

Vacuna antihepatitis A inactivada

M. Escolar, B. Sádaba, J. Honorato

*Servicio de Farmacología Clínica.
Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

Rev Med Univ Navarra 1995; 39: 50-54).

Introducción

La presencia del virus de la hepatitis VHA, su resistencia natural, la relativamente alta transmisibilidad vía fecal-oral y el importante impacto medible en términos de morbilidad, mortalidad junto con las consecuencias adversas socioeconómicas que de ellas se derivan, justifica el esfuerzo realizado en la última década para el desarrollo de esta vacuna.

En la infección por el virus VHA se reconocen tres áreas de endemidad en el mundo: la incidencia más alta de infección por este virus se localiza en los países en vía de desarrollo, sobre todo en los trópicos. En estas regiones, clasificadas como áreas de alta endemidad para la hepatitis A, la exposición al virus es más o menos universal en los primeros años de la infancia. Los países donde las condiciones higiénicas y sanitarias han mejorado rápidamente en los últimos años, se incluyen como zonas de endemidad intermedia. En estas áreas la edad media en la que ocurre la infección se traslada a los adultos jóvenes. Las naciones desarrolladas constituyen una tercera zona, llamada de baja endemidad. En estas áreas se comunican un pequeño número de casos clínicos, pero la comunidad es vulnerable a la infección al carecer de inmunidad natural sobre todo en los adultos en los que se manifiesta al contrario que en los niños que es más larvada, como hepatitis icterica aguda (1).

La infección por el VHA es todavía endémica en algunas áreas del Mediterráneo. En los países del norte de Mediterráneo, la incidencia de hepatitis icterica aguda se está incrementando debido a la mejoría de las condiciones sanitarias, higiénicas y socioeconómicas. Este hecho aparentemente contradictorio tiene su explicación en que el VHA raramente se manifiesta en niños como hepatitis icterica aguda sino que ésta es más larvada. Por el con-

trario en los adultos la mayoría de casos se presentan como una hepatitis aguda con ictericia. En estos países la mayoría de los adultos son susceptibles a desarrollar la enfermedad cuando son infectados. Además la severidad de la enfermedad está altamente asociada con la edad. Las epidemias actualmente son menos frecuentes, pero más extensas. Esto puede ocurrir por contaminación accidental del agua, pero es más frecuente por contaminación a través de los manipuladores de alimentos. Así los viajeros a áreas endémicas se están convirtiendo en la principal fuente de infección del VHA. También la transmisión persona a persona dentro de una misma familia es una importante fuente de infección. La transmisión desde los niños a sus padres y a otros adultos ocurre debido a la ausencia de inmunidad en la población adulta.

En España, la hepatitis A se presenta fundamentalmente en adultos jóvenes y se calcula de 20 a 30 casos clínicos por 100.000 habitantes y por año (2).

Producción de la vacuna. Composición

La cepa HM 175 del VHA, que es la utilizada en la vacuna inactivada, se obtuvo de una muestra fecal de un paciente con hepatitis A, la cual se atenuó, caracterizó y adaptó para su producción en células diploides humanas MRC5 (tejido pulmonar fetal). Esta línea celular, ha sido ampliamente utilizada en la producción de otras vacunas de uso humano.

La primera etapa de la producción comienza con el crecimiento y multiplicación del virus en las células MRC5. La suspensión del virus se obtiene mediante lisis de las células, tras realizar un extenso lavado de los cultivos celulares para eliminar los componentes del medio. El siguiente paso consiste en un proceso de purificación, que comprende ultrafiltración y cromatografía en gel.

La siguiente etapa de la producción, y probablemente una de las más importantes, es la inactivación del virus. Esta se lleva a cabo con formaldehído. El mé-

todo de inactivación utilizado, ha demostrado por un lado, no afectar la inmunogenicidad de la preparación y por otro, asegurar la no infectividad de la misma.

