

# Respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis A en pacientes con VIH

Fritzsche C, Bergmann L, Loeberman M et al. Immune response to hepatitis A vaccine in patients with HIV. *Vaccine* 2019;37:2278-2283

Estudio retrospectivo transversal cuyo objetivo es de evaluar el impacto de varios factores que pudieran influir en la respuesta inmune a la **vacuna monocomponente de hepatitis A** (Vaqta o Havrix) o a la combinada A+B en personas de 18 o más años con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Entre los factores se estudió el recuento de células CD4, la relación CD4/CD8, la carga vírica, el tipo de vacuna y la terapia antiretroviral. Tras una pauta de vacunación el 80.2% de los pacientes desarrollaron anticuerpos frente a HA de los que el 81.5% habían recibido vacuna A monocomponente y el 79.2% la combinada A+B. En el primer grupo, los factores que significativamente se asociaban con una mejor respuesta fue el de mayor conteo de CD4, mayor relación y menor intervalo entre la vacunación y el control serológico.

En el segundo grupo, los factores fueron la menor edad y el sexo femenino. Al aplicar la regresión logística multivariante, el intervalo entre vacuna y serología de más de cinco años respecto de menos de uno, se asoció significativamente con una disminución de la seroconversión postvacunal.

Los autores concluyen que los pacientes, al menos los de treinta o más años, deberían de pasar por una serología para confirmar seroconversión. Por otra parte, debido al *waning* inmunitario, se podría plantear un control serológico cada dos

años. El tipo de vacuna recibido no afecta a la respuesta inmune.

[Respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis A en pacientes con VIH](#)

---

## [Impacto de la estrategia de vacunación masiva universal de dosis única contra la hepatitis A en Brasil](#)

Dutra Souto F, de Brito W, Fernandes C. Impact of the single-dose universal mass vaccination strategy against hepatitis A in Brazil. *Vaccine* 2019;37:771-775

El Ministerio de Salud de Brasil incluyó la **vacuna de hepatitis A** con carácter universal entre los 15 y 24 meses en agosto de 2014 (en 2017 la vacunación se extendió a los menores de cinco años) en régimen de una dosis.

Los autores analizan las series temporales de los casos de esa enfermedad reportados al sistema nacional de vigilancia entre 2010 y 2017 para evaluar el impacto de la vacuna en la incidencia de la enfermedad en los años iniciales de implantación de la medida (2015-2017). Las tendencias temporales mostraron un descenso significativo en los casos reportados entre 2010 y 2017 ( $p=0.023$ ). Por grupos de edad se constató un impresionante descenso en los de menos de cinco años, pasando de 949 casos en 2014 a 31 en 2017 (-96.8%). Este descenso también afectó a los de cinco a catorce años (97.8%)

y a los de 15 a 19 (85.1%).

En 2017 aumentó el número de casos en un 55.8%, respecto del año previo concentrado en varones de 20 a 39 años y muy relacionado con el brote en homosexuales masculinos.

Concluyen que sus datos refuerzan la idea de que los descensos se deben a la vacuna, especialmente en los menores de cinco años y que el acusado descenso observado también en niños mayores y adolescentes indica la génesis de protección comunitaria. Es importante el seguimiento de la protección conferido por una única dosis de vacuna.

[Impacto de la estrategia de vacunación masiva universal de dosis única contra la hepatitis A en Brasil](#)

---

## **Información general**

### **HEPATITIS A**

#### **LA ENFERMEDAD**

La hepatitis A es una enfermedad infectocontagiosa producida por el virus de la hepatitis A (VHA), que afecta al hígado.

#### **Manifestaciones clínicas**

La hepatitis A es una infección del hígado, transmisible, de distribución mundial, causada por el VHA, cuyo único reservorio es el ser humano. La sintomatología depende de la edad.

La infección ocurre de forma esporádica (40-50% casos) o en brotes epidémicos. Es la causa más frecuente de hepatitis viral aguda<sup>1-3</sup>.

