

Hepatitis A y B en pacientes con enfermedad hepática crónica

MARÍA LUISA GONZÁLEZ-DIÉGUEZ

Servicio de Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo. España.

Uno de los principios en el cuidado de los pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) consiste en evitar las situaciones o los factores que puedan acelerar su progresión, producir un deterioro súbito de la función hepática o favorecer la aparición de complicaciones. En este sentido, hay datos que sugieren que la infección aguda por los virus A y B de la hepatitis tiene un curso más grave en este tipo de pacientes que en aquellos sin enfermedad hepática previa. Aunque existen medidas higienicosanitarias útiles para reducir el riesgo de transmisión de estos virus, en el momento actual la vacunación constituye el método más eficaz para conseguirlo.

Hepatitis A

Riesgo de infección

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) es un importante problema de salud pública debido a su transmisión fecal-oral. En España, como consecuencia de la mejora de las condiciones higienicosanitarias, el patrón epidemiológico está cambiando, por lo que la infección es poco frecuente en la edad infantil y una proporción cada vez mayor de personas alcanza la adolescencia y la edad adulta en situación de poder infectarse por el VHA. Como consecuencia de ello, la hepatitis A se ha convertido en los últimos años en la causa más frecuente de hepatitis aguda vírica en adultos en nuestro medio¹. Los pacientes con EHC no tienen un riesgo mayor que la población general de adquirir la infección y el mismo estará determinado por la proporción de sujetos susceptibles de infectarse. La prevalencia de inmunidad frente al VHA en pacientes con hepatitis crónica B o C en España es del 20% en menores de 20 años de edad, del 50-70% entre los 20 y 40 años y del 80-90% en pacientes mayores de 40 años, con una tasa media del 75%², siendo estas cifras similares a las halladas en la población general³.

Consecuencias de la infección

Habitualmente la infección por el VHA tiende a ser leve-moderada en niños y adolescentes, aumentando la gravedad con la edad. La hepatitis fulminante es poco frecuente. La mortalidad por VHA es globalmente inferior al 0,2%, incrementándose

Puntos clave

- Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte cuando padecen una infección aguda por los virus de la hepatitis A o B.
- Diversos organismos sanitarios recomiendan la vacunación frente a ambos virus en pacientes con enfermedad hepática crónica.
- La estrategia frente al VHA recomendable en el momento actual es vacunar únicamente a sujetos susceptibles (vacunación selectiva).
- Los pacientes con enfermedad hepática crónica deben ser vacunados con dosis doble de vacuna frente al VHB (40 µg).
- Los mejores resultados de la vacunación frente a ambos virus se obtienen cuando los pacientes son vacunados en fases iniciales de su enfermedad hepática.

hasta el 1,8% en personas mayores de 50 años⁴. Teóricamente, las consecuencias de padecer una hepatitis aguda A deberían ser más graves en pacientes con EHC que en sujetos sanos y varios estudios sugieren que esto realmente es así, y que afecta tanto a portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB) como a pacientes con hepatitis crónica C o con EHC de otra etiología. Un estudio epidemiológico de 115.551 casos de hepatitis A, realizado por los Centers for Disease Control (CDC) entre 1983 y 1988, demostró que la mortalidad fue 58 y 23 veces mayor respectivamente en portadores crónicos del VHB y en pacientes con EHC que en sujetos sin enfermedad hepática⁵. Por otra parte, en un estudio longitudinal realizado en Italia en 432 pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y susceptibles de infectarse por el VHA, 7 (41%) de los 17 que presentaron durante el seguimiento una hepatitis A desarrollaron un fallo hepático fulminante y 6 de ellos fallecieron⁶, si bien estos resultados tan alarmantes no han sido confirmados por otros autores⁷. Como consecuencia de estos datos, los CDC recomiendan la vacunación frente a la hepatitis A en pacientes con EHC⁵.

Estrategias de vacunación

Existen tres estrategias de vacunación frente al VHA:

1. Universal. Consiste en vacunar a todas las personas sin determinar previamente su estado inmunológico frente al VHA.
2. Selectiva. Mediante la que sólo se vacuna a los sujetos susceptibles.
3. Semiselectiva. Se administra la primera dosis de la vacuna al mismo tiempo que se determina la presencia de anticuerpos y posteriormente se completa la vacunación únicamente en aquellos que no hayan tenido contacto previo con el VHA⁸.

Existen varios estudios que evalúan el coste-efectividad de estos programas y en ellos se concluye que cuando las tasas de inmunidad se incrementan, el coste absoluto de las estrategias selectiva y semiselectiva disminuye, recomendándose en EE.UU. realizar la vacunación selectiva cuando dichas tasas son superiores al 12-20%^{8,9}. En un estudio de este tipo, realizado en España, se recomienda la detección prevacunal de anti-VHA en poblaciones con una prevalencia superior al 27%³. Ya que actualmente en nuestro medio las tasas de inmunidad en adultos con EHC son superiores a esta cifra, en ellos está justificada la determinación del anti-VHA previamente a la administración de la vacuna, aunque es posible que en los próximos años esta situación pueda modificarse.