El proceso de inactivación se efectúa de acuerdo con las recomendaciones de la OMS y se controla mediante un ensayo de cinética de inactivación. Aunque en aproximadamente 4 días puede comprobarse la destrucción de la capacidad infecciosa de un volumen determinado de suspensión, el proceso se prolonga hasta un total de 15 días (3).

Finalmente la suspensión de virus inactivado y purificado, se adsorbe en hidróxido de aluminio (conociendo agente inmunopotenciador). Esta suspensión final, no contiene prácticamente, residuos de albúmina sérica bovina ni de endotoxinas.

La potencia de la vacuna se establece mediante un ensayo inmunoenzimático (ELISA) y viene determinada en Unidades ELISA.

El contenido de principio activo de una dosis de vacuna de 1 ml de suspensión, es de 720 Unidades ELISA de antígenos víricos inactivados.

Los principios no activos contenidos en una dosis son: hidróxido de aluminio, con un contenido equivalente a 0.5 mg de aluminio; también contiene: 2-fenoxietanol, que actúa como conservante (5 mg), suplementos de aminoácidos, polisorbato y solución salina tamponada de fosfatos.

La vacuna tiene un excelente perfil de estabilidad y los lotes producidos rutinariamente, han demostrado la consistencia y seguridad de la producción.

Farmacodinamia

La vacuna inactivada antihepatitis A, da lugar a una respuesta de anticuerpos específicos, los cuales neutralizan al VHA, confieren inmunidad y por tanto protegen frente a la infección. También se ha evaluado la calidad de estos anticuerpos, llegándose a la conclusión de que los anticuerpos inducidos tras la vacunación son de similar calidad a los producidos en respuesta a la infección por el virus salvaje.

Se investigó la seguridad e inmunogenicidad de 3 dosis y 4 pautas de inmunización llegándose a la conclusión de que la vacuna es altamente inmunogénica. Después de administrar la primera dosis de vacuna, la tasa de seroconversión es del 93% con un nivel de anticuerpos ≥ 20 mUI/ml (presumible nivel de protección). Después de la segunda dosis, el porcentaje de seroconvertidos se aproxima al 100% (>99%). También se ha demostrado que hay una relación directa entre la dosis de antígeno administrada y el nivel de respuesta

de anticuerpos. Todos los protocolos ensayados inducen concentraciones de anticuerpos por encima del nivel de protección, pero había diferencias significativas entre ellos. Así el protocolo en el que la primera dosis de vacuna se administra en el momento elegido, la segunda al mes y la tercera a los dos meses, producía el nivel más bajo y el de 0-1 y 12 meses el nivel más alto. Los protocolos de 0-1 y 6 meses y el de 0-2 y 4 meses inducían una concentración de anticuerpos 100-150 veces por encima del nivel de protección (4).

En otros ensayos se ha demostrado que la vacuna es igualmente eficaz si el intervalo entre la primera y segunda dosis se reduce a 2 semanas, lo cual es interesante sobre todo para individuos que necesitan una inmunización rápida, por ejemplo viajeros a zonas endémicas (5).

Aunque objetivamente no se sabe la duración de la protección en los vacunados, es razonable la hipótesis que afirma que la duración de la protección dada por la vacuna, en los que inicialmente respondieron a ésta puede ser superior al tiempo durante el cual son detectables los anticuerpos en sangre.

Según esta hipótesis la inmunización inicial puede proteger contra la enfermedad, durante el tiempo que dure la memoria inmunológica (6). Si fijamos el nivel mínimo de anticuerpos protectores contra la hepatitis A en 10 mUI/ml, la persistencia de anticuerpos inducidos por la vacuna, después de la dosis de recuerdo es de 10 - 11 años y de 6 - 7 años si solamente fueron dadas las primeras dosis (7).

Cuando se compara la respuesta de anticuerpos entre vacunados y personas con inmunidad por infección natural, los primeros desarrollan pobres o indetectables niveles de IgG e IgA específicos contra el VHA en la saliva. Sin embargo, tales diferencias es improbable que afecten a la eficacia protectora de la vacuna (5).