## **Hepatitis A aguda**

Tras un periodo de incubación variable de aproximadamente 28 días (rango de 15 a 50 días), el 20-40% de los pacientes presentarán una forma asintomática. Los síntomas se agravan con la edad o con la presencia de patología hepática subyacente.

- Periodo prodrómico: dura unos 10 días y se caracteriza por la aparición de síntomas como cansancio, dolores musculares, malestar general, fiebre y dolor en el hipocondrio derecho.
- Periodo de ictericia: color amarillento de la piel y los ojos, orina de color Coca-Cola, falta de apetito, picores, náuseas, vómitos, falta de coloración de las heces y ausencia de fiebre. En los niños son más frecuentes la diarrea y los vómitos. La duración de esta fase es variable, entre 3 y 12 semanas.
- Evolución: hasta un 15% de los pacientes pueden presentar una recaída a los 6 meses tras el episodio agudo. Un 10-15% pueden necesitar hospitalización. La infección aguda durante la gestación no parece producir malformaciones en el feto, pero aumenta el riesgo de aborto, parto prematuro o complicaciones en la madre. La mortalidad alcanza hasta el 2% en los mayores de 60 años.

## **Hepatitis fulminante**

Es un caso grave de hepatitis que ocurre en el 0,1-0,3% de los infectados, siendo las personas mayores y las que padecen una hepatopatía subyacente las más afectadas.

## **La hepatitis A no se cronifica**

Es una enfermedad autolimitada, con recuperación espontánea

(salvo complicaciones) y que deja protección para toda la vida.

## Formas de contagio

- **Vía fecal-oral:** el principal factor de riesgo es el contacto personal con un enfermo. Otras situaciones de riesgo son el consumo de pescado crudo, otros alimentos o agua contaminada. Aparecen brotes en relación con guarderías y viajes a zonas endémicas.
- **Trasmisión sexual:** con menor frecuencia puede contagiarse por la práctica de relaciones sexuales (oral-anal) sin protección. En los últimos años se observa un importante incremento de casos (brotes) en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).
- **Formas esporádicas:** en un alto porcentaje de los casos no se identifica la causa del contagio.

## Profilaxis preexposición

Se debe realizar profilaxis preexposición en todas las personas que tienen aumentado el riesgo de padecer hepatitis A y en aquellas en que la infección puede ocasionar graves consecuencias. Las autoridades sanitarias españolas la recomiendan en las siguientes situaciones<sup>4,5</sup>:

- Viajeros mayores de 1 año que se desplacen a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A, en especial a los nacidos a partir del año 1966, y si se desplazan a zonas rurales o lugares con condiciones higiénico-sanitarias deficientes.
- Personas que padecen procesos hepáticos crónicos o hepatitis B o C; aunque no tienen un mayor riesgo de infección, tienen un mayor riesgo de hepatitis A fulminante.
- Pacientes hemofílicos que reciben hemoderivados y pacientes candidatos a trasplante de órganos.
- Familiares o cuidadores que tengan contacto directo con

pacientes con hepatitis A.

- Personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Personas con estilos de vida que conllevan un mayor riesgo de infección: varones homosexuales que tengan contactos sexuales múltiples, y usuarios de drogas por cualquier vía.
- Personas con mayor riesgo ocupacional: trabajadores en contacto con animales, alcantarillado, aguas residuales, etc.
  - Recomendaciones en situaciones especiales: manipuladores de alimentos, personal que trabaja en guarderías y personal médico y paramédico de hospitales e instituciones asistenciales.
  - Convivientes y personas que van a tener contacto estrecho con niños adoptados en los primeros 60 días tras su llegada a España y que procedan de países de alta y moderada endemicidad de hepatitis A.

## **Profilaxis posexposición**

La vacuna de la hepatitis A es eficaz como medida posexposición para prevenir la infección en los contactos, para lo cual deberá administrarse una dosis en la primera semana tras la exposición. Puede ser considerada para contactos familiares o contactos íntimos de casos sospechosos, y también como medida de control en brotes en comunidades cerradas o instituciones, o en determinados grupos sociales con mayor riesgo de infección, de forma coordinada con otras medidas de salud pública. Su efectividad dependerá de la rapidez de la intervención, de las características de la comunidad y de la cobertura alcanzada.

