

Weekly epidemiological record

Relevé épidémiologique hebdomadaire

2 OCTOBER 2009, 84th YEAR / 2 OCTOBRE 2009, 84^e ANNEE

No. 40, 2009, 84, 405-420

<http://www.who.int/wer>

Vacunas contra la hepatitis B

Documento de posición de la OMS

De conformidad con su cometido de brindar orientación a los Estados Miembros en materia de asuntos de política sanitaria, la OMS publica regularmente una serie de documentos de posición actualizados sobre vacunas monovalentes y combinadas contra enfermedades que tienen repercusiones internacionales en la salud pública. En estos documentos, que se refieren principalmente al uso de las vacunas en programas de inmunización a gran escala, se resume la información esencial sobre enfermedades y vacunas, y al final se enuncia la posición actual de la OMS con respecto a la utilización de estas últimas en el contexto mundial. Los documentos han sido examinados por muchos expertos de la OMS y externos; además, desde el año 2006 son revisados y avalados por el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en materia de Inmunización de la OMS (SAGE). Los documentos de posición están destinados principalmente a los funcionarios de salud pública y los directores de los programas de vacunación. No obstante, también pueden resultar de interés para los organismos internacionales de financiación, los fabricantes de vacunas, la comunidad médica, los medios de información científica y el público en general.

El presente documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis B sustituye al documento correspondiente que se publicó en el *Weekly Epidemiological Record* en julio de 2004. Las notas a pie de página remiten a un número reducido de referencias esenciales; los resúmenes correspondientes y las listas más completas de referencias, en inglés, pueden consultarse en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>

En el documento también se incluyen hiperenlaces a los cuadros de clasificación en que se valora la calidad de las pruebas científicas.

Antecedentes

Epidemiología y salud pública

Las enfermedades causadas por el virus de la hepatitis B (VHB) tienen una distribución mundial. Se calcula que, a nivel mundial, > 2 000 millones de personas están infectadas con el VHB. De este total, 360 millones padecen la infección crónica y corren el riesgo de contraer una enfermedad grave y de morir, principalmente de cirrosis hepática o carcinoma hepatocelular. Utilizando modelos matemáticos con datos del año 2000, se ha calculado que cada año se producen en el mundo unas 600 000 defunciones relacionadas con el VHB.¹ Los seres humanos son el único reservorio del virus, que se transmite por exposición de piel y mucosas a sangre y otros humores orgánicos infectados, principalmente el semen y las secreciones vaginales. El periodo de incubación dura en promedio 75 días, pero puede variar entre 30 y 180 días. El antígeno de superficie del VHB (AgHBs) se puede detectar en el suero entre 30 y 60 días después de haber contraído la infección y puede persistir por periodos sumamente variables. Una proporción importante (entre 7% y 40%) de las personas que dan positivo al AgHBs pueden también ser portadoras del antígeno e del VHB (AgHBe), que está relacionado con una gran infecciosidad. A menos que sean vacunados al nacer, la mayoría de los niños nacidos de mujeres que dan positivo al AgHBe acabarán padeciendo la infección crónica.²

La endemidad de la hepatitis B se describe por medio de la prevalencia del AgHBs en la población general de una zona geográfica determinada y varía considerablemente a nivel mundial: una prevalencia \geq 8% es característica de las regiones con endemidad muy elevada, una entre 2% y 7% es propia de las zonas de endemidad intermedia y una < 2% define a las de endemidad baja.

En las zonas de endemidad muy elevada, lo más común es que el VHB sea transmitido de la madre al hijo durante el parto, o de persona a persona en la primera infancia.^{1,3,4} La transmisión perinatal o en la primera infancia puede también causar más de la tercera parte de las infecciones crónicas en las zonas de endemidad baja,⁵ si bien en esos entornos la transmisión sexual y por el uso de agujas contaminadas, especialmente entre las personas que se inyectan drogas, son las principales vías de la infección.⁶ Un enfoque integral para eliminar la transmisión del VHB debe centrarse en las infecciones perinatales y contraídas en la primera infancia, así como en las contraídas por adolescentes y adultos.

Gracias a la vacunación universal que empieza en el momento del nacimiento y otras estrategias de vacunación, se ha conseguido una disminución extraordinaria de la transmisión del VHB en muchos países que por mucho tiempo habían tenido una endemidad elevada. Ello ocasionará una disminución gradual de la hepatitis crónica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular relacionados con el VHB, que han sido motivo de una gran inquietud para la salud pública y la economía de esas zonas. Hasta 2008, 177 países habían incorporado la vacuna contra la hepatitis B a sus programas nacionales de vacunación infantil, y se calcula que el 69% de la cohorte de nacimientos de ese año recibió 3 dosis de la vacuna contra la hepatitis B.⁷ En 2006, que es el año más reciente sobre el que se tienen datos, aproximadamente 27% de los recién nacidos en todo el mundo

recibieron al nacer una dosis de vacuna contra la hepatitis B. En los últimos años, la considerable disminución del precio de la vacuna contra la hepatitis B en los países en desarrollo ha facilitado su introducción en muchos países más.

El agente patógeno y la enfermedad

El VHB es un virus bicatenario con envoltura de la familia *Hepadnaviridae*; se multiplica en los hepatocitos de los seres humanos y otros primates superiores, pero no crece en cultivos celulares artificiales. El AgHBs es una lipoproteína de la envoltura vírica que circula en la sangre como partículas esféricas y tubulares de 22 nanómetros de diámetro. El AgHBs incluye un epitopo neutralizante llamado determinante *a*.