T. Ulf Westblom llama la atención sobre el protocolo de 0-2 y 4 meses, ya que con éste se producen altos niveles de anticuerpos, que superan el nivel mínimo considerado como protector. Por lo cual sugiere que la vacuna contra la hepatitis A, podría ser incorporada algún día, al protocolo pediátrico de vacunación DTP.

Eficacia protectora

En relación con la eficacia de una vacuna parece importante determinar: a) potencia contra la infección in vivo, b) dosis óptima y c) pauta más acertada para su administración.

Se han llevado a cabo diversos estudios en chimpancés, ya que se conocía como el virus de la hepati-

tis afectaba también a estos animales. A través de estudios de profilaxis activa y pasiva se comprobó que mientras la administración de Ig protegía a los chimpancés contra la patología por el VHA, no protegían de la infección por el VHA. Por el contrario los chimpancés a los que se les administró la vacuna antihepatitis A inactivada fueron aparentemente protegidos contra la patología y la infección por el VHA. El mecanismo de esta doble protección puede deberse al título más alto de anticuerpos antiHAV en los vacunados, que en los que recibieron inmunización pasiva. También se demostró que el suero de personas vacunadas con la vacuna inactivada antihepatitis A, protegía a los chimpancés de padecer la enfermedad, cuando estos se ponían en contacto con el virus, mientras que los animales utilizados como control, contraían la enfermedad (8).

Con el fin de determinar el contenido de antígeno por dosis de vacuna se realizó un estudio en voluntarios con diferentes concentraciones de antígeno: 180, 360 y 720 EU. El nivel de seroconversión después de la primera dosis fue del 71, 85 y 100% respectivamente. Un mes después de la segunda dosis de vacuna todos los sujetos se habían seroconvertido, pero los niveles de anticuerpo eran de 221, 323 y 646 mUI/ml, respectivamente. En base a estos resultados se eligió la dosis de 720 EU (9).

Para comprobar la eficacia protectora de la vacuna se realizaron diversos estudios en humanos.

La población de Noruega es básicamente seronegativa careciendo, por tanto, de anticuerpos antihepatitis A. Por esto son particularmente vulnerables al VHA al viajar a áreas de alta endemicidad. Para comprobar la eficacia de la vacuna fueron vacunados soldados noruegos de las Naciones Unidas que iban a ser trasladados al Líbano. Utilizándose dos protocolos distintos, se comprobó que todos los sujetos realizaron la seroconversión y no hubo ningún caso clínico de hepatitis A, ni evidencia serológica de infección, parece por lo tanto que la vacuna inactivada es una alternativa eficaz a las Ig y por tanto es claramente preferible a la inmunización pasiva, presentando tanto ventajas económicas como logísticas (10).

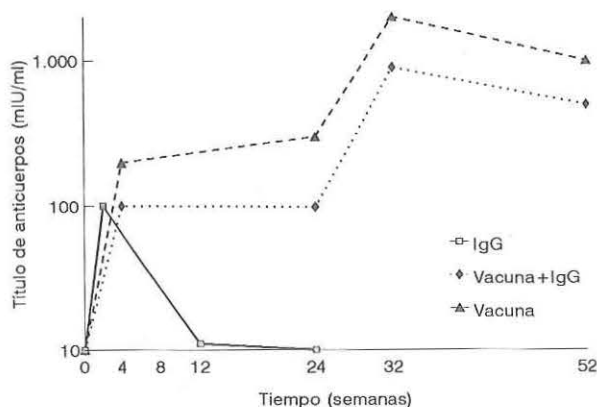
En otro estudio: doble ciego, randomizado y de larga duración, realizado entre 8900 escolares tailandeses de 5 a 15 años, se utilizó como control un grupo que se vacunó con la vacuna antihepatitis B. Durante el periodo de vigilancia se detectaron 30 casos de infección por el HAV. De estos 30 casos, 29 se produjeron en individuos del grupo control que habían recibido la vacuna antihepatitis B, con lo cual la eficacia calculada

de la vacuna antiVHA es del 97%. En este estudio se concluye que la vacuna antihepatitis A, puede terminar con la transmisión endémica del virus en grandes áreas, que actualmente son de alta endemicidad (11).

