

Estrategias de vacunación en pacientes con cirrosis avanzada

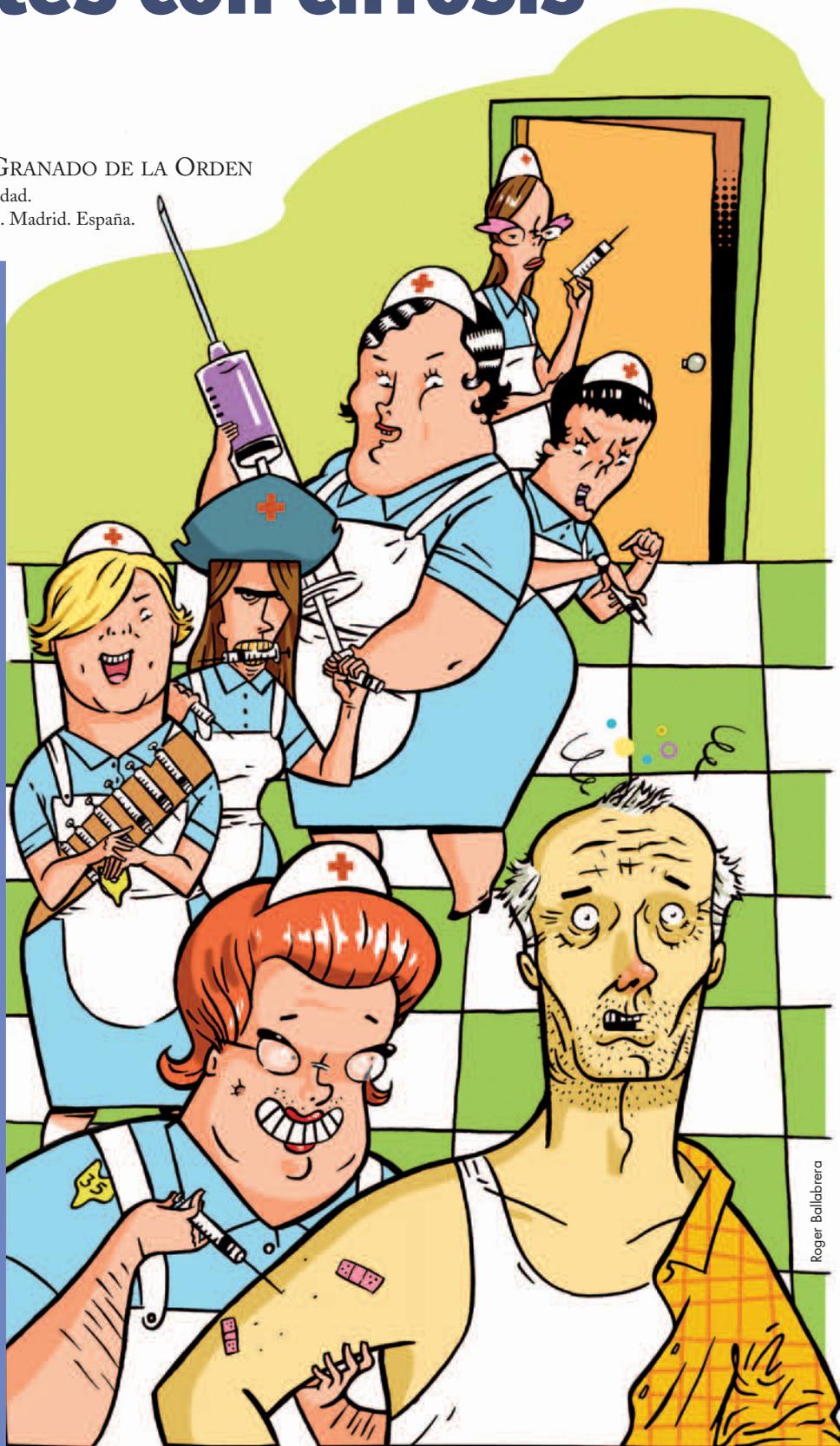
PAZ RODRÍGUEZ-PÉREZ Y SUSANA GRANADO DE LA ORDEN

Servicio de Medicina Preventiva y Gestión de Calidad.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Puntos clave