Las consecuencias de la infección por el VHB dependen de la edad y consisten en infección asintomática, hepatitis B aguda, infección crónica por VHB, cirrosis y hepatocarcinoma. La hepatitis B aguda se presenta en aproximadamente 1% de las infecciones perinatales, 10% de las infecciones que ocurren en la primera infancia (niños de entre 1 y 5 años) y 30% de las infecciones tardías (después de los 5 años de edad). La hepatitis fulminante aparece en 0,1% a 0,6% de los casos de hepatitis aguda; la mortalidad por hepatitis B fulminante es de aproximadamente 70%. La aparición de infección crónica por VHB guarda una proporción inversa con la edad en que se contrae y se observa en aproximadamente 80% a 90% de las personas que se infectan en el periodo perinatal, en alrededor de 30% de los niños que se infectan antes de cumplir los 6 años de edad y en menos de 5% de las infecciones que se producen en adultos por lo demás sanos.⁹

Otros factores coexistentes, en particular la infección concurrente por el VIH y la ingestión de alcohol o aflatoxinas, o ambas, pueden desempeñar un papel importante en la aparición de las afecciones relacionadas con la hepatitis B. A nivel mundial, se calcula que 10% de los 40 millones de personas infectadas con el VIH padecen al mismo tiempo la infección con el VHB. Aunque esta ejerce un efecto mínimo en la progresión de aquella, la presencia del VIH aumenta notablemente el riesgo de contraer cirrosis hepática y hepatocarcinoma relacionados con el VHB. Un metanálisis reciente de estudios que examinaron la mortalidad general mostró una tasa de mortalidad mayor en las personas positivas al VIH debido a la coinfección con el VHB tanto antes como después de comenzar la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA).¹⁰

Las personas que padecen infección crónica por el VHB tienen un riesgo de entre 15% y 25% de morir prematuramente por cirrosis o hepatocarcinoma relacionados con el VHB.¹¹ El cuadro clínico no permite diferenciar la hepatitis B de la causada por otros virus y, por lo tanto, resulta esencial la confirmación del diagnóstico mediante pruebas de laboratorio. Desde el punto de vista serológico, la infección aguda por el VHB se caracteriza por la presencia de AgHBs y anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) contra el antígeno nuclear, AgHBc. Durante la fase inicial, cuando la multiplicación vírica es intensa, los pacientes también son seropositivos al AgHBe. Los anticuerpos contra AgHBs (anti-Hbs) empiezan a detectarse al cabo de unas semanas y después sobreviene la desaparición del AgHBs. La infección crónica se caracteriza por la persistencia (> 6 meses) del AgHBs (con o sin AgHBe concurrente). La persistencia del AgHBs es el principal marcador del riesgo de contraer hepatopatía crónica y hepatocarcinoma en etapa posterior de la vida. La presencia de AgHBe indica que la sangre y los humores orgánicos de la persona infectada son sumamente contagiosos. Cada año, alrededor de 10% de los casos crónicos se vuelven negativos para el AgHBe y elaboran anticuerpos contra este, lo que señala un cambio a la etapa de baja multiplicación. La pérdida de AgHBs en casos crónicos sin tratamiento se produce a un ritmo aproximado de 1% al año.

Actualmente, en los países industrializados se han aprobado por lo menos siete medicamentos para tratar la infección crónica con el VHB y se ha demostrado que retrasan la progresión de la cirrosis, disminuyen la incidencia de hepatocarcinoma y mejoran la supervivencia a largo plazo. Los resultados del tratamiento han mostrado extraordinaria mejoría en esta área de investigaciones médicas que se transforma rápidamente. Varias organizaciones profesionales (la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Hepatopatías,¹² la Asociación Asia Pacífico para el Estudio del Hígado¹³ y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado¹⁴) han preparado directrices para el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Por desgracia, el tratamiento no se consigue con facilidad en muchos entornos donde los recursos son escasos y se ve complicado por la toxicidad de los medicamentos, la farmacoresistencia, la aparición de mutantes del VHB y la necesidad de un seguimiento a largo plazo.

Los anticuerpos contra el AgHBs de inmunoglobulina G (IgG) se usan como marcadores de la inmunidad, y la inmunoglobulina que contiene títulos elevados de estos anticuerpos se usa para la inmunización pasiva, a menudo combinada con la vacuna contra la hepatitis B, inmediatamente después de una exposición que entraña un riesgo elevado. Sin embargo, estudios de personas vacunadas con anterioridad indican que a pesar de unos títulos de anticuerpos bajos o indetectables años después de la vacunación, la mayoría seguían estando protegidas contra las infecciones asintomáticas y sintomáticas por el VHB después de la exposición. La mayoría de estas personas también presentaron una respuesta anamnésica típica a la revacunación, lo cual indica que la protección prolongada depende de los linfocitos T de memoria (véase Duración de la protección y necesidad de dosis de refuerzo, más adelante). Tanto la gravedad del cuadro clínico como la depuración del virus se correlacionan con la respuesta inmunitaria celular a diversas proteínas víricas.

Se cree que la tolerancia inmunitaria a los antígenos víricos adquiridos al nacer desempeña una función importante en la persistencia del VHB en los recién nacidos, pero al mismo tiempo no se entienden bien los mecanismos inmunitarios de la infección crónica por el VHB. Investigaciones recientes han puesto de manifiesto una asociación entre ciertos alelos y haplotipos del antígeno leucocitario humano y la ausencia de respuesta de anticuerpos a los antígenos del VHB.¹⁵ Diversos factores genéticos del hospedador pueden tener importantes implicaciones para la recuperación de la infección por el VHB y la eficacia de la vacuna.

