

Vacunación contra la hepatitis A en España: análisis desde la Salud Internacional

Lluís Valerio¹
 Carlos Rodrigo²
 Miquel Sabrià³

¹Unitat de Salut Internacional del Barcelonès Nord i Maresme. SAP Sta. Coloma de Gramenet. Barcelona Institut Català de la Salut
²Servicio de Pediatría Hospital Universitario Germans Trias i Pujol Badalona. Barcelona Institut Català de la Salut Universitat Autònoma de Barcelona
³Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Germans Trias i Pujol Badalona. Barcelona Institut Català de la Salut Universitat Autònoma de Barcelona

Correspondencia:
 Lluís Valerio Sallent
 USAI
 Jacint Verdaguer, 118
 08923 Sta. Coloma de Gramenet. Barcelona
 E-mail:
 lvalerio.bnm.ics@gencat.net

Resumen

La epidemiología de la hepatitis A (HA) en España es ya muy similar a la presente en los países social y sanitariamente más avanzados de la Unión Europea. Al igual que en ellos, existen algunos interrogantes acerca de la ubicación de mejor impacto epidemiológico para la vacunación de la HA.

La Salud Internacional puede aportar algunos elementos de reflexión: a nuestro juicio, la presencia de casos de enfermedad en edades adultas va a estar determinado a muy corto plazo por a) muy baja seroprevalencia HA en la población autóctona y, por lo tanto, también entre las mujeres en edad fértil y b) posibilidad de transmisión del virus en guarderías con niños inmigrantes que pueden dar lugar a casos secundarios en adultos susceptibles.

Por lo tanto, parece razonable recomendar la vacuna en el calendario de todo el país a los 12-15 y 18-24 meses. La escasa interferencia con los anticuerpos maternos sugiere su inclusión en el calendario vacunal infantil a los 2-4-6 meses de forma combinada con la Hepatitis B. No obstante, para éste último supuesto, faltan estudios de inmunogenicidad y tolerancia en lactantes europeos que determinen su eficacia y pertinencia de forma categórica.

Palabras clave: Hepatitis A. Vacunación. Salud Internacional.

Summary

The epidemiology of the hepatitis A (HA) in Spain it is already very similar to the present in the social and sanitarly more advanced countries of the European Union. As in them, some queries exist about the epidemiological better impact location of HA vaccine in the immunitary national schedule.

The International Health can contribute with some reflection elements: in our opinion, the presence of HA cases in adult ages will be determined in a short term by a) a very low global seroprevalence of HA antibodies among the autochthonous population and, therefore, also among the women in fertile age and, b) possibility of viral propagation among infants cared in nurseries with high rates of immigrant children that can give rise to secondary cases in susceptible adults.

Therefore, it should be reasonable to recommend the inclusion of HA vaccine in the immunitary schedule of the

whole country at the age of 12-15 and 18-24 months. The scarce interference with maternal antibodies suggests their inclusion in infant schedule over the 2-4-6 months combined with hepatitis B vaccine. Nevertheless, further conclusive studys should be done in european infants in terms of immunogenicity and safety.

Key words: Hepatitis A. Vaccination. International Health.

Situación epidemiológica

España era y es considerado por diferentes instituciones sanitarias internacionales como un país de "baja" prevalencia de hepatitis A (HA), aunque situado fuera del grupo de países escandinavos y centroeuropeos que conforman un área geográfica de "muy baja" prevalencia¹. Esta sutil diferenciación no se recoge ya en los mapas de prevalencia de HA editados por OMS-2001² (Figura 1). Representa, en definitiva, la constatación que tanto la incidencia de la enfermedad como la seroprevalencia de anticuerpos anti HA ha decrecido manifiestamente en los últimos 10-15 años, sobretudo entre la población menor de 25 años (tasas incluso inferiores al 10%)³⁻⁶. Por lo tanto, y desde el punto de vista de la Salud Internacional, se plantea un escenario epidemiológico determinado por dos hechos nucleares:

1. La población femenina en edad fértil es mayoritariamente seronegativa contra HA y,
2. Las tasas de seroprevalencia en los países de origen de los inmigrantes expatriados en España se mantienen altas, incluso para niños menores de 5 años, del orden de más del 90%.

