

Las Vacunas Como una Estrategia de Control de las Hepatitis Virales

CARLA VIZZOTTI

Las Vacunas Como una Estrategia de Control de las Hepatitis Virales

Carla Vizzotti, MD

Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología; Sociedad Argentina de Enfermedad Infecciosas; Centro para la Prevención y el Control de las Enfermedades Transmisibles, Universidad ISALUD, Fundación Huésped

Introducción

La hepatitis es un proceso inflamatorio que afecta al hígado, cuya etiología puede ser infecciosa y guardar relación también con toxinas como el alcohol, fármacos o reacciones autoinmunes. Dentro de las causas infecciosas, los virus representan la etiología principal.

Las hepatitis virales constituyen un problema de salud pública mundial en la actualidad a pesar de los avances en materia de diagnóstico, prevención y tratamiento. De acuerdo con estimaciones realizadas en 2015 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta situación se traduce en 325 millones de personas con infecciones hepáticas crónicas en todo el mundo, 1,34 millones de muertes al año — cifra similar a la de muertes provocadas por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)¹ — así como gran morbilidad en los pacientes y un alto costo para los sistemas de salud pública, además de complicaciones a largo plazo. En 2013, los virus de la hepatitis fueron la séptima causa de mortalidad en el mundo. Por este motivo, la OMS ha resaltado la importancia de generar un enfoque integral en la lucha contra estas enfermedades, y ayudar a los países a fortalecer sus estrategias contra las infecciones por hepatitis virales².

El conjunto de “hepatitis virales” está conformado por distintos virus hepatotrópicos, cuya vía de transmisión, evolución, tratamiento y eventuales complicaciones difieren para cada tipo de virus. Estas características específicas determinan que la prevalencia no sea uniforme a nivel mundial. Si bien, existen muchos virus que pueden afectar en forma transitoria al hígado, en la actualidad se conocen al menos cinco que lo infectan en forma primaria, causando hepatitis como su principal manifestación clínica. Dichos virus son el virus de la hepatitis A (VHA), hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC), hepatitis D o delta (VHD) y hepatitis E (VHE)³.

La vía de transmisión de las hepatitis A y E es principalmente fecal oral a través de agua y alimentos contaminados, por lo que su prevalencia aumenta en lugares con condiciones sanitarias deficientes. Por otro lado, la vía de transmisión principal para las hepatitis B, C y D es sexual, vertical (de madre a hijo) o por la sangre y hemoderivados, siendo su distribución heterogénea según prácticas que favorezcan esta transmisión como por ejemplo la falta de métodos de barrera en una relación sexual, el uso compartido de jeringas en usuarios de drogas endovenosas o transfusiones de sangre no controladas.

En la actualidad dentro de los instrumentos para el control de estas enfermedades se cuenta con las vacunas como herramienta de prevención. Existen disponibles vacunas contra el virus de la hepatitis A y B, monovalentes y combinadas, habiendo en desarrollo una vacuna contra la hepatitis E. No existen en la actualidad vacunas contra el virus de la hepatitis C y D.