En otro estudio: doble ciego, randomizado y estratificado por comunidades llevado a cabo en Tailandia con 40119 niños de edad comprendida entre 1 y 16 años, hubo un total de 40 casos de hepatitis A, 38 de los cuales en el grupo control (que al igual que en el anterior estudio, había sido vacunado con la vacuna antihepatitis B). Los casos con infección sintomática entre los que recibieron la vacuna antihepatitis A, habían sido parcialmente protegidos de la enfermedad, ya que ésta cursó con pequeños incrementos de la alanina aminotransferasa, por lo cual en este estudio se concluyó que la vacuna antihepatitis A es segura y que cuando se administra en 2 dosis confiere protección contra la hepatitis A por lo menos durante un año (6).

En otro estudio realizado por las fuerzas armadas israelíes se comparó un grupo al que se le administró la vacuna antihepatitis A inactivada con otro grupo al que se le dio la vacuna antihepatitis A junto con inmunoglobulinas y con un tercero al que se le administró la vacuna antihepatitis B, que fue considerado como grupo control. Además a un cuarto grupo se le administraron solamente Ig. Todos los voluntarios que recibieron la vacuna antihepatitis A sola o en combinación con inmunoglobulinas tenían anticuerpos anti HAV detectables por ELISA después de 4 semanas de la inmunización inicial. Aunque los niveles de anticuerpos eran 1.8 a 2.9 veces más altos en los individuos que recibieron solamente la vacuna, que en aquellos que recibieron la vacuna más las inmunoglobulinas. Los niveles de anticuerpos antiHAV en los que recibieron solamente inmunoglobulinas, testados a las dos semanas de la administración eran siempre más bajos, que los que recibieron solamente la vacuna inactivada. Entre los individuos que recibieron solo las Ig, solamente uno tenía anticuerpos detectables a las doce semanas y ninguno a las veinticuatro semanas. Después de la segunda dosis de vacuna, los niveles de anticuerpos entre los que recibieron la vacuna eran aproximadamente del doble que aquellos que con la primera dosis recibieron también inmunoglobulinas (Fig. 1). Aún así los niveles de anticuerpos detectados en estos individuos, seguían siendo protectores contra la infección por el VHA. Por lo cual se concluye que puede ser posible administrar Ig a dosis bajas, para conferir protección durante el tiempo que tarda en desarrollarse una adecuada inmunidad por la vacuna. Esto es de

Figura 1



Título de anticuerpos determinados por ELISA en sujetos que recibieron solo la vacuna inactivada, vacuna e inmunoglobulinas y otros que recibieron sólo inmunoglobulinas.

utilidad en situaciones epidémicas, asegurando así una protección rápida y duradera (12).

También puede ser utilizado en situaciones en que se necesita una rápida inmunidad, el protocolo acelerado, que administra la primera, segunda y tercera dosis de vacuna a los 0-1 y 2 meses respectivamente. Igualmente también podría utilizarse el protocolo de altas dosis (1440 EU), que produce un nivel de anticuerpos protectores con la primera dosis del 100% (4).

Tolerancia y seguridad

La mayoría de los efectos adversos comunicados tanto locales como generales se han considerado como leves y de corta duración (durando rara vez más de 24 horas). En estudios realizados no hubo relación entre el contenido de antígeno de una dosis de la vacuna y la frecuencia o severidad de los síntomas (12). También es importante resaltar que ningún participante en los ensayos presentó urticaria o anafilaxia. Los signos y síntomas tanto locales como generales atribuidos a la vacuna fueron similares en tipo, frecuencia, severidad y duración a los observados con la vacuna antihepatitis B. Esas reacciones, particularmente las que tiene lugar en el sitio de la inyección, están relacionadas principalmente con el hidróxido de aluminio contenido en la vacuna (9).