- La hepatitis por virus A que aparece en pacientes con enfermedad hepática crónica produce un cuadro más grave y con una mayor mortalidad que en la población general.
- La vacuna contra el virus de la hepatitis A es segura en todos los pacientes con cirrosis y alcanza altos niveles de efectividad en los pacientes con cirrosis compensada, por lo que debe administrarse a todos los pacientes cirróticos; es recomendable su administración en el estadio más precoz posible de la enfermedad hepática.
- La vacunación contra el virus de la hepatitis B en pacientes cirróticos tiene peores resultados que en la población general.
- En los pacientes con enfermedad leve o moderada, la pauta de vacunación rápida (0-1-2) con doble dosis (dosis de 40 µg i.m.) es segura e inmunógena, y presenta peores resultados en los pacientes con cirrosis avanzada o descompensada.
- Se recomienda la administración anual de una dosis de vacuna antigripal por vía intramuscular en pacientes con cirrosis avanzada.
- La administración de vacuna antineumocócica 23-valente está indicada en enfermos cirróticos, y precisa revacunación cada 5 años.



La infección¹ es una de las principales causas de descompensación, hospitalización y muerte en pacientes cirróticos. Las estrategias preventivas en estos pacientes incluyen la prevención de infecciones víricas o bacterianas específicas mediante vacunas y quimioprofilaxis. Cuatro vacunas deben ser especialmente consideradas en pacientes cirróticos: la vacuna antineumocócica, la antigripal y las vacunas contra el virus de la hepatitis A (VHA) y el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes susceptibles²⁻⁵. En el presente artículo se analiza la incidencia de estas enfermedades prevenibles mediante vacunación, su potencial morbimortalidad, así como las pautas de vacunación recomendadas, dosis y vías para cada una de ellas.

Hepatitis A

Incidencia y morbilidad asociada

La hepatitis por virus A (HVA), para la que disponemos de vacuna eficaz y segura, continúa siendo un importante problema de salud pública dentro y fuera de nuestro país. Aunque para los pacientes cirróticos no está documentado un mayor riesgo de infección por VHA, hay evidencias de que el riesgo de presentar insuficiencia hepática grave es mucho mayor que en la población general⁶⁻⁹. Así, en un estudio de revisión recientemente publicado sobre la HVA en pacientes con enfermedad hepática crónica¹⁰, se comunica una elevada incidencia de hepatitis aguda fulminante en estos pacientes con tasas de mortalidad que van del 0 al 100%. La presencia de infección por virus B o C incrementa el riesgo de mortalidad de la sobreinfección por el VHA, especialmente en el caso de pacientes con virus de la hepatitis C (VHC), entre quienes la mortalidad puede llegar hasta el 35,3%¹⁰.

Vacunación contra la hepatitis por virus A

La gravedad y el potencial desenlace fatal de la HVA en el paciente cirrótico, junto con la seguridad y la eficacia de esta vacuna, avalada por estudios multicéntricos⁹, ha llevado al Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)² a recomendar la vacunación contra la HVA en los pacientes cirróticos. En el estudio de Keeffe⁹, en el que se analizan la seguridad y la efectividad de esta vacuna inactivada en 167 personas sanas, 44 con hepatitis por VHB, 87 con hepatitis por VHC y 63 con otras enfermedades hepáticas crónicas, excluyendo previamente a todos los que tenían marcadores contra el VHA positivos y a los pacientes con enfermedad hepática crónica grave, entre el 94 y el 98% de los vacunados desarrollaron anticuerpos frente al VHA (títulos superiores a 10 U/l) un mes después de la segunda dosis. Aunque no se demostraron diferencias en la tasa de seroconversión de las personas con enfermedad hepática leve o moderada frente a las personas sanas, sí se detectaron en las medias geométricas de los valores de anticuerpos de los diferentes grupos de estudio. La pauta de vacunación en todos los casos consistió en 2 dosis, separadas por 6 meses, de vacuna contra el VHA. La seguridad de la vacuna también fue similar en los 2 colectivos.

Por el contrario, la vacunación contra el VHA en pacientes con enfermedad hepática crónica grave o en receptores de trasplante muestra menos eficacia y alcanza valores de seroconversión (títulos superiores a 10 U/l) en porcentajes que varían del 0 al 66%¹¹⁻¹² según las diferentes series, con medias geométricas de los títulos de anti-HVA menores que en los pacientes con enfermedad hepática crónica leve o moderada. Antes de iniciar una pauta vacunal, se recomienda realizar una valoración de los títulos de anticuerpos contra el VHA, debido a la elevada seroprevalencia de esta infección en pacientes con enfermedad hepática crónica. Sin embargo, no está indicado valorar los títulos posvacunación, dado que más del 95% de los pacientes van a seroconvertir (tabla 1).