Hepatitis A

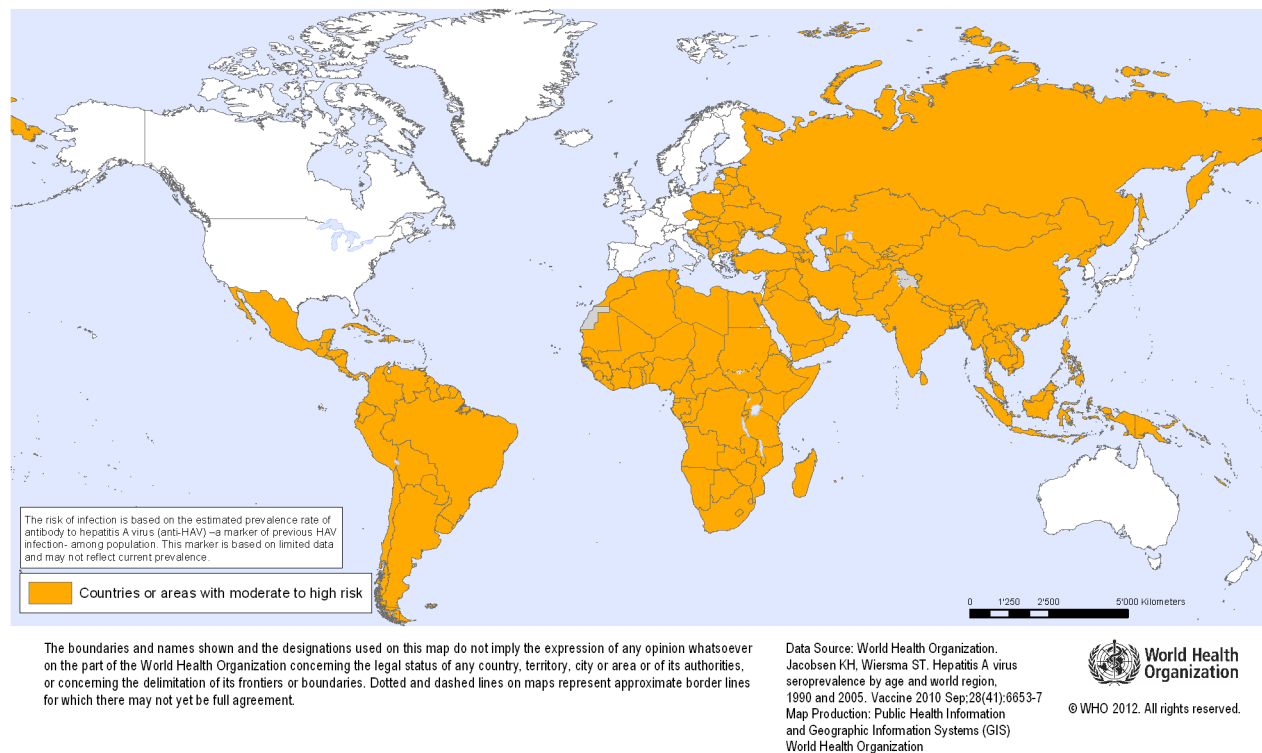
El virus de la hepatitis A es un hepatovirus perteneciente a la familia picornaviridae, siendo su tamaño molecular pequeño, ARN monocatenario y sin envoltura, lo que le permite sobrevivir en medios con pH bajo así como en temperaturas moderadas por períodos prolongados⁴. Existen siete genotipos con un solo serotipo, solo afectando al ser humano cuatro de éstos y siendo los del I-III los más frecuentes⁵.

Su transmisión es fecal-oral a través de contacto con agua y alimentos contaminados y su diseminación es rápida ya que la excreción viral se produce desde 10 hasta 15 días antes del inicio de los síntomas y entre 7 y 10 días después de la manifestación de la ictericia. La excreción viral en materia fecal predomina en el pródromo de la enfermedad, siendo menor la carga viral en la misma durante la fase sintomática e indetectable para la resolución de los síntomas⁴.

La infección por el virus de la hepatitis A afecta a 1,5 millones de personas por año. Se estima que aproximadamente el 70% de los niños infectados antes de los tres años presentan infecciones asintomáticas, aunque productivas, pudiendo generar brotes con gran cantidad de casos. Estos casos asintomáticos en áreas de alta endemicidad derivan en la subnotificación de casos⁶. Afortunadamente el 99% de los pacientes resuelven el cuadro en forma espontánea en 2 a 4 semanas, manteniendo inmunidad por el resto de su vida para todos los genotipos. Si bien la mayoría de los casos suelen ser asintomáticos o presentar síntomas gastrointestinales leves acompañados o no de ictericia, existen formas agudas fulminantes que pueden llevar al requerimiento de un trasplante hepático de urgencia como único tratamiento viable. Se estima que el 1% se presenta como hepatitis fulminante por VHA con una tasa de incidencia de 1 a 3 individuos cada 1.000, con una mortalidad del 80%⁷. El principal factor de riesgo asociado a la gravedad de la infección es la edad⁸.

Si bien la infección por VHA tiene una distribución mundial, su prevalencia difiere significativamente de acuerdo con las condiciones ambientales y socioeconómicas de cada región (Figura 1). A partir de la introducción de la vacunación masiva para la infección por VHA, la incidencia de la infección disminuyó significativamente en todo el mundo⁹, por lo que es de suma relevancia actualizar en forma constante el mapa en base al riesgo estimado por la carga de enfermedad y las estrategias de prevención y control del país, como las coberturas de vacunación, dado que esta interacción determina cambios permanentes en la situación de riesgo¹⁰.

En la mayoría de los países de la Región de las Américas y Caribe, más del 50% de la población ha adquirido inmunidad natural al virus de la hepatitis A antes de los 15 años de edad. Presentan endemicidad entre intermedia y alta para la hepatitis A, variable entre las distintas regiones, por ejemplo con seroprevalencia anti-VHA en países del Caribe y Región Andina (Perú, Ecuador y Bolivia) del 57 y 96% respectivamente, en personas de 15–19 años¹¹. Sin embargo, la endemicidad está disminuyendo en la Región y la exposición al virus también, incrementando el riesgo de brotes en grupos de edad más avanzados.

Figura 1. Nivel mundial de riesgo de hepatitis A

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2012.

El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos específicos en suero (anti HAV IgM) a partir de las dos semanas previas al inicio de síntomas. En los casos donde los síntomas se hayan iniciado dentro de los primeros 5 a 7 días, se realizará detección viral y genotipificación en materia fecal.