Resultados de la vacunación

Un estudio multicéntrico internacional comparó la eficacia y la seguridad de la vacuna frente al VHA en pacientes con EHC compensada de distinta etiología y en un grupo de sujetos sanos. Tras la primera dosis, se observó seroconversión en una proporción significativamente superior de sujetos sanos (93%) con respecto a los pacientes con hepatitis crónica C (74%) o con enfermedad hepática no vírica (83%); no obstante, tras la segunda dosis las diferencias desaparecieron. Sin embargo, el título de anti-VHA en todos los grupos con EHC fue significativamente inferior al obtenido en los sujetos sanos. Los efectos adversos observados fueron similares en ambos grupos¹⁰. En otro estudio, en el que se comparó la eficacia de la vacunación en pacientes con EHC compensada y descompensada, se observó que la tasa de seroconversión tras la segunda dosis fue significativamente menor en los pacientes con enfermedad descompensada (66%) que en aquellos con hepatitis crónica o cirrosis bien compensada (96%)¹¹. En este estudio se comprobó, además, que el único parámetro útil para predecir la respuesta era el grado de disfunción hepática, de manera que la probabilidad de respuesta en los pacientes con cirrosis en estadio A de Child-Pugh fue 4,85 veces mayor que la de los pacientes con cirrosis en estadios B o C y que los títulos de anticuerpos alcanzados eran menores a medida que aumentaba el grado de disfunción hepática. Es posible que en este tipo de pacientes con EHC descompensada sean necesarias dosis superiores de vacuna o pautas alternativas de vacunación para conseguir mayores tasas de protección, aunque este aspecto aún no ha sido estudiado. En cualquier caso, los pacientes con EHC deben vacunarse en las fases iniciales de su enfermedad.

Hepatitis B

Riesgo y consecuencias de la infección

Aunque por diversos motivos la incidencia de hepatitis agudas por VHB en nuestro medio está disminuyendo¹, la infección por este virus sigue siendo un problema sanitario, ya que aproximadamente un 2-3% de las hepatitis agudas en adultos evolucionan a la cronicidad y entre un 0,1 y 0,5% de los casos pueden dar lugar a un cuadro de fallo hepático fulminante. El riesgo de adquirir la infección en los pacientes con EHC no debe ser superior al de la población general, si se exceptúa el caso de los pacientes con hepatitis crónica C que han contraído esta infección como consecuencia del consumo de drogas por vía i.v. Los datos existentes en la literatura con respecto a la gravedad de la hepatitis aguda B en pacientes con EHC son escasos. Un estudio reciente, en el que se comparó la evolución de 41 episodios de hepatitis aguda B en pacientes anti-VHC positivo y negativo, demostró que el desarrollo de una hepatitis grave, definida por una tasa de protrombina inferior al 25% o aparición de encefalopatía o ascitis, fue significativamente más frecuente en pacientes anti-VHC positivo (29%) que en aquellos anti-VHC negativo (0%)¹². No existen, por otra parte, datos que demuestren que la hepatitis aguda B en pacientes con enfermedad hepática alcohólica, el otro gran grupo de pacientes con EHC, tenga peor pronóstico que en sujetos sanos, aunque parece lógico pensar que sea así. Finalmente, los pacientes con EHC no causada por el VHB y sometidos a trasplante hepático pueden adquirir una infección B *de novo*, con el consiguiente riesgo de pérdida del injerto y/o muerte del receptor¹³. Por todo lo anterior, la vacunación frente al VHB ha sido recomendada en los pacientes con EHC¹⁴.

Inmunogenicidad de la vacuna antihepatitis B

Las vacunas recombinantes frente al VHB son altamente eficaces y seguras, con tasas de seroconversión superiores al 90% en la población sana. Los pacientes con EHC presentan una peor respuesta, oscilando entre el 15 y el 80%, dependiendo de la etiología de la enfermedad hepática, de la dosis y la pauta de vacunación empleadas y fundamentalmente del grado de disfunción hepática. En los estudios que han comparado la eficacia de la vacunación en sujetos sanos y en pacientes con hepatitis crónica C se ha observado una respuesta significativamente inferior en estos últimos, tanto utilizando dosis estándar¹⁵ como doble dosis de vacuna¹⁶. En este último estudio¹⁶ se demostró que la respuesta era peor en los pacientes que en la biopsia hepática tenían síntomas de cirrosis (54%) que en los que únicamente padecían hepatitis crónica (80%). Los pacientes con enfermedad hepática alcohólica tienen también unas tasas de respuesta inferiores y más débiles que los alcohólicos sin enfermedad hepática y que los sujetos sanos¹⁷. Un estudio aleatorizado en el que se comparó la eficacia de la dosis estándar con la dosis doble en 100 pacientes alcohólicos demostró que las tasas de respuesta fueron significativamente mayores en los que recibieron 40 µg (75%) que en aquellos que fueron vacunados con 20 µg (46%) y que aparte de la dosis de vacuna, la cifra de albúmina fue el único parámetro capaz de predecir la probabilidad de respuesta¹⁸. Las tasas de respuesta más bajas (16%) se han descrito en pacientes con enfermedad hepática descompensada que se encuentran en lista de espera de trasplante hepático y que han

sido vacunados con dosis estándar¹⁹, consiguiendo aumentar estas cifras hasta un 45% cuando se utiliza doble dosis de vacuna²⁰. Por otra parte, en estos pacientes parece razonable utilizar una pauta rápida (0, 1 y 2 meses o 0, 2 y 4 semanas) para intentar completar la vacunación antes de que se realice el trasplante hepático.