Vacunas y vacunación contra la hepatitis B

La vacuna recombinada contra la hepatitis B fue introducida en 1986 y gradualmente ha sustituido a la vacuna obtenida a partir del plasma. El componente activo de la vacuna recombinada contra la hepatitis B es el AgHBs producido en células de levadura o de mamífero en las que el gen de AgHBs (o los genes de AgHBs o de pre-AgHBs) se han insertado con la ayuda de plásmidos. Las células transformadas se reproducen en cubas grandes, y el AgHBs expresado se ensambla espontáneamente formando partículas esféricas que dejan al descubierto el determinante *a*, sumamente inmunógeno. Las partículas recombinadas difieren de las naturales únicamente en la glucosilación del AgHBs. Después de eliminar a conciencia todos los componentes de la célula hospedadora, se agrega alumbre (y, en ciertas preparaciones, timerosal). Una nueva vacuna recombinada contra la hepatitis B destinada a los adultos que padecen insuficiencia renal utiliza alumbre y lípido A como coadyuvantes.¹⁶

La vacuna monovalente contra la hepatitis B debe transportarse y almacenarse a una temperatura entre 2 y 8 °C; hay que evitar la congelación porque con ella el antígeno se separa del coadyuvante de alumbre. A pesar de que la vacuna se ha expuesto a temperaturas hasta de 45 °C durante una semana y temperaturas hasta de 37 °C durante un mes sin que cambiara el poder inmunógeno ni la capacidad de reacción, se debe reducir al mínimo la exposición a temperaturas ambientales elevadas. Habida cuenta de las diferencias en los procesos de fabricación, la cantidad de proteína de AgHBs por dosis de vacuna que provoca una respuesta inmunitaria protectora difiere entre las diversas vacunas (desde 10 µg hasta 40 µg por dosis de adulto).

La vacuna contra la hepatitis B se presenta como una preparación monovalente o en una combinación fija con otras vacunas, en particular la vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina (DTP), contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, contra la hepatitis A y contra la poliomielitis (vacuna a base de virus muertos). Las respuestas inmunitarias y la inocuidad de estas combinaciones de vacunas son equivalentes a las observadas cuando estas se administran por separado.^{17, 18, 19} Cuando se vacuna contra el VHB en el momento de nacer, solo se debe usar la vacuna monovalente contra la hepatitis B. Las vacunas contra la hepatitis B que se comercializan a nivel internacional se consideran equivalentes desde el punto de vista inmunológico y pueden intercambiarse.

Poder inmunógeno y eficacia

La eficacia protectora de la vacuna contra la hepatitis B está relacionada con la inducción de anticuerpos anti-HBs, pero también entraña la inducción de linfocitos T de memoria. Una concentración de anti-HBs de 10 mUI/ml medida entre uno y tres meses después de haber administrado la última dosis de la serie primaria de vacunación se considera un marcador fiable de protección contra la infección.²⁰ La serie primaria de tres dosis de vacuna provoca concentraciones protectoras de anticuerpos en > 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes sanos.^{15, 21, 22, 23} Después de los 40 años de edad, las tasas de la respuesta de anticuerpos disminuyen gradualmente.²⁴ Casi todas las personas que tras la aplicación de una serie primaria de tres dosis no respondieron con concentraciones de anti-HBs \geq 10 mUI/ml respondieron a una serie de revacunación de tres dosis.²⁵

En un metanálisis reciente de ensayos aleatorizados con grupo testigo de la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B al nacer se comprobó que los lactantes vacunados que habían nacido de mujeres infectadas por el virus de la hepatitis B tenían 3,5 veces menos probabilidades de infectarse con este (riesgo relativo, 0,28; intervalo de confianza de 95%, 0,20 a 0,40)²⁶ La vacuna también es eficaz para disminuir la incidencia y la mortalidad del hepatocarcinoma.^{27, 28}

El riesgo de infección por el VHB aumenta cuando se demora la administración de la dosis que debe aplicarse al nacer. Un estudio reveló que el riesgo de infección por el VHB en los lactantes nacidos de mujeres que daban positivo al AgHBs aumentaba significativamente cuando la primera dosis de vacuna contra la hepatitis B se recibía después de siete días por comparación con los vacunados entre el primero y el tercer día después del nacimiento (razón de posibilidades, 8,6).^{29, 30}

Dosis y administración de la vacuna

La dosis recomendada varía según el producto y la edad de la persona. En general, la dosis para lactantes y niños (\leq 15 años de edad) es la mitad de la dosis recomendada para los adultos. La vacuna se administra por inyección intramuscular en la cara anterolateral del muslo (en los lactantes y niños menores de 2 años) o en el músculo deltoides (en los niños de mayor edad y los adultos). No se recomienda la administración en la nalga porque esta vía se ha relacionado con menores concentraciones de anticuerpos protectores y lesiones del nervio ciático. La vacuna contra la hepatitis B no interfiere en la respuesta inmunitaria a ninguna otra vacuna y viceversa. Por lo tanto, la dosis al nacer de la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse junto con la vacuna BCG (Calmette-Guérin), de preferencia antes de transcurridas 24 horas del nacimiento. No obstante, a menos que se presenten en combinaciones fijas, la vacuna contra la hepatitis B y otras vacunas que se administran durante la misma visita deberían aplicarse en distintos puntos de inyección.