El tratamiento de la hepatitis A es sintomático de soporte. En aquellos casos de falla hepática fulminante, el acceso a un centro de alta complejidad con trasplante hepático serán los determinantes de la evolución del paciente.

Dentro de las medidas de prevención y control se deben mencionar las medidas higiénico-dietéticas (lavado de manos, cuidado con agua y alimentos y manipulación de los mismos, medidas de saneamiento) y la prevención por vacunas o inmunoglobulina. La gammaglobulina (igG) se indica como medida post-exposición en embarazadas y menores de 1 año que no cuentan con protección previa.

Desde de la década de 1990 se comercializan distintas preparaciones de vacunas (atenuadas elaboradas con virus vivos o virus inactivados) así como formulaciones y esquemas de vacuna contra hepatitis A, detalladas a continuación en la tabla 1. Cabe señalar que las formulaciones combinadas de hepatitis A con hepatitis B, al igual que hepatitis A y tifoidea suelen ser utilizadas en viajeros⁶. Si bien el esquema recomendado por los laboratorios productores es de dos dosis, la OMS ha avalado la estrategia de vacunación con una dosis única en 2012, a partir del año de edad.

Tabla 1. Vacunas disponibles contra Hepatitis A

Vacuna	Nombre comercial/ Laboratorio Productor	Edad (años)	Dosis	Vía de administración	Esquema	Refuerzo
Vacuna contra Hepatitis A inactivada	Havrix® (GlaxoSmithKline)	1–18	0,5 mL (720 ELU)	IM	0, 6–12 meses	No
		≥19	1,0 mL (1,440 ELU)	IM	0, 6–12 meses	No
Vacuna contra Hepatitis A inactivada	Vaqta® (Merck & Co., Inc.)	1–18	0,5 mL (25 U)	IM	0, 6–18 meses	No
		≥19	1,0 mL (50 U)	IM	0, 6–18 meses	No
Vacuna combinada contra Hepatitis A y B	Twinrix® (GlaxoSmithKline)	≥18 (primario)	1,0 mL (720 ELU HAV + 20 µg HBsAg)	IM	0, 1, 6 meses	No
		≥18 (acelerado)	Igual arriba	IM	0, 7, 21–30 días	12 meses

Fuente: Adaptación al castellano de Noele P. Nelson, Trudy V. Murphy. "Table 3-02. Vaccines to prevent hepatitis A". Hepatitis A. Capítulo 3. Yellow book.

En ciertas instancias se recomienda la vacunación contra la hepatitis A en adultos, a saber^{6,12}:

- Viajeros a sitios de endemidad alta o intermedia
- Enfermedad hepática crónica
- Personas con trastornos de la coagulación
- Hombres que tienen sexo con hombres
- Personal de laboratorio expuesto al virus de la hepatitis A
- Personal gastronómico
- Personal de jardines maternas que asisten a niños menores de 1 año de edad

La implementación de la vacunación contra la hepatitis A en lactantes a partir de los 12 meses de vida ha generado un descenso de la tasa mundial de casos. En 2004, los Estados Unidos tenían una tasa general de 1,9/100.000 personas, constituyendo ésta la tasa más baja reportada y un 79% más baja que las tasas previas registradas¹³. Ejemplos similares se han observado en países de distintas regiones como España, Italia, Israel, Argentina y Australia^{14,15}. La experiencia de Argentina se menciona más adelante dado que su esquema de vacunación es con una única dosis a los 12 meses de edad.

Asimismo, esta estrategia de vacunación ha determinado un cambio en la edad de presentación de la enfermedad, observándose un aumento de la incidencia en adultos, con mayor morbilidad. Los datos científicos indican que estos programas pueden resultar en una reducción marcada de la incidencia de la hepatitis A por inmunidad adquirida. El seguimiento de la población vacunada para evaluar la seroprotección a largo plazo es imprescindible a fin de poder evitar el viraje de la infección a edades mayores. Es imperativo que las políticas sanitarias de los países incluyan la vacunación contra la hepatitis A en el marco de las prioridades en salud pública¹⁶.

Países destacados: Vacunación con esquema de dosis única al año de edad con vacuna contra la hepatitis A en Argentina

La epidemiología del virus de la hepatitis A (VHA) en Argentina se ha modificado a partir de 2005 con la incorporación de la vacunación contra hepatitis A con una dosis única a los 12 meses de vida. Los datos a nivel local demostraron una disminución drástica en el número de casos de hepatitis A consecutiva al inicio de la vacunación que se mantuvo hasta la actualidad, como también las internaciones por esta patología¹⁷. Asimismo, el impacto se vio reflejado en la disminución de los costos en la salud pública determinados por los costos médicos y sociales ahorrados con esta estrategia¹⁸.

