificación de los programas de inmunización en gran escala contra la hepatitis A debe incluir un análisis cuidadoso de la relación costos-beneficios y de la sostenibilidad de las diversas estrategias de prevención que se pueden aplicar, así como una evaluación de las posibles consecuencias epidemiológicas a largo plazo con diferentes niveles de cobertura.

Los países en los que la hepatitis A es muy endémica, la exposición al virus es prácticamente universal antes de los 10 años. En estos países su forma clínica suele ser un problema de salud pública de poca importancia, que no justifica la realización de operaciones de inmunización en gran escala.

En los países desarrollados con una endemicidad baja y con una tasa elevada de incidencia de la enfermedad en poblaciones concretas de alto riesgo, se puede recomendar la vacunación de dichas poblaciones contra la hepatitis A. Los grupos de alto riesgo son los consumidores de drogas por inyección, los homosexuales, las personas que viajan a zonas de alto riesgo y ciertos grupos étnicos o religiosos. Sin embargo, hay que señalar que los programas de vacunación orientados a grupos específicos de alto riesgo pueden tener sólo un efecto reducido en la incidencia nacional global de la enfermedad.

En las zonas con endemicidad intermedia, en las que la transmisión en el conjunto de la población se produce sobre todo de una persona a otra, a menudo con brotes periódicos frecuentes, la lucha contra la hepatitis A se puede llevar a cabo mediante programas de inmunización generalizada.

² Documento WHO/VSQ/GEN/96.02, disponible en el Centro de documentación del VAB, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.

En las situaciones de aparición de un brote, las recomendaciones para la vacunación dependen de la epidemiología de la hepatitis A en la comunidad y de la viabilidad de poner en marcha con rapidez un programa de inmunización generalizada. El mayor éxito con el uso de la vacuna contra la hepatitis A en la lucha contra brotes en toda una comunidad se ha conseguido en pequeñas comunidades independientes, cuando la vacunación se comienza en una etapa inicial del brote y cuando se obtiene una cobertura elevada de las cohortes de diversas edades. Las actividades de vacunación deben ir acompañadas de educación sanitaria y mejora del saneamiento.

Aunque la carga de morbilidad asociada con la hepatitis A es considerable en muchos países, la decisión de incluir la vacuna en los programas de inmunización infantil sistemática se debe adoptar en el marco de la serie completa de intervenciones de inmunización disponibles. Son, por ejemplo, las vacunas contra la hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, la rubéola y la fiebre amarilla, y en un futuro próximo las vacunas antimeningocócicas, porque todas ellas probablemente tendrán grandes repercusiones en la salud pública.