Calendarios de vacunación

Hay muchas opciones para incorporar la vacuna contra la hepatitis B en los programas nacionales de vacunación, y el calendario que se elija depende principalmente de consideraciones programáticas. En vista de que la transmisión perinatal o posnatal temprana es una causa importante de infecciones crónicas en todo el mundo, la primera dosis de vacuna contra la hepatitis B debe aplicarse lo antes posible después del nacimiento (< 24 horas) incluso en los países con endemicidad baja. La dosis

administrada al nacer deberá ir seguida de dos o tres dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas. Los intervalos más prolongados pueden aumentar los títulos finales de anti-HBs, pero no las tasas de seroconversión.

Por lo general, la primovacunación contra la hepatitis B consta de tres dosis de vacuna (es decir, una dosis de vacuna monovalente al nacer, seguida de dos dosis de vacuna monovalente o combinada). Aun así, por razones programáticas pueden darse cuatro dosis (por ejemplo, una dosis de vacuna monovalente al nacer, seguida de tres dosis de vacuna monovalente o combinada), que se administran según los calendarios de los programas nacionales de vacunación ordinaria. En los niños de mayor edad y los adultos, lo que corresponde es la primovacunación mediante tres dosis a intervalos adecuados.

La aplicación oportuna de la dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacer (es decir, antes de transcurridas 24 horas del nacimiento) debería ser una medida del rendimiento de todos los programas de vacunación. Con el fin de vigilar mejor la aplicación de las dosis que se administran en las primeras 24 horas del nacimiento, estas dosis deben considerarse como la dosis de vacuna de la hepatitis B al nacer a fin de diferenciarlas de las primeras dosis que se aplican con posterioridad. Cuando las dosis ulteriores de la vacuna se administran en combinación con otros antígenos (a menudo denominadas combinada 1, combinada 2 y combinada 3) la dosis combinada 3 debe contener la cuarta dosis de la vacuna contra la hepatitis B.

Para lograr que todos los recién nacidos reciban una dosis de vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento hay que aplicar medidas programáticas específicas. La cobertura de la dosis aplicada al nacer mejoraría aumentando el número de partos atendidos en establecimientos sanitarios o por personal sanitario calificado. Es importante lograr la coordinación entre los servicios de vacunación y los servicios de salud materna de manera que la vacuna esté disponible en el momento del parto o inmediatamente después del nacimiento. Ampliar los sistemas de gestión de las vacunas e idear métodos innovadores de extensión para suministrar la vacuna cuando los partos ocurren en casa³¹ permitirá que haya vacuna contra la hepatitis en los entornos donde ocurren los partos. Estas medidas se verán beneficiadas por la obtención de nuevas vacunas contra la hepatitis B que sean termoestables y resistan la congelación. Además, con el fin de aumentar la conciencia sobre la importancia de administrar la vacuna contra la hepatitis B en el plazo de 24 horas después del nacimiento hacen falta iniciativas de promoción de la salud dirigidas a los padres y capacitación de los prestadores de servicios.³²

Los datos sobre el poder inmunógeno de la vacuna indican que en cualquier grupo de edad la interrupción del calendario de vacunación no requiere volver a empezar la serie. Si la primovacunación se interrumpe después de la primera dosis, la segunda debe administrarse lo antes posible y la segunda y la tercera dosis deben ir separadas por un intervalo mínimo de cuatro semanas; si únicamente la tercera dosis se ha demorado, deberá administrarse lo antes posible.³³

Los lactantes prematuros deben ser vacunados al nacer y posteriormente según el calendario nacional de vacunación contra la hepatitis B. No obstante, si el peso al nacer es < 2 000g, la dosis de vacuna aplicada al nacer no debe considerarse parte de la primovacunación y por lo tanto se le deben aplicar 3 dosis más según el calendario nacional de vacunación.

Estrategias de puesta al día

En los países con endemicidad intermedia o baja, una parte considerable de la carga de morbilidad puede ser el resultado de infecciones agudas y crónicas contraídas por niños de mayor edad, adolescentes y adultos que generalmente nacieron antes de la vacunación universal. En estos países, la aplicación de la vacunación infantil sistemática dará lugar a una inmunidad colectiva amplia contra la infección por el VHB y al final evitará la transmisión en todos los grupos etarios. Sin embargo, tal vez se necesiten estrategias de puesta al día de duración limitada dirigidas a las personas sin vacunar de grupos de edad mayores, a fin de acelerar el surgimiento de la inmunidad colectiva y disminuir más rápidamente la incidencia de hepatitis B aguda.

Entre los posibles grupos destinatarios de las campañas de puesta al día pueden mencionarse las cohortes de una edad determinada (por ejemplo, adolescentes jóvenes) y personas que tienen un riesgo elevado de contraer la infección por el VHB. El establecimiento de la vigilancia de la hepatitis B aguda y la realización de estudios de seroprevalencia sobre la infección por el VHB pueden ayudar a determinar los grupos que tienen el mayor riesgo de contraer la infección (por ejemplo, personal sanitario,³⁴ personas que viajan a zonas donde la infección por el VHB es prevalente,³⁵ personas que se inyectan drogas ilícitas, hombres que tienen relaciones homosexuales y personas que tienen muchos compañeros sexuales). La vacunación y otras medidas preventivas pueden concentrarse específicamente en estos grupos.

En algunos entornos se ha implantado la vacunación obligatoria contra la hepatitis B como requisito para entrar en la escuela y la universidad, lo que ha traído como consecuencia una rápida adopción de la vacunación contra la hepatitis B entre los niños de edad escolar y los adolescentes en comunidades enteras. De manera análoga, las políticas laborales que exigen o alientan la

vacunación contra la hepatitis B pueden dar por resultado una elevada cobertura de vacunación entre el personal sanitario y otros grupos que tienen riesgo de exposición ocupacional.