Ante la evidencia demostrada por la Argentina, la OMS, en un documento de posición emitido en junio de 2012, avaló la estrategia de dosis única para ser implementada por otros países como parte de sus calendarios nacionales de vacunación¹⁹. Así, países como Brasil, Colombia, México y Paraguay han incorporado esta estrategia a fin de controlar la enfermedad. En este contexto, Argentina ha asumido el compromiso de intensificar la vigilancia de esta patología como parte del seguimiento y evaluación de la estrategia de dosis única.

En 2011, se llevaron a cabo en Argentina dos estudios multicéntricos a fin de evaluar la estrategia implementada en 2005 para incorporar una dosis única de vacuna contra la hepatitis A (HA) al año de edad, en coordinación con el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI) del Ministerio de Salud de la Nación²⁰. En 2011 se realizó un estudio de seroprevalencia a plazo corto-mediano que consistió en la medición de anticuerpos contra la hepatitis A en niños cuatro años después de haber recibido una dosis de la vacuna contra la hepatitis A. En este estudio, el 93% (IC 95%: 91.7–94.6) de los niños mantuvieron títulos de anticuerpos protectores (anti-HAV IgG > 10 mUI/ml), lo cual demostró que una única dosis de la vacuna contra la hepatitis A en nuestro medio es altamente inmunogénica a mediano plazo. En 2013, se realizaron nuevamente estos estudios evidenciándose una seroprevalencia del 97% de anticuerpos protectores contra el VHA en niños que habían recibido una dosis única de vacuna más de 7 años antes. En 2016, se realizó un nuevo estudio de seroprevalencia, el cual mostró que el 87% de los niños aún presentan nivel de anticuerpos protectores, lo cual respalda la estrategia local. De hecho, Argentina está realizando un estudio sobre “la respuesta de la memoria inmunitaria humoral y celular 10 años después de la vacunación con dosis única contra la hepatitis A en niños argentinos” para determinar la protección eficaz de la vacuna en la población.

A la fecha, las coberturas de vacunación contra el VHA a nivel del país han sido satisfactorias desde el momento de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional de Vacunación hasta la actualidad. A pesar de esto continúa el reporte aislado de casos en menores de 9 años sin antecedente de vacunación, que podría corresponder a departamentos específicos con bajas coberturas. Se han registrado tasas estables en descenso en todos los grupos etarios y en todas las regiones del país. Se ha observado un leve incremento en adultos de reporte de casos, si bien ninguno ha presentado falla hepática ni requerimiento de trasplante.

Hepatitis B

El virus de la hepatitis B (VHB) infecta a más de 500 millones de personas en todo el mundo. Es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular. Se estima que alrededor de 2.000 millones de personas tienen evidencia de infección previa o actual por el VHB en el mundo y unas 257 millones tienen la infección por el virus de la hepatitis B (definida como positividad al antígeno de superficie de la hepatitis B) y más de 240 millones son portadoras crónicas del VHB²¹. En 2015, la hepatitis B causó 887.000 muertes, principalmente a raíz de complicaciones (como cirrosis y hepatocarcinoma)²². La hepatitis B aguda que lleva

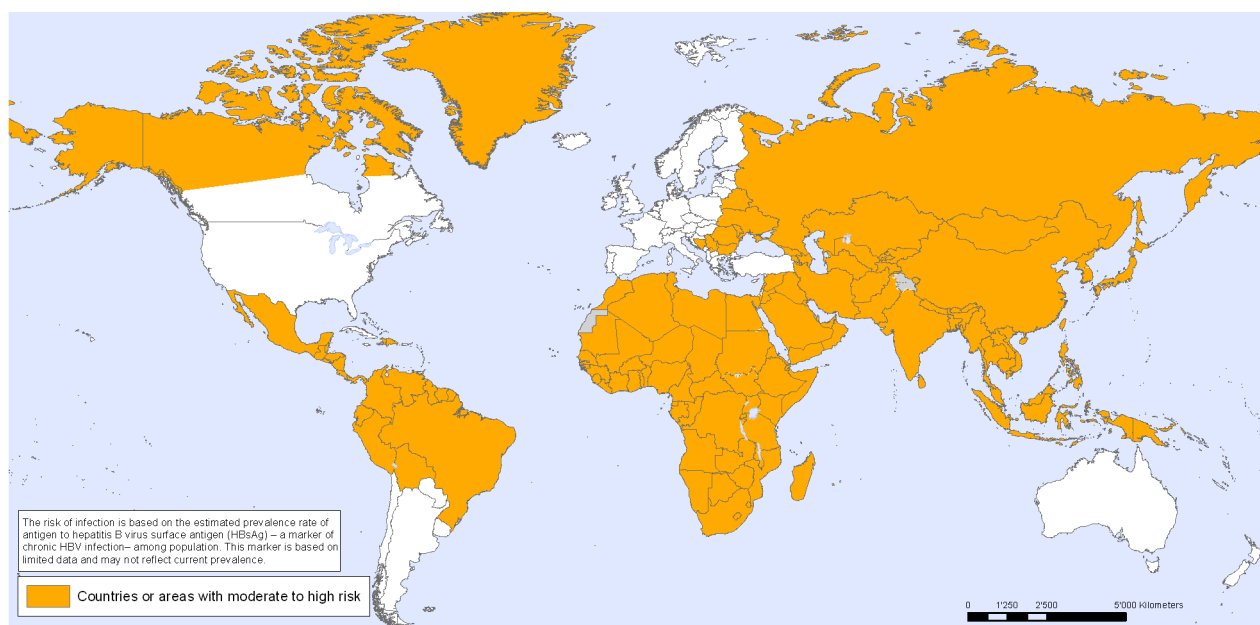
a una falla hepática fulminante causa 130.000 muertes por año en el mundo²³. Por otro lado, el alto costo económico que conlleva este virus se ve reflejado en términos de años de vida perdidos por la patología hepática que representa entre el 5% y el 10% de los trasplantes hepáticos ^{24,25}.