El uso de inmunoglobulina polivalente se recomienda en menores de 1 año, personas inmunocomprometidas y pacientes con

hepatopatía crónica.

---

## Respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis A 22 años después de la vacunación

Mosites E, Gounder P, Snowball M, Morris J, Spradling Ph, Nelson N et al. Hepatitis A vaccine immune response 22 years after vaccination. *Journal of Medical Virology* 2018;90:1418-1422

Estudio realizado en Alaska para analizar la inmunogenicidad tras 22 años de seguimiento de una cohorte que entre 1992 y 1993 recibió la **vacuna frente a la hepatitis A en su infancia**, en esquema de tres dosis (0, 1 y 2 meses, grupo A; 0, 1 y 6 meses, grupo B y grupo C: 0, 1 y 12 meses).

De los 134 participantes originales, 46 estuvieron disponibles para el seguimiento de los 22 años. 28 eran mujeres y la edad media fue de 28 años (mínimo de 26 y máximo de 29). Solo un participante estuvo en todos los seguimientos. La media geométrica del título de anticuerpos fue de 90 mUI/mL. En general, el 87% de los participantes disponía de títulos protectores de anticuerpos, mientras que los tenían el 93% de los que recibieron un esquema de booster a los seis o doce meses.

El estudio presenta varias limitaciones: los anticuerpos no reflejan el grado de inmunidad celular, lo que implica que un título inferior a 20 no indica, necesariamente, ausencia de protección, el esquema que se utilizó no es el mismo que el de

dos dosis (0 y 6 meses) que actualmente está en uso, además de contener mayor cantidad de antígeno los preparados contemporáneos, y por último la edad de la primera dosis de vacuna fue más tardía que lo aconsejado actualmente.

Los autores concluyen que su análisis es el de mayor duración de seguimiento tras la vacunación en la infancia y de los resultados se desprende que la estrategia de una vacunación precoz proporciona una protección duradera.

Respuesta inmune a la vacuna contra la hepatitis A 22 años después de la vacunación

---

## Cuarta dosis de vacuna de hepatitis A en tratamiento con Rituximab

### **Respuesta del Experto a ...**

Cuarta dosis de vacuna de hepatitis A en tratamiento con Rituximab

### **Pregunta**

Hola, tengo una duda en relación con mi pareja, el cual está en tratamiento con Rituximab. Aún estando vacunado en la infancia contra la hepatitis a, le salieron bajos niveles de anticuerpos por lo que le iniciaron revacunación con primera dosis el 04/12/17. La cuestión es que en mayo del 2018 vamos a Cuba donde estaremos un mes, y aunque no le toca la segunda



dosis hasta junio, teniendo en cuenta sus antecedentes, me pregunto si sería adecuado administrarle la segunda dosis antes de irnos

### **Respuesta de José Antonio Navarro (15 de Marzo de 2018)**

La vacuna de hepatitis A es de las más inmunógenas de la farmacopea vacunológica. De hecho con una sola dosis se genera una buena y duradera respuesta inmune.

Dado que se vacunó en la etapa escolar (suponemos que con dos dosis) y que el pasado diciembre recibió una tercera, esos niveles bajos (desconocemos si por debajo del límite considerado como protector) pudieran estar relacionados con el tratamiento con inmunoglobulinas biológicas (el rituximab es de los más potentes inmunosupresores).

Teniendo en cuenta lo anterior, la existencia de memoria inmunológica y de inmunidad celular postvacunal, el desconocimiento de la serología tras la tercera dosis y el bajo riesgo de infección por HA en Cuba, no consideramos oportuno recibir una cuarta dosis. Si aconsejamos, adicionalmente, extremar las precauciones frente a enfermedades de transmisión hídrica y especialmente prestar atención a las picaduras de mosquitos.