En conclusión, se puede afirmar que el riesgo de desarrollar formas graves de hepatitis A, y que se asocian con más riesgo de mortalidad, es superior en pacientes con enfermedad hepática crónica. Teniendo en cuenta que la vacuna contra la HVA es segura y razonablemente efectiva, debería administrarse a todos los pacientes con cirrosis que no tengan exposición previa al VHA; por otra parte, es recomendable su administración en el estadio más precoz de la enfermedad.

Hepatitis B

Incidencia y morbilidad asociada

Más de 350 millones de personas en el mundo presentan hepatitis B. Esta enfermedad es la principal causa de cirrosis y cáncer hepático. Al igual que en el caso de la HVA, diversos estudios^{9,13} han demostrado que la infección aguda por VHB en pacientes con enfermedad hepática previa (fundamentalmente hepatitis C) tiene un curso más grave, con una mayor probabilidad de fracaso hepático. Así pues, la vacunación contra el virus B parece una aproximación teórica adecuada.

Vacunación contra el virus de la hepatitis B

Diversos estudios han indicado que la respuesta de la vacunación contra el VHB en pacientes con enfermedad hepática crónica depende del grado de deterioro de la enfermedad hepática; así, los pacientes con enfermedad hepática leve o moderada responden de manera favorable, lo que no ocurre en pacientes con enfermedad grave⁹. En el caso de la cirrosis alcohólica compensada, se ha documentado una seroconversión posvacunal superior al 93%, mientras que, en el caso de la cirrosis alcohólica descompensada, estas tasas están alrededor del 50%⁹. La pauta habitualmente recomendada es la de 3 dosis intramusculares de 40 µg administrada mensualmente (0-1-2). La pauta rápida de 0-1-2-6 meses de vacunación con al-

Tabla 1. Recomendaciones para la determinación de anticuerpos prevacunación y posvacunación contra el virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis B

	Prevacunales	Posvacunales
Hepatitis A	Sí	No
Hepatitis B	Sí	Sí

tas dosis (40 µg) frente a la estándar de 0-1-6 ha demostrado una mejor respuesta tanto en proporción de seroconversión (el 75 frente al 46%, respectivamente) como en títulos alcanzados (el 76,4 frente al 39,4 mU/l, respectivamente)¹⁴. Un estudio publicado muy recientemente¹⁵ muestra que dosis incluso más elevadas (80 µg i.m.) de vacuna contra el VHB en los pacientes previamente no respondedores a la pauta estándar de 3 dosis intramusculares de 40 µg administradas mensualmente son capaces de inducir respuesta anti-HBs (anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B).

En la reciente conferencia de consenso de la hepatitis C, auspiciada por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos¹⁶, se recomienda vacunar contra el VHA y el VHB en los pacientes con infección por el VHC. Sin embargo, la ACIP³ recomienda únicamente la vacuna contra el VHA.

En conclusión, se puede afirmar que la vacunación contra el VHB en pacientes cirróticos muestra peores resultados en cuanto a respuesta anti-HBs que en la población general. No obstante, en los pacientes con enfermedad leve o moderada, la pauta de vacunación rápida (0-1-2) con doble dosis (dosis de 40 µg i.m.) es segura e inmunógena, y presenta peores resultados en los pacientes con cirrosis avanzada o descompensada. Dada la elevada prevalencia de marcadores positivos contra el VHB, se recomienda realizar controles previos y posteriores a la vacunación para conocer el nivel de protección posvacunación.

Gripe

Incidencia y morbilidad asociada

La gripe es un importante problema de salud pública de forma que, aproximadamente, el 10% de la población se ve afectada cada año. No se conoce con claridad si la incidencia de gripe en los pacientes cirróticos es mayor que en la población general, sin embargo, las consecuencias de la infección por el virus de la gripe en estos enfermos son más graves que en población sana. Un estudio realizado por Duchini et al^{17,18} señala que presentar una gripe puede ser motivo de descompensación hepática en pacientes cirróticos. Por otra parte, la gripe se puede complicar con infecciones bacterianas, a las que estos pacientes son especialmente vulnerables, y que pueden producir descompensación hepática e incluso la muerte¹⁹.