La transmisión del VHB, que se produce por vía sexual, vertical y parenteral, es muy eficaz (10% al 30%) si la fuente es positiva al HBsAg y 30% al 60% si la fuente es positiva al HBeAg). El período de incubación es extenso: entre 1 y 4 meses. La forma clínica más habitual es la hepatitis aguda, que se resuelve espontáneamente en un período que oscila entre 1 y 3 meses. Existen, además, formas asintomáticas que pueden observarse en hasta el 60% de los casos. Seis al 10% de los infectados evolucionarán a la cronicidad. La edad es el factor determinante para la cronicidad, siendo común en neonatos luego de una infección aguda (90%) y en niños menores de 5 años de edad (20–60%), pero inusual cuando la infección se contrae en la etapa adulta (<5%)^{26,27}.

Su reservorio es humano lo que hace este virus factible de control, eliminación y erradicación. Según estudios realizados en los Estados Unidos en 2007, dentro de los factores de riesgo para contraer el virus pueden mencionar el consumo de drogas endovenosas (15%), el contacto sexual con personas infectadas por el VHB (6,2%), hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, hemodiálisis, varias parejas sexuales y lesiones con elementos cortopunzantes.

La prevalencia a nivel mundial varía según las distintas regiones, y dentro de las mismas como se observa en la figura 2. Sin embargo, se estima que del total de la población mundial, alrededor de la mitad vive en áreas de alta endemicidad⁹.

Figura 2. Nivel mundial de riesgo de hepatitis B



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization/CDC
Map Production: Public Health Information
and Geographic Information Systems (GIS)
World Health Organization



© WHO 2012. All rights reserved

La información obtenida entre 1990 y 2005 evidencia una prevalencia del 2% en las regiones centrales y tropicales de América Latina, oscilando entre el 2% y el 4% para las subregiones del Caribe y la Región Andina²⁸. Se debe tener en cuenta que existe una mayor prevalencia de coinfección con el virus de la hepatitis D y B, como se observa en la subregión amazónica^{29,30}.

A nivel mundial, se conocen nueve genotipos del VHB (A-I), contando con al menos 8% de diferencia en su secuencia genómica^{31,32}. Se han observado mayores tasas de hepatocarcinoma en los pacientes infectados por genotipos C y F, y en ciertos subgenotipos A hallados en África Meridional. La genotipificación del virus es de suma importancia para determinar la regionalidad del mismo. En la Región de las Américas coexisten varios genotipos, siendo el principal el F³³. Los antirretrovíricos han demostrado ser eficientes contra todos los genotipos, así como la protección conferida por las vacunas disponibles en la actualidad³⁴.

Existen distintas formas complementarias para alcanzar el control de la hepatitis B según detalla la OMS en un documento de posición del año 2009, las cuales comprenden: la vacunación de neonatos, completar un calendario de 3 o 4 dosis, vacunación de seguimiento en cohortes de niños con cobertura baja, vacunación de adolescentes y adultos incluidos en los grupos de riesgo alto en países con endemicidad intermedia o baja y mejorar la cobertura en los niños en aquellos países con alta endemicidad³⁵. El calendario de vacunación debe contar con tres dosis y, en el caso de lactantes, se recomienda que el niño reciba la primera dosis lo más pronto posible, preferentemente dentro de las doce horas del nacimiento³⁶.