A lo que se debería añadir un aumento en el número de HA importadas en población adulta a expensas del turismo⁷. Conviene tener presente que la mortalidad global de la HA aguda es del 1%, pero pudiendo aumentar hasta el 1-4% en el grupo de enfermos mayores de 40 años. Las complicaciones son casi

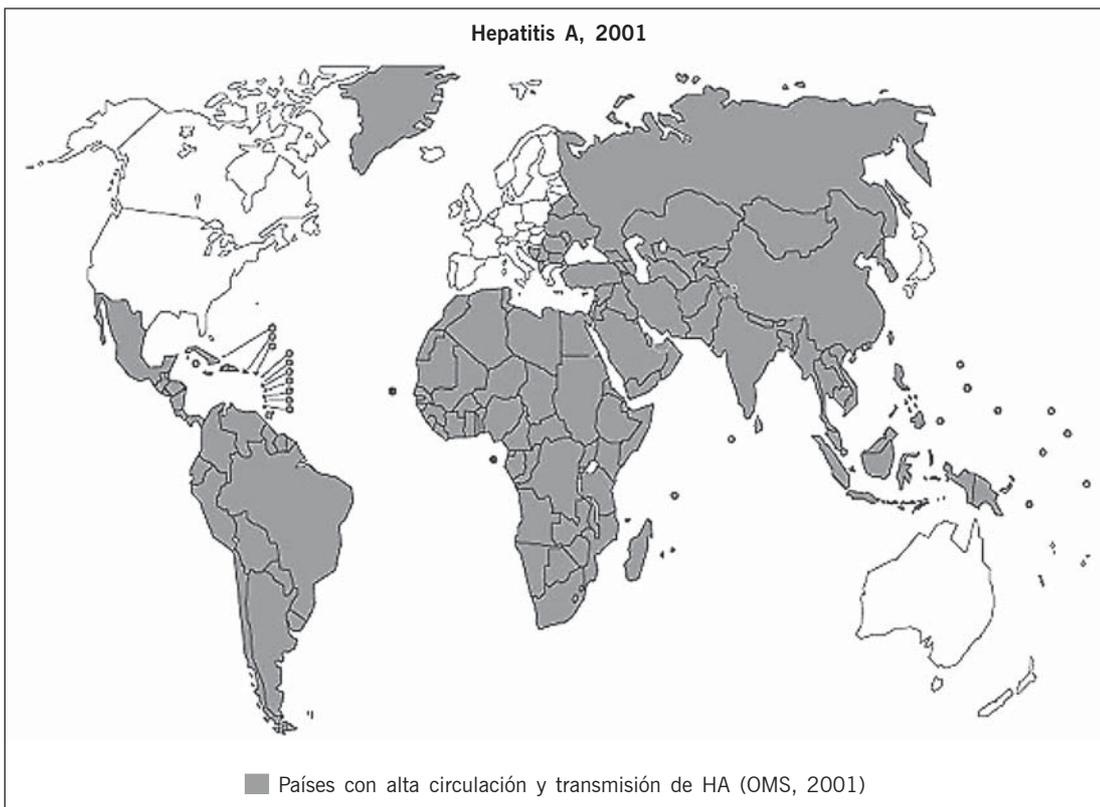


Figura 1.
Mapa de prevalencia
de la hepatitis A
editado por la OMS
durante el 2001

inexistentes en la edad pediátrica, siendo generalmente una enfermedad subclínica por debajo de los 5 años. La enfermedad conduce al desarrollo de inmunidad protectora de por vida.