Vacunación contra el virus de la gripe

La vacunación anual contra el virus de la gripe es la estrategia principal para reducir las complicaciones y la mortalidad debida a esta enfermedad. En la situación actual, con brotes epidémicos anuales en los meses fríos producidos por 2 subtipos del virus A (H1N1, H3N2) y/o por virus B, la vacunación se realiza con una vacuna trivalente inactivada que contiene las cepas que, probablemente, van a circular ese invierno. En adultos, se administra una sola dosis anual de 0,5 ml en los meses de otoño, en la región deltoidea y por vía intramuscular.

Los efectos secundarios son poco importantes. Consisten en reacciones locales (dolor, inflamación, eritema o induración en la zona de inoculación) autolimitadas que ocurren en un 5% de los vacunados. La fiebre u otras reacciones sistémicas como escalofríos, malestar, dolor de cabeza y mialgias son poco importantes. Las reacciones alérgicas de tipo urticaria, angioedema, asma o anafilaxia son muy poco frecuentes. En las

cepas de vacunas que contienen hemaglutinina porcina se han descrito aisladamente casos de síndrome de Guillain-Barré. No está clara la posible relación entre otros tipos de vacuna antigripal y el síndrome de Guillain-Barré. Tras la vacunación pueden producirse casos falsos positivos en la serología del VIH, el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) y el VHC. Esta respuesta es rara, de corta duración y se atribuye a una respuesta inespecífica de la inmunoglobulina (Ig)M. No se han encontrado diferencias en la aparición de efectos secundarios en pacientes cirróticos crónicos²⁰.

Aunque las Guías de los Center for Disease Control and Prevention (CDC) no incluyen, específicamente, la vacuna de la gripe entre las recomendadas en pacientes con enfermedad hepática crónica, debido a la escasez de estudios sobre su impacto⁵, diversos estudios justifican la utilización de la vacuna de la gripe en pacientes con enfermedad hepática avanzada. El estudio realizado por Cheong et al²¹ indica que los pacientes cirróticos pueden beneficiarse de la vacunación anual de la gripe, pues la respuesta inmunológica humoral a la vacuna en estos pacientes es equiparable a la encontrada en individuos sanos. Sin embargo, la respuesta inmunitaria celular en pacientes en estadio C de Child-Pugh fue más baja que en los controles sanos y que en los pacientes en estadio B de Child-Pugh. El estudio realizado por Gaeta et al²⁰ en pacientes con enfermedad hepática crónica por VHB y VHC encontró una respuesta inmunitaria del 75-85% (este estudio no incluyó a pacientes con cirrosis de origen alcohólico, que podrían tener una peor respuesta inmunitaria).

Si bien se necesitan más estudios para evaluar la efectividad en condiciones reales de la vacuna de la gripe en pacientes con cirrosis avanzada y su eficacia para reducir complicaciones o descompensación de la enfermedad hepática subyacente, la vacunación antigripal en los pacientes cirróticos crónicos, al igual que en otras enfermedades crónicas debilitantes, parece una opción recomendable.

Neumococo

Incidencia y morbilidad asociada

La incidencia global de enfermedad por *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es difícil de determinar. Sin embargo, está demostrado que este microorganismo es la causa más frecuente de neumonía adquirida en la comunidad. Los pacientes con enfermedad hepática grave presentan una mayor morbilidad y mortalidad debida a la infección neumocócica que la población sana²².

Vacunación contra el neumococo

La vacuna antineumocócica disponible en la actualidad es una vacuna polivalente compuesta por polisacáridos capsulares de 23 serotipos distintos de neumococo (25 µg de cada uno) en una suspensión total de 0,5 ml, con timerosal como conservante. Se administra una dosis intramuscular, en el músculo deltoideo, o subcutánea, y es necesaria la revacunación a los 5 años.

Los efectos secundarios locales son, por lo general, leves e incluyen inflamación, induración y eritema en el lugar de la inyección; únicamente en menos del 1% se han descrito reacciones locales intensas. La aparición de reacciones anafilácticas es

Tabla 2. Respuesta inmunitaria, pauta y vía de administración de las vacunas indicadas en pacientes cirróticos

	Hepatitis A	Hepatitis B	Gripe	Neumococo
Respuesta inmunitaria				
Cirrosis leve	Buena	Buena	Buena	Buena
Cirrosis moderada	Buena	Buena	Buena	Buena
Cirrosis avanzada	Pobre	Pobre	Pobre	Pobre
Dosis y pauta vacunal	2 dosis (0, 6-12)	3 dosis de 40 µg (0, 1, 2)	0,5 ml anual	0,5 ml (recuerdo cada 5 años)
Vía de administración	i.m.	i.m.	i.m.	i.m. o s.c.

i.m. intramuscular; s.c.: subcutánea.

muy rara, aunque pueden presentarse reacciones alérgicas leves. Se han descrito casos ocasionales de trombocitopenia, alteraciones neurológicas y síndrome de Guillain-Barré, aunque la relación causal con la vacuna no ha podido establecerse.