La disponibilidad y el uso de la vacuna gratuita o de bajo costo, así como las órdenes permanentes para ofrecer sistemáticamente la vacuna en entornos donde una gran proporción de los usuarios probablemente tenga un riesgo elevado de infección (por ejemplo los consultorios de enfermedades de transmisión sexual, los centros de ayuda a los drogadictos que se inyectan, los establecimientos correccionales y los servicios que se centran en los hombres que tienen relaciones homosexuales) eliminarían muchas de las barreras para proteger de la infección por el VHB a estos grupos de población en riesgo.

Duración de la protección y necesidad de inyecciones de refuerzo

Cuanto más altas son las concentraciones máximas de anti-HBs que se alcanzan después de la vacunación más tiempo suelen tardar las concentraciones de anticuerpos en disminuir a ≤ 10 mUI/ml²³. Varios estudios de seguimiento a largo plazo en circunstancias epidemiológicas diversas han confirmado que el estado de portador de AgHBs o el cuadro clínico de infección por el VHB se observan raras veces en las personas debidamente vacunadas incluso cuando las concentraciones de anti-HBs disminuyen a ≤ 10 mUI/ml con el paso del tiempo.^{20, 36, 37} Incluso la ausencia de una respuesta anamnésica después de aplicar una dosis de refuerzo no significa necesariamente que estas personas sean susceptibles a la infección por el VHB.³⁸ Un estudio realizado en China, provincia de Taiwán,³⁹ demostró que la vacunación seguía siendo muy eficaz para reducir la tasa de positividad para el AgHBs entre 15 y 18 años después de una serie de cuatro dosis de vacunas aplicadas en la lactancia, a pesar de que el 63,0% de los vacunados no presentaban anti-HBs protectores; asimismo, no se detectaron anti-HBs en el 28,7% (158/551) de los participantes después de la aplicación de una dosis de refuerzo. De manera análoga, un ensayo aleatorizado con testigos realizado en Gambia demostró que la vacunación durante la primera infancia podía brindar protección duradera contra el estado de portador de AgHBs, a pesar de que después de 15 años de la vacunación menos de la mitad de los vacunados presentaban títulos detectables de anti-HBs.⁴⁰ Lo que es más, estudios de observación han indicado la eficacia de la primovacunación contra la hepatitis B para prevenir la infección hasta 22 años después de la vacunación en la lactancia.⁴¹ Aunque siguen siendo incompletos los conocimientos sobre cuánto dura la protección contra la infección y la enfermedad después de la vacunación contra la hepatitis B, incluidos los relativos a la función potencial del refuerzo subclínico natural, no hay pruebas categóricas para recomendar que se administre una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en los programas nacionales ordinarios.

La vacunación contra la hepatitis B de las personas inmunodeprimidas

Algunos niños que nacen prematuramente y presentan insuficiencia ponderal ($< 2\ 000$ g) tal vez no respondan bien a la vacunación al nacer.⁴² Sin embargo, al cabo de un mes los lactantes prematuros, al margen de su peso inicial o de la edad gestacional en el momento de nacer, probablemente respondan de manera apropiada.⁴³

Las enfermedades que causan inmunodepresión, en particular la infección avanzada por el VIH, la insuficiencia renal crónica, las hepatopatías crónicas, la enfermedad celíaca y la diabetes sacarina, se relacionan con una respuesta inmunitaria reducida después de la vacunación. En las personas infectadas por el VIH, factores tales como la carga vírica, el número de linfocitos CD4, el sexo, la edad, el tipo y duración de la TARGA, y el tipo de enfermedad que define el sida han influido en la respuesta inmunitaria a la vacunación contra la hepatitis B. Para obtener una protección adecuada, es esencial que las personas infectadas por el VIH se vacunen lo antes posible. En etapas más avanzadas de esta infección, aumentar la dosis de AgHBs recombinado de $10\ \mu\text{g}$ a $40\ \mu\text{g}$ no mejoró la tasa de seroconversión con respecto al anti-HBs.⁴⁴

Los pacientes de insuficiencia renal crónica tienen un riesgo particular de infección por el VHB. En algunos entornos a esos pacientes se les han ofrecido calendarios de > 3 dosis, dosis mayores de la vacuna, o ambas cosas. Dos metanálisis no demostraron ninguna diferencia en la eficacia protectora al comparar un calendario de tres dosis con otro más extenso, aunque la edad mayor se relacionó con la mengua de la respuesta inmunitaria.⁴⁵ La vacuna recombinada contra la hepatitis B destinada a los adultos con insuficiencia renal es más reactógena, pero provoca una respuesta de anticuerpos más temprana, más intensa y más duradera que la serie correspondiente de cuatro dosis dobles de vacuna ordinaria contra la hepatitis B.⁴⁶

Contraindicaciones

La vacuna contra la hepatitis B sólo está contraindicada en las personas con antecedentes de reacciones alérgicas a cualquiera de los componentes de la vacuna. Ni el embarazo ni el amamantamiento son contraindicaciones para su uso. Tanto los recién nacidos prematuros como las personas infectadas por el VIH pueden recibir esta vacuna.