Vacunas disponibles y estrategia de vacunación

Existen disponibles en el mercado desde 1995 dos vacunas de virus atenuados con una eficacia acreditada y similar en la consecución de títulos protectores de anticuerpos HA⁸. Hace 7 años la limitada circulación del virus entre una población que todavía mantenía una notable inmunidad colectiva aconsejaba la vacunación sólo a los *grupos de riesgo*, esencialmente trabajadores de riesgo, pacientes con hepatopatía crónica y turistas a países de alta prevalencia⁹. Era ya entonces evidente que en un futuro próximo el declive de la inmunidad colectiva conduciría a algún tipo de vacunación universal ya fuera mediante *cath up* o por incorporación al calendario vacunal. Así, en 1998-1999 se incluyó en Cataluña la administración de la vacuna a adolescentes, a los 12 años, combinada con la de la

Hepatitis B^{10,11,12}. Ésta estrategia pretendía a) disminuir el número de hepatitis clínicas en adolescentes y, colateralmente, cubrir a las edades en la que son frecuentes los desplazamientos a países endémicos a la luz de una evidencia que otorgaba a la pauta de tres dosis (0-1-6) una protección de larga duración, quizá de 15-20 años. y, b) aumentar la efectividad y aceptación por parte de la población así como disminuir el coste-eficacia de la intervención (que era una de las muy reales limitaciones de una campaña universal específica).

Pero, existen actualmente factores que puedan sugerir nuevas planteamientos estratégicos?

A nuestro entender, la Salud Internacional puede aportar algunas consideraciones que invitan a la reflexión en torno de la idea clave ya apuntada; su inclusión en el calendario vacunal infantil:

1. Argumentos favorables

1.1. El aumento de población inmigrante (que pasa en Cataluña del 2,5% en 1998 al 4,5% actual) junto con las reunificaciones familiares que conlleva,

ocasiona un incremento en el volumen de población que viaja a países endémicos. La mayoría de hijos de inmigrantes han nacido en nuestro país (78% de los niños hijos de inmigrantes atendidos en la Unidad de Salud Internacional de Santa Coloma de Gramanet 1999-2002)¹³ y viajan por motivos familiares mucho antes de cumplir los 12 años y, por tanto, de recibir la vacunación. Las guarderías o escuelas primarias se constituyen en un foco de primer orden para la transmisión del virus procedente de niños portadores hijos de inmigrantes¹⁴.

1.2. La estrategia de vacunación actual a viajeros, que no han entrado en calendario de vacunación anti HA de 1998, no va a producir un descenso en el número de casos de HA. Existe evidencia que apunta a que la efectividad de la medida en sí misma es imitada ya que el número de personas que realizan consejo al viajero antes de un desplazamiento internacional no llega al 50%. Incluso entre las cohortes de viajeros vacunados, no se aprecia en algunos estudios un descenso significativo en la incidencia de la enfermedad¹⁵. Esos datos deben ser interpretados con cautela y, en todo caso, no apuntan a ineficacia vacunal si no a la presencia de factores intrínsecos a los viajeros (poco tiempo entre vacunación y viaje, pautas no completadas, etc.)

1.3. Aunque clásicamente se admite que los anticuerpos maternos pueden interferir en la inmunogenicidad de la vacuna hasta el año de vida¹⁶, existen datos recientes que apuntan a que la vacuna es protectora incluso entre niños con seropositividad HA de origen materno. Aunque los niveles de anticuerpos alcanzados son menores que entre los seronegativos, es probable que exista recuerdo inmunológico mediado por linfocitos T. Dos estudios realizados en Turquía (Kanra *et al.*, 2002)¹⁷ y en Israel (R. Dagan *et al.*, 2000)¹⁸, países con elevada circulación del virus HA, en niños seropositivos (vacunación HA a los 2-4-6 meses) y con grupo control de seronegativos aportan datos favorables a eficacia vacunal demostrable, aunque aconsejan un recuerdo a los 1 o 4 años. El escaso porcentaje de madres seropositivas en España minimiza el problema de la interferencia con los anticuerpos maternos.