En un estudio a doble ciego, randomizado se compararon dos vacunas con distinto contenido en hidróxido de aluminio: 0.5 y 1 mg. En el grupo que recibió 0.5

mg de aluminio, hubo un 49.2% de reacciones locales, mientras que en el que recibió 1 mg, el porcentaje fue del 73.7%. Con lo cual se concluía que había diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de reacciones locales, según el contenido de aluminio de la vacuna (11). Las reacciones adversas más frecuentes por orden de frecuencia fueron: dolor, inflamación, induración y eritema. En cuanto a las reacciones de carácter general, las más frecuentes fueron; fatiga, dolor de cabeza, malestar, fiebre, náuseas, anorexia y vómitos. La incidencia de reacciones adversas disminuyeron, con cada dosis de vacuna administrada. Es de destacar que ninguna administración se relacionó con elevación sérica de las transaminasas, lo cual hace pensar que la vacuna no tiene efectos secundarios sobre el hígado (12).

Interacciones

La administración simultánea de la vacuna antihepatitis A inactivada con inmunoglobulinas no afecta al índice de seroconversión, pero da como resultado una disminución en el título efectivo de anticuerpos obtenido, en relación a cuando se administra la vacuna inactivada sola. Cuando haya que administrar la vacuna e inmunoglobulinas, deben inyectarse en sitios distintos.

Al ser una vacuna inactivada la administración concomitante con otras vacunas inactivadas o recombinantes no es probable que afecte a la respuesta inmune de ningún antígeno. En diversos estudios se ha demostrado que la administración concomitante de la vacuna antihepatitis A y la vacuna recombinante antihepatitis B no altera la seguridad y eficacia de cada una de ellas, cuando se aplican en lugares de inyección diferentes.

Utilización en situaciones especiales

Debe usarse con precaución en individuos con trombopenia o algún tipo de trastorno hemorrágico, ya que la administración intramuscular puede producir episodios hemorrágicos.

En pacientes sometidos a hemodiálisis y en las personas con un sistema inmune deficiente puede no obtenerse un título de anticuerpos adecuados tras el régimen primario de inmunización, por lo que puede requerirse la administración de dosis adicionales de vacuna (13).

Posología. Forma de administración

Cada dosis de vacuna contiene 1 ml de una suspensión estéril de virus de la hepatitis A inactivados, con 720 U Elisa de antígenos virales y está destinada a su utilización en adultos.

La vacuna debe administrarse tal como se suministra,

por vía intramuscular en la región deltoidea. En los pacientes hemofílicos debería aplicarse por vía subcutánea.

El régimen primario de vacunación consiste en dos dosis. La primera en la fecha elegida y la segunda al cabo de un mes. Si fuera necesario, la segunda dosis puede ser administrada a partir de las dos semanas de la primera dosis. La dosis de recuerdo puede ser administrada en cualquier momento entre los 6 y los 12 meses después del inicio del régimen primario.

La conservación debe realizarse a temperatura entre + 2 y + 8 grados centígrados (no se debe congelar), en estas condiciones, el periodo de validez es de tres años desde la fecha de fabricación.

Los envases se presentan como jeringa precargada, 3551 ptas (IVA 6%)

Conclusiones

La vacuna antiVHA se ha mostrado altamente inmunogénica. Administrando 720 EU en una sola dosis presentaban seroconversión más del 95% de los vacunados, con la segunda dosis llegaba al 99% y con la dosis de recuerdo al 100%. Los estudios sobre protocolos de vacunación, muestran que el más acertado es el que se administran las dos primeras dosis separadas por un mes y la dosis de recuerdo en cualquier momento entre los 6-12 meses después de la dosis inicial.