Pruebas antes y después de la vacunación

Las pruebas serológicas antes de la vacunación no se recomiendan como una práctica corriente. Sin embargo, cuando se cuenta con medios de laboratorio y se considera rentable, el tamizaje serológico puede disminuir el número de vacunaciones innecesarias de personas que ya son inmunes a la infección por el VHB y brindar la oportunidad de remitir a las personas con hepatitis B crónica para que reciban atención y tratamiento. Las determinaciones antes de la vacunación se pueden efectuar con una sola prueba (anti-HBc) o con una serie de pruebas (por ejemplo, anti-HBs y AgHBs). Cuando se utiliza una sola prueba, se recomienda la anti-HBc porque identifica a todas las personas que tienen infección por el VHB adquirida con anterioridad, en

particular las que padecen infección crónica. Si la prueba de anti-HBs se usa antes de la vacunación para determinar la inmunidad después de una posible infección anterior, también debe efectuarse la prueba de AgHBs para identificar a las personas que padecen infección crónica. Sea cual fuere la indicación de las pruebas serológicas, las personas infectadas con el VHB deben ser protegidas del estigma y la discriminación.

No es necesario efectuar pruebas sistemáticas después de la vacunación, pero estas se recomiendan en el caso de personas de alto riesgo cuya atención clínica ulterior depende de que se conozca su estado inmunitario. Las pruebas posteriores a la vacunación deben considerarse para los siguientes grupos: *a*) personas que tienen riesgo de contraer la infección por motivo de su ocupación; *b*) recién nacidos cuya madre da positivo al AgHBs; *c*) pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, personas infectadas con el VIH y otros pacientes inmunodeprimidos; y *d*) los compañeros sexuales o los compañeros que comparten agujas con personas que dan positivo al AgHBs. La prueba deberá efectuarse entre uno y dos meses después de administrada la última dosis de la serie de vacunas utilizando un método que permita determinar si hay una concentración protectora de anti-HBs (≥ 10 mUI/ml).

El Grupo Europeo de Consenso sobre la Inmunidad contra la Hepatitis B recomienda que las personas inmunodeprimidas se sometan a pruebas anuales para valorar las concentraciones de anti-HBs.⁴⁷ Las que presenten cifras < 10 mUI/ml después de la primovacunación deberán revacunarse. La administración de tres dosis adicionales, seguida de la prueba de anti-HBs uno o dos meses después de la tercera dosis, suele ser más práctica que efectuar la prueba serológica después ≥ 1 dosis de vacuna. Las personas que no responden a la revacunación deben ser sometidas a la prueba de AgHBs.

Puede ser difícil interpretar los resultados de la prueba de anti-Hbs en las personas vacunadas con anterioridad o cuyo estado de vacunación se desconoce, ya que quienes responden a la vacuna pueden estar protegidos aun si los anti-Hbs ya no se pueden detectar. Por otro lado, los resultados de anti-Hbs positivos en personas que no recibieron la dosis completa de la vacuna no implicarían que tienen protección duradera contra la infección.⁴⁸

Eventos adversos relacionados con la vacuna

Los eventos adversos consecutivos a la vacunación contra la hepatitis B son infrecuentes y por lo común leves. En estudios comparativos, los eventos notificados, tales como mialgias y fiebre pasajera, no han ocurrido con más frecuencia que en un grupo tratado con placebo ($> 10\%$ en niños, 30% en adultos), con la excepción del dolor local. A pesar de que se han realizado muchos estudios a largo plazo, no se ha comprobado que los eventos adversos graves hayan guardado una relación causal con la vacuna contra la hepatitis B. Los informes de reacciones anafilácticas graves son muy poco frecuentes. No hay datos de una asociación causal entre la vacuna de la hepatitis B y el síndrome de Guillain-Barré o trastornos desmielinizantes, en particular la esclerosis múltiple, ni tampoco hay datos epidemiológicos que apoyen una asociación causal entre la vacunación contra la hepatitis B y el síndrome de fatiga crónica, artritis, trastornos autoinmunitarios, asma, síndrome de muerte súbita del lactante o diabetes sacarina.^{49, 50, 51} El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas (GACVS) ha confirmado las excelentes características de inocuidad de la vacuna contra la hepatitis B.⁵²

Costoeficacia de la vacunación contra la hepatitis B

Los estudios de costoeficacia indican que vacunar a los recién nacidos contra la hepatitis B resulta costoeficaz en los países con prevalencia baja, intermedia o alta de esta enfermedad.^{53, 5} Estudios recientes realizados en Gambia mostraron que, por comparación con la ausencia de intervención, un programa de vacunación contra la hepatitis B costaría US\$ 28 por año de vida ajustado por discapacidad (AVAD) evitado, desde el punto de vista social,⁵⁴ o US\$ 47 por AVAD evitado, desde el punto de vista del que paga los costos. Se han obtenido resultados equiparables en Mozambique.⁵⁵ En unas pocas zonas de endemidad muy baja, la comprobación económica para permitir una elección racional entre la vacunación selectiva y la universal aún no es concluyente pero está basada en los elevados costos de la vacuna a finales de los años noventa.⁵⁶ Hay indicios de que la vacunación sistemática de adultos de alto riesgo en establecimientos tales como prisiones, consultorios de atención de enfermedades de transmisión sexual, centros de tratamiento de la drogadicción y programas de intercambio de jeringas podría ahorrar costos.⁵⁷

Inmunización pasiva contra la hepatitis B

Se puede conseguir una inmunidad temporal administrando la inmunoglobulina contra la hepatitis B como medida profiláctica posterior a la exposición.⁵⁸ La profilaxis con esta inmunoglobulina combinada con la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B (es decir, la inmunización activa) puede reportar otros beneficios: *a*) a los recién nacidos de mujeres que dan positivo al AgHBs, particularmente si ellos también dan positivo a esta prueba; *b*) personas que han tenido una exposición percutánea o de mucosas a sangre o humores orgánicos que dan positivo al AgHBs; *c*) personas que se han expuesto por la vía sexual a una persona que da positivo al AgHBs, y *d*) pacientes que necesitan protegerse de la infección recurrente por el VHD después de un trasplante de hígado.