En definitiva, se puede concluir que los pacientes con EHC deben ser vacunados frente al VHB en los estadios iniciales de su enfermedad, utilizando doble dosis de vacuna. Por otra parte, en los pacientes que han respondido a la vacuna probablemente deban realizarse determinaciones periódicas del título de anti-HB y administrar dosis de recuerdo cuando éstos descienden por debajo de 10 mUI/ml, tal como se recomienda en pacientes inmunodeprimidos²¹.

Actitud en pacientes no respondedores

El tabaco, el índice de masa corporal, la edad mayor de 40 años y determinados tipos de HLA se han relacionado con la falta de respuesta a la vacuna frente al VHB en la población sana. Sin embargo, en los pacientes con EHC, sólo el grado de disfunción hepática se ha encontrado como factor asociado a una peor respuesta. No existe una actitud clara a seguir en los pacientes con EHC "no respondedores" a la vacunación, aunque una proporción de ellos puede beneficiarse de la administración de dosis adicionales^{15,20}. Existen estudios que demuestran la utilidad de nuevas vacunas, que contienen pre-S1/pre-S2²² o con nuevos adyuvantes²³ en sujetos sanos que no han respondido a las vacunas de que se dispone actualmente. Aunque estas nuevas vacunas parecen prometedoras, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados, así como para conocer su eficacia y seguridad en los pacientes con EHC.

Vacunas combinadas

Las vacunas bivalentes, que combinan componentes inmunógenos del VHA y VHB dentro de una sola formulación, podrían reducir el coste de la vacunación y proporcionar protección frente a ambos virus. Existe una vacuna (Twinrix), desarrollada por GlaxoSmithKline Biologicals, con más de 720 U ELISA de vacuna VHA y 20 µg de HBsAg por ml de dosis, altamente inmunógena y bien tolerada que ha sido aprobada para ser administrada en adultos y niños sanos¹⁴. No obstante, en el momento actual esta vacuna tiene un papel limitado en los pacientes con EHC, ya que la mayoría de ellos son inmunes frente al VHA y por otra parte sería necesario realizar estudios comparando los resultados obtenidos con dosis estándar y doble en este tipo de pacientes.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis
■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Rodríguez M, Martínez A, Sala P, Pérez A, Linares A, Sánchez-Lombrana JL, et al. Etiología y epidemiología de 547 episodios de hepatitis viral aguda diagnosticados en adultos en un hospital general (1983-1994). *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:285-91.
- Diago M, Lujan V, García R, Cors R, Carbonell P, Tuset C, et al. Prevalencia de anti-VHA en pacientes con hepatopatías crónicas. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:324-6.
- Navas E, Bayas JM, Bruguera M, Vidal J, Gali N, Taberne JL, et al. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-VHA en los programas de vacunación antihepatitis A. *Med Clin* 1995 (Barc) 105:168-71.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1996;45(RR-15):1-30.
- Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: Changing patterns. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis H, editors. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; p. 14-20.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casalli F, Concia E, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
- Mele A, Tosti ME, Stroffolini T. Hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:1771.
- Duncan M, Hirota W, Tsuchida A. Prescreening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: A prospective cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1792-5.
- Siddique F, Mutchnick M, Kinze J, Peleman R, Naylor P, Ehrinpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C: Implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:858-63.
- Keefe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Krause DS, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998;27:881-6.
- Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Lallan MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology* 2001;34:28-31.
- Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 2002;36:1285-91.
- Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core-antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl* 2001;7:51-8.
- Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B, and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis. An update. *Dig Dis Sci* 2002;47:1183-94.
- Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;31:230-4.
- Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Nadir A, Van Thiel DH. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002;97:435-9.
- Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci* 1988;33:262-9.
18. Rosman AS, Basu P, Galvin K, Lieber CS. Efficacy of a high and accelerated dose of hepatitis B vaccine in alcoholic patients: A randomized clinical trial. *Am J Med* 1997;103:217-22.
- Chalasani N, Smallwood G, Halcomb J, Fried MW, Boyer TD. Is vaccination against hepatitis B infection indicated in patients waiting for or after orthotopic liver transplantation? *Liver Transpl Surg* 1998;4:128-32.
- Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanroman A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 2000;6:440-2.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
22. Zuckerman JN, Zuckerman AJ, Symington I, Du W, Williams A, Dickson B, et al. Evaluation of a new hepatitis B triple-antigen vaccine in inadequate responders to current vaccines. *Hepatology* 2001;34:798-802.
- Tholen S, Van Damme P, Mathei C, Leroux-Roels G, Desombere I, Safary A, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine* 1998;16:708-14.