Existen distintas vacunas contra la hepatitis B, monovalente o combinada con Hepatitis A. Las vacunas utilizan el antígeno de superficie contra la hepatitis B generado por ingeniería genética recombinante (vacunas de ADN recombinantes), logrando una inmunogenia superior al 90%, aunque disminuye en adultos mayores de 40 años, huéspedes inmunodeprimidos y tabaquistas. Su eficacia oscila entre el 80% y el 100%, y su correlato de protección es AntiHBs >10 UI/L aunque no se recomienda el testeo rutinario sino sólo en hospederos especiales. El perfil de seguridad de la vacuna ha sido demostrado en múltiples estudios.

En 2008, 177 de los 193 Estados Miembros de la OMS (92%) habían incorporado esquemas de vacunación contra la hepatitis B en sus calendarios nacionales de vacunación infantil³⁷. Todos los países de las Américas han introducido oficialmente la vacuna contra la hepatitis B en sus programas de inmunizaciones infantiles.

Existen indicaciones específicas para la vacuna contra la hepatitis B en adultos que se mencionan a continuación³⁶:

- Personas con riesgo por exposición sexual: Pareja sexual HBsAg positiva, personas con más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, contacto sexual con personas que se encuentran en seguimiento por infecciones de transmisión sexual, hombres que tienen sexo con hombres.
- Personas con riesgo de infección por vía percutánea o exposición mucosa a sangre contaminada: consumo frecuente o reciente de drogas endovenosas, contactos cercanos con personas positivas a HBsAg, residentes y personal de centros de atención, personal sanitario, personas con diabetes mellitus de 19 a 59 años de edad.
- Otros: viajeros a sitios de alta endemicidad para hepatitis B, personas con enfermedad hepática crónica, personas infectadas por el VIH.

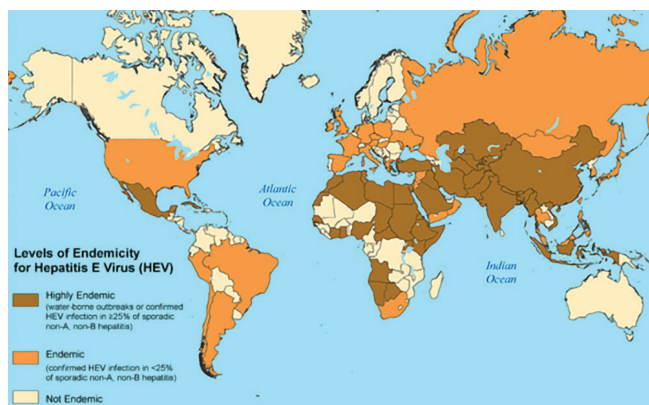
A pesar de los factores de riesgo conocidos, la vigilancia epidemiológica en los Estados Unidos durante 2007 no ha evidenciado un gran porcentaje de pacientes con ninguno de los factores conocidos para la infección³⁸. En general, el 58% de la población no tenía un factor de predisposición conocido en este informe de vigilancia.

Un estudio multicéntrico realizado en Argentina ha demostrado que el VHB es, en la actualidad, la primera causa de falla hepática fulminante³⁹. En este país con baja endemicidad para el VHB, se incorporó la vacunación como estrategia de salud pública, en 1992, para el personal de salud y, en el año 2000, para todos los recién nacidos vivos con esquema de tres dosis. Se mantuvieron coberturas satisfactorias y constantes, observándose un descenso continuo en los casos del VHB en los grupos etarios más pequeños, coincidente con la protección conferida por la vacuna. Se observó un aumento en la notificación de casos en adultos jóvenes. Los datos científicos sumados a los datos de la vigilancia de la patología han determinado que, en 2012, se recomendará la vacunación contra la hepatitis B universal para toda la población que no hubiera recibido un esquema completo previamente basado en datos epidemiológicos locales e internacionales. Esta recomendación se incorporó al Calendario Nacional de Vacunación en el año 2014. La vacunación es gratuita y obligatoria para toda la población, convirtiendo a la Argentina en el primer país en incorporar esta estrategia para el control y eliminación de la hepatitis B^{40,41}.

Hepatitis E

Anualmente se manifiestan 20 millones de infecciones por el virus de la hepatitis E que llevan a unos 3,3 millones de casos asintomáticos^{42,43}. La OMS calcula que la hepatitis E causó unas 44.000 muertes en 2015 (que representan el 3,3% de la mortalidad debida a hepatitis viral). Afecta a 3.000 recién nacidos anualmente⁴⁴. Su transmisión es por vía fecal oral presentándose con brotes que implican una gran cantidad de casos. Existen en la actualidad cuatro genotipos conocidos, de los cuales los genotipos 1 y 2 afectan principalmente a los seres humanos^{45,46}. Los datos revelan que los pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo los receptores de trasplante de órganos sólidos, serían más susceptibles a contraer enfermedad hepática crónica y letal por cualquier de los cuatro genotipos⁴⁷.