De ordinario, la inmunoglobulina contra la hepatitis B debe usarse como complemento de la vacuna contra la hepatitis B. La inmunoglobulina no suprime la formación activa de anti-HBs después de la administración simultánea de la vacuna.² En realidad, se ha demostrado que los recién nacidos vacunados contra la hepatitis B que reciben además la inmunoglobulina están mejor protegidos por comparación con los que solo reciben la vacuna.²⁶

En los recién nacidos de término cuya madre da positivo al AgHBs pero negativo al AgHBe, la protección contra la infección que se contrae en el periodo perinatal lograda por la vacunación inmediata contra el VHB (aplicada en el plazo de 24 horas) quizá no mejore considerablemente por la adición de la inmunoglobulina contra la hepatitis B. Además, debido a las inquietudes con respecto al suministro, la inocuidad y el costo, en la mayoría de las circunstancias no es factible utilizar dicha inmunoglobulina.⁵⁹

Posición de la OMS con respecto a la vacuna contra la hepatitis B

Todos los recién nacidos deben recibir la primera dosis de vacuna contra la hepatitis B tan pronto como sea posible, de preferencia en las primeras 24 horas que siguen al nacimiento. En los países con una endemicidad elevada y donde el virus de la hepatitis B se propaga principalmente de madre a hijo en el momento de nacer o de un niño a otro durante la primera infancia, aplicar la primera dosis al nacer es particularmente importante; pero incluso en los países con endemicidad intermedia o baja una proporción importante de las infecciones crónicas se adquieren por transmisión temprana.

La aplicación de la vacuna contra la hepatitis B dentro de las 24 horas que siguen al nacimiento debe ser un indicador del desempeño de todos los programas de vacunación, y hay que fortalecer los sistemas de notificación y monitoreo para mejorar la calidad de los datos sobre la dosis aplicada al nacer. Las estrategias nacionales para prevenir la transmisión perinatal deben incluir la aplicación de la vacuna contra la hepatitis B al nacer y velar por que se logre una cobertura elevada de la dosis al nacer mediante una combinación de fortalecimiento de la atención materno-infantil al nacer y la presencia de personal sanitario calificado que administre la vacuna, junto con medidas de extensión innovadoras que permitan aplicar la vacuna a los niños que nacen en casa.

La dosis al nacer debe ir seguida de dos o tres dosis para completar la primovacunación. En la mayoría de los casos, se considera apropiada alguna de estas opciones: *a*) un calendario de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B en el que la primera dosis (monovalente) se aplica al nacer y la segunda y tercera (vacuna monovalente o combinada) se aplica al mismo tiempo que la primera y la tercera dosis de la vacuna DTP; o bien *b*) cuatro dosis, en la que la dosis al nacer de vacuna monovalente va seguida de tres dosis de vacuna monovalente o combinada, generalmente administrada junto con otras vacunas infantiles corrientes. Este método puede ser más costoso pero es más sencillo desde el punto de vista programático que el calendario de tres dosis y además no ocasiona la inmunización insuficiente de quienes no tienen acceso a la dosis al nacer.

No se ha comprobado que haya necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en los programas de vacunación corrientes.

La vacunación de puesta al día debe considerarse para las cohortes de niños con cobertura baja ya que es una manera de aumentar el número de niños protegidos. Se debe dar prioridad a los grupos de edad más joven pues el riesgo de infección crónica alcanza su nivel máximo en dichas cohortes. La vacunación de puesta al día es una oportunidad de duración limitada para la prevención y debe considerarse teniendo en cuenta los recursos disponibles y la prioridad asignada a estas actividades.

La necesidad de la vacunación de puesta al día en grupos de edad mayores, en particular adolescentes y adultos, está determinada por las características epidemiológicas básicas de la infección por el VHB en el país y, en particular, por la importancia relativa que tiene disminuir la morbilidad aguda relacionada con el VHB. En los países donde la endemicidad es elevada, la vacunación sistemática a gran escala de lactantes y niños pequeños disminuye rápidamente la infección y la transmisión del VHB. En estas circunstancias, la vacunación de puesta al día de niños mayores y adultos es menos importante y lo mejor es aplicarla después de haber establecido un programa de vacunación infantil y una cobertura elevada de vacunación contra la hepatitis B entre lactantes y niños menores.

En los países con endemicidad intermedia o baja, una proporción relativamente grande de la carga de morbilidad es el resultado de la infección aguda relacionada con el VHB y se atribuye a la infección contraída por niños de más edad, adolescentes y adultos. En estas circunstancias epidemiológicas, pueden considerarse las estrategias de puesta al día centradas en los adolescentes como suplemento de la vacunación infantil corriente. Otros posibles grupos beneficiarios para la vacunación de actualización son las personas con factores de riesgo de infectarse con el VHB, como quienes requieren con frecuencia sangre o productos sanguíneos, los pacientes sometidos a diálisis, los receptores de trasplantes de órganos macizos, las personas internadas en prisiones, los

drogadictos que se inyectan, los contactos domésticos y sexuales de personas con infección crónica por el VHB, las personas que tienen muchas parejas sexuales y el personal sanitario y de otro tipo que puede estar expuesto a sangre y productos sanguíneos por motivo de su trabajo. Asimismo, las personas que van a viajar y no han recibido la vacunación completa contra la hepatitis B deben recibir la oportunidad de vacunarse antes de partir hacia zonas endémicas.