La persistencia de la inmunidad inducida por la vacuna, tomando como el nivel mínimo protector 10

mIU/ml, puede llegar a los 10 años, aunque la protección puede durar más tiempo del que persiste en sangre un nivel protector de anticuerpos (14).

La vacuna inactivada antihepatitis A es bien tolerada y menos de la mitad de los pacientes presentan dolor local transitorio que disminuye en las siguientes dosis, y que puede atribuirse al aluminio contenido en la vacuna.

Al carecer la hepatitis A de reservorios animales, si algún día se introdujera la vacuna inactivada en el protocolo DTP (0, 2, 4 meses; protocolo con el que se ha demostrado mediante ensayos clínicos controlados que se consigue un nivel de anticuerpos antiHAV protectores) podría conseguirse la erradicación de la hepatitis A. Aunque la vacunación universal en la niñez jugará un papel fundamental en la erradicación de la infección (4).

Sin embargo actualmente los adultos se enfrentan a una enfermedad prolongada y debilitadora, por lo cual representan el objetivo principal de vacunación. En España la vacuna está indicada en adultos que se desplacen a países de alta endemicidad, pacientes hemofílicos y en situaciones que determine la autoridad Sanitaria.

La vacuna antihepatitis A inactivada recibió el premio Galeno en España en 1994 y posteriormente fue galardonada con el premio Galeno Internacional en el que están integrados diversos países europeos y americanos y que distingue anualmente el mejor fármaco comercializado durante ese periodo de tiempo en base a su eficacia, seguridad y mayor repercusión social.

BIBLIOGRAFIA

1. Forbes, A., Williams, R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *BR Med Bull.* 1990; 16: 303

2. Trallero, E.P., Eguiluz, G., Egaña, M.U., Bengoechea, M.G. Prevalence of hepatitis A virus infection in Spain. *Scand J Infect Dis* 1988; 20(1): 113.

3. Internal Data SB Biological

4. Ulf-Westblom, T., Gudipati, S. Safety and Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: Effect of dose and vaccination schedule. *J Infect Dis* 1991; 169: 996-1001.

5. Anthea, J., Tilzey, Palmer, S.J., Barrow, S. et al. Effect of hepatitis A vaccination schedules on immune response. *Vaccine* 1992; 10: 121-123.

6. Innis, B.L., Snitbhan, R., Praynon kunasol M.D. et al. Protection against he-

patitis A by an inactivated vaccine. *Jama* 1994; 271: 1328-1334.

7. Wiedernabbbm, G., Ambrosch, F., André, F.E., et al. Persistence of vaccine - induced antibody to hepatitis A virus. *Vaccine* 1992; 10: 129-131

8. Purcell, R.H., Hondd, E.D., Bradbury, R. et al. Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. *Vaccine* 1992; 10: 148-151.

9. Green, M.S., Cohen, D., Lerman, Y., Sjogren, M. et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. *J Infect Dis* 1993; 168: 740-3

10. Aarchang, P. Field evaluation of a hepatitis A vaccine in a Norwegian contingent to the United Nations interim force in Lebanon. *Vaccine* 1992; 10: 156-158.

11. Innis, B.L., Snitbhn, R., Kunasol, P. et al. Filed efficacy trial of inactivated hepatitis A vaccine among children in Thailand. *Vaccine* 1992; 10: 159.

12. Gouban, P., Van Gerven, V., Safary et al. Effect of virusstrain and antigen dose on immunogenicity and reactogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1992; 10: 114-118.

13. En: *Vademecum internacional*. Trigesimoquinta edición. Editorial Medicom S.A., 1994. pp. 995-996.

14. Ambrosch, F., Wiedermann, G., André, F.E. et al. Comparison of HAV antibodies induced by vaccination, passive immunization and natural infection. In: *Viral hepatitis and liver disease*. Williams and Wilkins. Baltimore 1991. pp. 98-100.