La mortalidad oscila entre 0,1 y 4% pero el principal factor de riesgo para las complicaciones es el tercer trimestre del embarazo donde la mortalidad asciende a entre el 10 y el 50%. La distribución es mundial, existiendo diferencias entre las distintas regiones como se observa en la figura 3 a continuación⁴⁸.



Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2018.

Figura 3. Nivel mundial de riesgo de hepatitis E

Si bien la Región de las Américas presenta una baja prevalencia para este virus, se han reportado casos y brotes del mismo en algunos países. Estudios realizados en Brasil demuestran una prevalencia que oscila en alrededor del 3% en adultos mientras que, en Bolivia, oscila entre 1,7 y 16,2%.

A la fecha existe una única vacuna contra la hepatitis E (helicolin) que cuenta con la licencia, basada en la proteína 239 de ORF2 que codifica proteínas de la cápside y, en consecuencia, los anticuerpos neutralizantes. Deriva del genotipo 1 chino, y

contiene aluminio y timerosal como adyuvantes. Su presentación es jeringa prellenada con un esquema de tres dosis (a los 0, 1 y 6 meses) en personas de 16 a 65 años. La vacuna es termoestable entre 2° y 8° C, y debe

ser protegida de la exposición a la luz solar. Su inmunogenia es del 98% (0–6m) contra el 100% (0-1-6m) en estudios de fase IIa y fase III (N = 113.000 participantes) presentan un 98,7% de seroconversión con tres dosis. Su eficacia en estudios de fase II y III ha demostrado protección frente a G4, pero los datos son escasos para G1 y se carece de información respecto a G2 y G3. Presenta protección cruzada en relación con G4 pero no hay datos sobre los genotipos G1, 2 y 3. A a fecha, la duración de los anticuerpos es de 4,5 años. Hasta el momento no se han publicado datos de inocuidad⁴⁹.

Por todo lo anterior, la OMS estableció en un documento de posición sobre la hepatitis B que si bien el VHE constituye un problema de salud pública principalmente en ciertos países, la información sobre incidencia mundial, así como su morbilidad es limitada. A pesar de existir una vacuna prometedora que ha demostrado una buena respuesta en personas de 16 a 65 años, dada la naturaleza insuficiente de los datos (especialmente en individuos <16 o su conexión con la reacción cruzada con G1-2-3), la OMS no recomienda su uso sistemático en los programas nacionales de inmunizaciones. Sin embargo, cada país puede optar por las estrategias que crea conveniente a la luz de la situación epidemiológica local. No se recomienda su uso sistemático en las siguientes poblaciones como resultado de los escasos datos sobre inmunogenia, efectividad y perfil de inocuidad: embarazadas, individuos <16 años, pacientes con patología hepática crónica, pacientes en lista de trasplante y viajeros. Se puede considerar esta vacuna en situación de brotes, principalmente en los grupos de alto riesgo. Se insta a la realización de estudios de inmunogenia, eficacia y evaluación del perfil de inocuidad en los grupos donde los datos son limitados¹⁸.

Conclusión

La vacunación continua siendo la intervención de prevención más importante y más rentable para la disminución de la morbilidad en niños. En una era de nuevas vacunas, los países de todas las regiones y principalmente de la Región de las Américas han de realizar grandes esfuerzos para documentar la epidemiología de estas enfermedades antes y después de la introducción de las vacunas, así como también la experiencia en el desafío de la incorporación de éstas a los calendarios nacionales de vacunación. La experiencia de cada país se torna imprescindible y sumamente importante para diseminar el conocimiento tanto local, como regional y global, permitiendo a otros países y regiones nutrirse de la experiencia documentada para la toma de decisión basada en datos científicos para afrontar la realidad individual y la decisión o no de incorporar una determinada vacuna basada en los datos epidemiológicos de carga de enfermedad, otras intervenciones y el costo económico que conlleva la estrategia, etc.

Las hepatitis virales continúan constituyendo un gran desafío para la salud pública, por lo que se deben aunar todos los esfuerzos para combatir estos virus en pos de una mejor calidad de vida para la población, comprendiendo que se cuenta con las vacunas como una herramienta de equidad e igualdad social.