La vacuna contra el neumococo está recomendada en pacientes con enfermedad hepática avanzada^{4,23}. Sin embargo, la respuesta inmunológica de estos pacientes contra la vacuna no se conoce bien. En un estudio realizado por Pirovino et al²⁴ en 1984 no se encontraron diferencias en la respuesta inmunológica a la vacuna antineumocócica 14-valente en pacientes cirróticos con respecto a la población sana. McCashland et al²⁵ estudiaron la respuesta inmunológica a la vacuna 23-valente, y encontraron que, aunque los pacientes con cirrosis avanzada respondían a esta vacuna, los títulos de anticuerpos IgA e IgM descendían más rápidamente que en la población sana en los 6 meses siguientes a la vacunación y, aunque podían llegar al trasplante con valores de IgG e IgA todavía elevados, los perdían en los 3 meses posteriores al trasplante. Aunque se necesitan más estudios que evalúen la inmunogenicidad, la eficacia y el momento óptimo de vacunación en este grupo de pacientes, la vacuna antineumocócica 23-valente está recomendada en los enfermos con cirrosis avanzada.

En la tabla 2 se presenta un resumen sobre la capacidad de respuesta, dosis y vía de administración de estas vacunas en función del estado de la cirrosis. Es importante recordar que, además de las vacunas señaladas anteriormente, el paciente cirrótico debe recibir las vacunas que le corresponden según su grupo de edad, y es especialmente importante, al tratarse generalmente de pacientes adultos, la vacuna contra el tétanos-difteria.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Johnson DH, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:363-71.

- CDC: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR Recomm Rep.* 2006;19:55(RR-7):1-23.
- CDC: Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) *MMWR Recomm Rep.* 1991;40(RR-13):1-19.
- CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the ACIP. *MMWR 46 (RR 08):* 1-32, 1997.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:40.
- Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med.* 1989;110:838-9.
- Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med.* 1998;128:111-4.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 1998;338:286-90.
- Keefe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol.* 1995;90:201-5.
- Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: a rationale for vaccination. *Vaccine.* 2003;21:2238-41.
- Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology.* 2001;34:28-31.
- Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation.* 2001;72:272-6.
- Koff RS. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33:20-6.
- 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.
- Lee SD, Chan CY, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 1999;59:463-8.
- Aziz A, Aziz S, Li DS, Murphy L, Leone N, Kennedy M, et al. Efficacy of repeated high-dose hepatitis B vaccine (80 µg) in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat.* 2006;13:217-21.
- Duchini A, Viernes ME, Nyberg LM, Hendry RM, Pockros PJ. Hepatic decompensation in patients with cirrhosis during infection with influenza A. *Arch Intern Med.* 2000;160:113-5.
- Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transp.* 2000;6:531-42.
- Navasa M, Rimola A, Rodés J. Bacterial infections in liver disease. *Sem Liver Dis.* 1997;17:323-33.
- Gaeta GB, Stornaiuolo G, Precone DF, Amendola A, Zanetti AR. Immunogenicity and safety of an adjuvanted influenza vaccine in patients with decompensated cirrhosis. *Vaccine.* 2002;20 Suppl 5:B33-5.
- Cheong HJ, Song JY, Park JW, Yeon JE, Byun KS, Lee CH, et al. Humoral and cellular immune responses to influenza vaccine in patients with advanced cirrhosis. *Vaccine.* 2006;24:2417-22.
- Ramos JM, Cuenca M, Fernández ML. Estudio retrospectivo y comparativo de la bacteriemia por neumococo en pacientes con hepatopatía crónica. *An Med Interna.* 1996;13:313-6.
- Simberkoff MS, Cross AP, Al-Ibrahim M, et al. Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. *N Engl J Med.* 1986;315:1318-27.
- Pirovino M, Lydick E, Grob PJ, Arrenbrecht S, Altorf J, Schmid M. Pneumococcal vaccination: the response of patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology.* 1984;4: 946-9.
- McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis.* 2000;181:757-60.