1.4. Aun cuando se pueda argumentar que las madres inmigrantes son precisamente la población con mayor posibilidad de poseer inmunidad natural, una vacunación universal no debe tener en cuenta circunstancias de tipo sociológico.

1.5. La reubicación de la vacuna contra la hepatitis B a los 2-4-6 meses incrementa de nuevo el coste-efectividad de la vacunación anti HA a los 12 años. En éste sentido, un estudio realizado en Alemania

(Szucs T, 2000)¹⁹ aconseja desplazar la vacunación combinada A+B por debajo de esta edad por ofrecer mejor perfil de impacto epidemiológico en la interrupción de la transmisión viral. En Estados Unidos, el *National Guideline 2002* deja la puerta abierta a estudiar su futura inclusión en el calendario infantil de acuerdo con la evidencia generada en los próximos años²⁰. En España las comunidades de Ceuta y Melilla, con una altas tasas de inmigración y de población "flotante" compartida con Marruecos, la han incluido en calendario durante el segundo año de vida²¹.

1.6 La vacunación universal es la mejor estrategia disponible para disminuir la incidencia de casos de HA. El posible incremento en la susceptibilidad de la población adulta vacunada a edades tempranas quedaría compensada por el descenso global en la circulación del virus.

2. Argumentos en contra

2.1. La vacunación anti HA en calendario vacunal infantil tiene, no obstante, como consecuencia el potencial desplazamiento de casos clínicos a edades adultas en las que se concentra la mortalidad. A falta de esclarecer definitivamente el periodo protector de la vacuna anti HA, es posible que las personas pertenecientes a grupos de riesgo deban recibir un recuerdo entre los 20-30 años, especialmente el personal de guarderías, los que trabajan en contacto con aguas residuales y los viajeros internacionales. Para los dos primeros grupos, hay evidencia que la determinación de anticuerpos prevacunales es coste-efectiva. No obstante, con la implementación de un programa de vacunación universal podría dejar de serlo debido al previsible nuevo incremento de la inmunidad poblacional²².

2.2. La inclusión de la vacuna en el calendario durante el periodo de lactancia podría suponer la necesidad de administrar una dosis de refuerzo entre los 1-4 años a los niños hijos de madres con inmunidad HA probable (mujeres con antecedentes de hepatitis icterica infantil, inmigrantes, edades > 40 años). Ello supone un esfuerzo organizativo y un gasto adicional para el sistema sanitario.

Conclusión

Es evidente que España se está situando ya entre los países de "muy baja" prevalencia de HA. La erradicación de la enfermedad sólo será posible con algún tipo de vacunación universal. La suma de argumen-

tos a favor de su inclusión en el calendario vacunal infantil a partir del año de edad (primera dosis a los 12-15 meses y segunda a los 18-24) supera en un plano teórico al conjunto de los contrarios.

La escasa interferencia con los anticuerpos maternos sugiere la posibilidad de incluirla a medio plazo en el calendario vacunal junto a la Hepatitis B (por ejemplo a los 2-4-6 meses) u otras vacunas de forma combinada para aumentar la aceptación, efectividad y disminuir su coste. Sin embargo, no existen estudios realizados en lactantes de nuestro medio en los que apoyar una opinión favorable de modo categórico. Dilucidar la inmunogenicidad y tolerancia de la vacuna HA en los lactantes de los países de muy baja prevalencia es la clave para plantear términos a la erradicación de la enfermedad.

Hasta ahí una aproximación desde la Salud Internacional. Sin embargo, no debemos terminar sin referirnos a que aunque el virus HA es teóricamente erradicable (ausencia de reservorios animales y de vectores más disponibilidad de una excelente vacuna), no se podrá eliminar su circulación con cualquier estrategia que no tenga en cuenta su abordaje en los países en vías de desarrollo. Sin una mejora en sus condiciones sociosanitarias, la única estrategia válida en los países pobres es no vacunar a los niños de una enfermedad benigna. ¿Tiene sentido incorporar una vacuna al calendario con intenciones erradicativas cuando en el costado sur del estrecho es mejor no vacunar?