Referencias

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859):2095–128.
2. 62ª Asamblea Mundial de la Salud. OMS, 2009. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A62/A62_22-sp.pdf.
3. Degertekin B, Lok ASF. Update on Viral Hepatitis: 2008. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25(3):180–185.
4. Thomas, H.C.; Lok, A.S.F.; Locarnini, S.A.; Zuckerman, J.A. *Viral Hepatitis*, Fourth Edition; John Wiley & Sons, Ltd.: Oxford, UK, 2013.
5. Jacobsen KH. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009.
6. Ciocca, M. Clinical course and consequences of hepatitis A infection. *Vaccine* 2000, 18, S71–S74.
7. Las hepatitis virales en Argentina. Ministerio de Salud de la Nación, 2015.
8. Jacobsen, K.H.; Wiersma, S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010, 28, 6653–6665.
9. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. 2009. Churchill Livingstone.
10. Hanafiah KM, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *International Journal of Health Geographics* 2011, 10:57.
11. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine* 2010, 28:6653–6657.
12. Recomendaciones nacionales de vacunación, Argentina 2012. Ministerio de Salud de la Nación.
13. Wasley, A.; Fiore, A.; Bell, B.P. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol. Rev* 2006, 28, 101–111.
14. Lopalco, P.L.; Salleras, L.; Barbuti, S.; Germinario, C.; Bruguera, M.; Buti, M.; Dominguez, A. Hepatitis A and B in children and adolescents—What can we learn from Puglia (Italy) and Catalonia (Spain)? *Vaccine* 2000, 19, 470–474.
15. Dagan, R.; Leventhal, A.; Anis, E.; Slater, P.; Ashur, Y.; Shouval, D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005, 294, 202–210.
16. Hollinger, F. B Bell, B, Levy-Bruhl, D et al. Hepatitis A and B vaccination and public health. *Journal of Viral Hepatitis* 2007,14 (Suppl.1), 1–5.
17. Vizzotti C, González J, Gentile A, et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr. Infect Dis J* 2014 Jan; 33(1):84–8.
18. Vizzotti C, Pippo T, Urueña A, et al. Economic analysis of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Vaccine* 2015 May 7; 33. Suppl. 1: A227–32.
19. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis A: junio de 2012-recomendaciones. *Vacuna* 2013 ene 2;31(2):285–6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.10.102. Epub 2012 Nov 8.
20. Vizzotti C, González J, Rearte A, et al. Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2015 Dec; 4(4):e62-7.
21. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30(12):2212–19.
22. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la hepatitis B. Julio de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
23. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. et al. Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* Vol. 380, 9859: 2095–2128, 15, 2012.
24. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection—natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004; 350(11):1118–29.
25. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45(2):507–39.
26. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 2004; 24 (Suppl. 1):17–21.
27. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. *Hepatology* 2007; 45(4):1056–75.

28. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012, 30:2212–2219.
29. Alvarado-Mora MV et al. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HDV) viruses in the Colombian population – how is the epidemiological situation? *PLoS One* 2011, 6 (4):e18888.
30. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO members states. World Health Organization, 2013.
31. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am* 2010; 14:397–408.
32. Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther* 2011; 16(8):1169–86.
33. Shi W, Zhang Z, Ling C et al. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. *Infect Genet Evol* 2013 Jun; 16:355–61.
34. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Marzo de 2015.
35. Documento de posición de la OMS sobre la hepatitis B, 2009.
36. OMS. Vacunas contra la hepatitis B. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84:405–20.
37. Mast, E.E.; Margolis, H.S.; Fiore, A.; Brink, E.W.; Goldstein, S.T. et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of Hepatitis B Virus infection in the United States. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005, 54, 1–23.
38. Surveillance for Acute Viral Hepatitis United States — 2007. *MMWR* May 22, 2009/Vol. 58 /N. SS-3.
39. Mendizabal M, Marciano S., Silva M et al. Changing etiologies and Outcomes of Acute liver Failure: Perspectives from 6 Transplant Centers in Argentina. *Liver Transplantation* 20:483–489, 2014.
40. Vacuna contra el virus de la hepatitis B. Vacunación universal. Lineamientos técnicos. Argentina 2012. Ministerio de Salud de la República Argentina. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000446cnt-2013-10_lineamientos-vacunacion-universal-hepatitis-b.pdf.
41. Stecher, Katz, Vizzotti. Hepatitis B en Argentina. Situación actual y estrategia de vacunación universal para su control y eliminación. Actualizaciones *En Sida E Infectología* 2012; 83 (22): 18–21
42. Prevención y control de las hepatitis virales: Marco para la acción mundial. Organización Mundial de la Salud, 2012.
43. Haffar, S.; Bazerbachi, F.; Lake, J.R. Making the case for the development of a vaccination against hepatitis E. *Virus Liver Int* 2015, 35, 311–316.
44. Organización Mundial de la Salud. Nota descriptiva sobre la hepatitis E. Julio de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
45. Ogholikhan S, Schwarz KB. Hepatitis Vaccines. *Vaccines* (Basel). 2016 Mar 11; 4(1).
46. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55(4):988–997.
47. Kamar, N.; Mansuy, J.M.; Cointault, O.; Selves, J.; et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am. J. Transplant* 2008, 8, 1744–1748.
48. Hepatitis E FAQs for Health Professionals. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HEV/HEVfaq.htm> (consultado el 23/03/2016)
49. Vacuna contra la hepatitis E: Documento de posición de la OMS, Mayo de 2015. Parte epidemiológico semanal No.18,2015,90,185–2002015,90,185–200.