---

**[Seven-year follow-up of the immune response after one or 2 doses of inactivated hepatitis A vaccine given at](#)**

# 1 year of age in the Mendoza Province of Argentina

*Espul C, Benedetti L, Linares M, Cuello H, Lo Castro I, Thollot Y et al. Hum Vacc Immunother published on line September 21, 2017*

Estudio prospectivo y descriptivo para evaluar la respuesta inmune a largo plazo de la vacuna de hepatitis A administrada a niños argentinos de doce meses, en régimen de una o dos dosis de Avaxim. La medición de los títulos de anticuerpos específicos se llevó a cabo a los cinco y siete años desde la vacunación, y aquellos cuyos títulos cayeron a  $\leq 10$  mUI/mL con técnicas enzimáticas de inmunoensayo a los cinco años o a  $\leq 3$  mUI/mL con técnicas de electroinmunoluminiscencia a los siete años recibieron una dosis de recuerdo. El presente reporte incluye los datos a siete años. De 546 participantes incluidos inicialmente permanecieron en el seguimiento 264. De éstos, 204, que habían recibido una dosis a los doce meses, todavía mantenían títulos seroprotectores, per siete tenían títulos inferiores. Por su parte los 53 que recibieron dos dosis a los doce meses seguían con títulos protectores. Los autores piensan que la recepción de una o dos dosis genera una muy buena persistencia de anticuerpos hasta siete años más tarde.

[\[más información\]](#)

---

Single-dose Universal

# Hepatitis A Immunization in One-year-old Children in Argentina: High Prevalence of Protective Antibodies up to 9 Years After Vaccination

*Urueña A, González JE, Rearte A, Pérez Carrega ME, Calli R, Pagani MF et al. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(12): 1339-42.*

Un programa de vacunación frente a la hepatitis A con una única dosis a niños de 12 meses se implementó en Argentina en 2005. El presente trabajo mide la seroprotección a largo plazo frente a la hepatitis A tras la vacunación con dosis única.

El trabajo se desarrolló entre 2013-14 entre niños que habían sido vacunados con una única dosis al menos 6 años antes, se tomaron muestras de sangre y se consideraron protegidos con un valor  $\geq 10$  mUI/mL.

Se reclutaron un total de 1.088 niños, con un intervalo medio postvacunación de 7,7 años (rango de 6,3 a 9,2). De estos niños el 97,4% presentó valores protectores, siendo el título medio de anticuerpos de 170,5 mUI/mL.

Los autores concluyen que el programa de vacunación aplicado en Argentina consigue seroprotección hasta los 9 años de edad. Este hallazgo junto a la baja carga de enfermedad actual confirma el éxito de la intervención aunque hace falta continuar con estudios a más largo plazo.

[\[más información\]](#)

---

# Vacuna de Hepatitis A: ¿recomenzar pauta transcurridos más de cinco años desde la primovacunación?

## **Respuesta del Experto a ...**

Vacuna de Hepatitis A: ¿recomenzar pauta transcurridos más de cinco años desde la primovacunación?

## **Pregunta**

Según ficha técnica de la vacuna de la hepatitis A, parece que no se puede aplicar el precepto de “dosis puesta dosis válida” como se hace en el caso de otras vacunas; ya que según se indica hay un plazo máximo de 5 años entre la administración de la primera dosis y la segunda y sobrepasado este tiempo no se daría por válida la primera dosis, ¿es esto correcto?

## **Respuesta de José Antonio Navarro (12 de Septiembre de 2017)**

La interpretación que hace de la FT no es exactamente la correcta. En los ensayos clínicos se planteó un intervalo máximo entre dosis de cinco años, pero ello no significa que transcurrido ese intervalo se tenga que descartar la validez de la primera dosis.

La vacuna genera memoria inmune <sup>(1)</sup> de manera que la recepción de una segunda dosis años más tarde se traduce en una robusta respuesta humoral y celular <sup>(2)</sup>.

De hecho en el documento elaborado por la Ponencia de Vacunas y aprobado por la CISNS, se contempla que la mayoría de los pacientes en los que está indicada la vacunación solo recibirán una dosis de vacuna en tanto en cuanto persistan problemas de suministro <sup>(3)</sup>.