La contestación al interrogante que dejamos en el aire supera el marco de la medicina preventiva y se sitúa en el muy relacionado marco de la justicia social básica o, si se quiere, de la lógica común.

Bibliografía

- Gust ID. Epidemiological patterns of hepatitis A in different parts of the world. *Vaccine* 1992;10:56-8.
- WHO Global distribution of hepatitis A, B and C. In: <http://www.who.int/iht/chapter05>. 2001.
- Suarez A, Navascues CA, García R, Peredo B, Miguel D, Menéndez MT, et al. Prevalencia de marcadores para virus de la hepatitis A y B en Gijón en población entre 6 y 25 años. *Med Clin (Barc)* 1996;106:491-4.
- Santana OE, Rivero LE, Liminana JM, Hernandez LA, Santana M, Martín AM. Estudio seroepidemiológico de la hepatitis A en Gran Canaria (España). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:170-3.
- Gonzalez-Praetorius A, Rodríguez-Avial C, Fernández C, Pérez-Pomata MF, Gimeno C, Bisquert J. Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara. ¿Es España un país de baja endemia? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:428-31.
- Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A, Batalla J, et al. Cambios en la seroprevalencia de la infección por virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-1996. Implicaciones para nuevas estrategias vacunales. *Med Clin (Barc)* 1999;112:406-8.
- Epidemiología de la Hepatitis A a Catalunya. Direcció general de Salut Pública. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. In: www.gencat.es/sanitat/portal/cat/bec893.pdf
- Koff RS. Hepatitis vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:83-95.
- Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JA. Indicaciones y prescripción de la Asociación Española para el estudio del Hígado. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:467-73.
- Kallinowski B, Knoll A. Can monovalent hepatitis A and B vaccines be replaced by a combined A/B vaccine during the primary immunization course? *Vaccine* 2000;19:16-22.
- Salleras L, Bruguera M. Prospects for vaccination against hepatitis A and B in Catalonia (Spain). *Vaccine* 2000;18:80-2.
- Salleras L, Bruguera M, Buti M. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas Invest Prac* 2000;1:36-45.
- Valerio L, Guerrero L, Martínez O, Fabregat A. Viajar con niños. Póster al 2º Congreso de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional. En: *Libro de Ponencias 2º Congreso SEMTSI*. Sitges: SEMTSI ediciones, 2000;143.
- Castelli F, Mateelli A, Signorini L, Scalvini C, Romano L, Tanzi E, et al. Pediatric migration and hepatitis A risk in host population. *J Travel Med* 6:204-6.
- De Serres G, Duval B, Shadmari R, Boutranne N, Pohari G, Naus M. Ineffectiveness of the current strategy to prevent hepatitis A in travelers. *J Travel Med* 2002;9:1-2.
- Lieberman J, Chang SJ, Partridge S, Hollister JC, Kaplan KM, Jensen EH. Kinetics of maternal hepatitis A antibody decay in infants: implications for vaccine use. *Ped Infect Dis J* 2002;21:347-8.
- Kanra G, Songül S, Yalçın MD, Kara A, Özmert E, Yurdakök K. Hepatitis A booster vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:727-30.
- Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovich I, Bar-Yochai A, Thoelen S et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1045-52.
- Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000;18:186-9.

20. CDC. Prevention of Hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the advisory committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999;48:1-37.
21. Arístegui J, Rodrigo C, Merino M. Calendarios de vacunación españoles. Asociación Española de Pediatría. En: www.aepap.org/calvaces.htm.
22. Martínez-Campillo F, Teran M, Alvarez M, Rigo MV, Roda J, Salinas M, *et al.* Prevalence of anti HAV antibodies and efficacy of pre-vaccine detection at institutions for mentally retarded of the city of Alicante. *Aten Primaria* 2000;25:552-5.