## Referencias

<sup>(1)</sup> Melgaco J et al. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. Vaccine 2015;33:3813-3820

<sup>(2)</sup> Ott J et al. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. Int J Infect Dis 2013;17:e939-e944

<sup>(3)</sup> CISNS. Problemas de suministro de vacunas frente a la hepatitis A. Recomendaciones. Disponible en: [https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Problemas\\_suministro\\_HepatitisA.pdf](https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Problemas_suministro_HepatitisA.pdf)

---

# Intervalo entre dosis de vacuna de Hepatitis A

## Respuesta del Experto a ...

Intervalo entre dosis de vacuna de Hepatitis A

## Pregunta

Buenas tardes, mi consulta es:

He admo la 2ª dosis de HEP A a un paciente de 15 años, el problema es que era una dosis de adulto (ficha técnica

recomienda mayores de 18 años) y que solo hacía 4 meses de la 1ª dosis infantil.

No ha presentado reacción alérgica de momento.

Mi duda es si la 2ª dosis es válida y que problema podría presentar al ser una dosis mayor

### **Respuesta de José Antonio Navarro (30 de Junio de 2017)**

Las células B de memoria generadas por la primera dosis de vacuna precisan de al menos 4 a 6 meses para madurar y diferenciarse en células B de alta afinidad. Este hecho implica que cualquier esquema de vacunación debe incluir al menos un intervalo de cuatro meses entre las dosis del “priming” y el recuerdo (“booster”) para reactivar eficientemente las células B de memoria y desencadenar su diferenciación en células plasmáticas <sup>(1, 2)</sup>.

Aunque la ficha técnica indica un intervalo mínimo de seis meses, se puede asumir que con un intervalo de cuatro meses y más tras la recepción de una dosis de doble carga antigénica, pensamos que puede considerarse como bien vacunado.

Por otra parte, al tener la vacuna un excelente perfil de seguridad no pensamos que haya ninguna incidencia en cuanto a la seguridad.

### **Referencias**

<sup>(1)</sup> Siegrist CA. Vaccine Immunology. In : Vaccines. Stanley Plotkin, Walter Orenstein, Paul Offit eds. 6th ed. Saunders, 2013

<sup>(2)</sup> F. Castiglione et al. How the Interval between Prime and Boost Injection Affects the Immune Response in a Computational Model of the Immune System. Computational and Mathematical Methods in Medicine 2012;842329

PD. Le aconsejamos que a la vista de la situación de desabastecimiento de vacuna de HA, extremen las precauciones para evitar errores y administraciones innecesarias.

---

# Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines - A systematic review.

*Stuurman A, Marano C, Bunge E, De Moerlooze L, Shouval D. Hum Vacc Immunother 2017;13:724-736*

A la vista de que la OMS recomienda la integración de la vacunación masiva universal frente a la hepatitis A en los programas nacionales de vacunación a partir del año de vida, en países con endemicidad menguante de ala a intermedia prevalencia, se lleva a cabo una revisión sistemática del impacto de la vacuna de hepatitis A tras su uso poblacional en varios países o áreas, utilizando distintas bases de datos con artículos científicos en inglés, español y portugués, entre 2000 y 2016. Solo se incluyeron artículos de investigación revisados por pares (*peer-review*), excluyéndose los artículos de revisión. Seleccionaron para su inclusión un total de 27 artículos (Argentina, Bélgica, China, Grecia, Israel, Panamá, Estados Unidos y Uruguay) para los tres objetivos preespecificados: a) reducción de la incidencia, b) impacto de la vacunación universal en otras medidas e efectos indirectos, y c) persistencia a largo plazo de los anticuerpos IgG anti HA. Todos los artículos menos uno (Grecia) mostraron una caída marcada en la incidencia de hepatitis A tras la introducción. También se constató un descenso en los grupos de edad no vacunados, lo que sugiere una inmunidad poblacional pero

también un incremento de la susceptibilidad. Se documentó una persistencia de anticuerpos de hasta 17 años tras una serie de vacunación de dos dosis. Los autores concluyen que la introducción sistemática de la vacuna en países de endemicidad intermedia ha dado lugar a un descenso considerable en la incidencia de hepatitis A tanto en vacunados como en no vacunados.

[\[más información\]](#)