La experiencia mundial que se tiene con la vacuna contra la hepatitis B, así como las extensas revisiones efectuadas por comités de expertos independientes, tales como el GAVCS, confirman las excelentes características de inocuidad de la vacuna contra la hepatitis B. Sin embargo, como ocurre con todas las vacunas, resulta esencial monitorear continuamente la inocuidad de esta.

La OMS recomienda enfáticamente que todas las regiones y los países correspondientes formulen metas de control de la hepatitis B que sean adecuadas a su situación epidemiológica. Dichas metas son esenciales en el caso de poblaciones o subpoblaciones caracterizadas por endemicidad intermedia o elevada de la infección. Los indicadores de proceso con miras a alcanzar esas metas deberán concentrarse en la cobertura de la dosis al nacer y la cobertura de las tres dosis de vacuna contra la hepatitis B. El empleo de medidas de resultado es decisivo para verificar que se han alcanzado las metas. Las encuestas serológicas para determinar la prevalencia de AgHBs, representativas de la población beneficiaria, serán el instrumento principal para medir los efectos de la vacunación y el logro de las metas de control. Como complemento, habrá que efectuar la vigilancia de la enfermedad aguda y recoger los datos de mortalidad.

-
- 1 Goldstein ST et al. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *International Journal of Epidemiology*, 2005, 34:1329–1339.
 - 2 Beasley RP et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1983, 2:1099–1102.
 - 3 Wong VC et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 1984, 1:921–926.
 - 4 De la Hoz F et al. Eight years of hepatitis B vaccination in Colombia with a recombinant vaccine: factors influencing hepatitis B virus infection and effectiveness. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12:183–189.
 - 5 Margolis HS et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization. An economic analysis of current recommendations. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 274:1201–1208.
 - 6 Goldstein ST et al. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 185:713–719.
-
- 7 Consultese la base de datos WHO/IVB 2008 3: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.xls and Global and regional immunization profile. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, Sistema de monitoreo de las enfermedades prevenibles mediante vacunación, 2009 (http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf, consultado en septiembre de 2009).
 - 8 Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.
 - 9 Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clinical Infectious Diseases*, 1995, 20:992–1000.
 - 10 Nikolopoulos GK et al. Impact of hepatitis B virus infection on the progression of AIDS and mortality in HIV-infected individuals: a cohort study and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48:1763–1771.
-
- 11 Beasley RP, Hwang LY. Overview of the epidemiology of hepatocellular carcinoma. en: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease. Proceedings of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991:532–535.
 - 12 Lok AS, McMahon BJ. AASLD practice guidelines. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology*, 2009, 50:1–36.
 - 13 Liaw YF et al. APASL guidelines for HBV management. *Hepatology International*, 2008, 2:263–283.
 - 14 EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2009, 50:227–242.
-
- 15 Amirzargar AA et al. HLA-DRB1, DQA1 and DQB1 alleles and haplotypes frequencies in Iranian healthy adult responders and non-responders to recombinant hepatitis B vaccine. *Iranian Journal of Immunology*, 2008, 5:92–99.
 - 16 Beran J. Safety and immunogenicity of a new hepatitis B vaccine for the protection of patients with renal insufficiency including pre-haemodialysis and haemodialysis patients. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2008, 8:235–247.
-
- 17 Bavdekar SB et al. Immunogenicity and safety of combined diphtheria tetanus whole cell pertussis hepatitis B/Haemophilus influenzae type b vaccine in Indian infants. *Indian Paediatrics*, 2007, 44:505–510.
 - 18 Pichichero ME et al. Immunogenicity and safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated poliovirus vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Journal of Pediatrics*, 2007, 151:43–49, e1–2.
 - 19 Heining U et al. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine*, 2007, 25:1055–1063.
 - 20 Jack AD et al. What level of hepatitis B antibody is protective? *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 179:489–492.
 - 21 Viviani S et al. Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 1999, 17:2946–2950.
 - 22 Bialek SR et al. Persistence of protection against hepatitis B virus infection among adolescents vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a 15-year follow-up study. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 2008, 27:881–885.
 - 23 Floreani A et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*, 2004, 22: 607–610.
 - 24 Averhoff F et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccines. Implications for persons at occupational risk of hepatitis B virus infection. *American Journal of Preventive Medicine*, 1998, 15:1–8.
 - 25 Tan KL et al. Immunogenicity of recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in nonresponders to perinatal immunization. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:859–861.
 - 26 Lee C et al. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (2):CD004790.
-
- 27 Chang MH et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855–1859.
 - 28 Cuadro de clasificación I con referencias clave. Conclusiones: a) la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B administrada en las primeras 24 horas después del nacimiento para prevenir la infección por el virus de la hepatitis B está apoyada por comprobaciones científicas de calidad moderada; b) la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B administrada en las primeras 24 horas después del nacimiento para prevenir el carcinoma hepatocelular está apoyada por comprobaciones científicas de poca calidad; c) la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B administrada en las primeras 24 horas después del nacimiento para prevenir la mortalidad por carcinoma hepatocelular está apoyada por comprobaciones científicas de poca calidad. Para obtener más información, véase: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_24hours.pdf
 - 29 Marion SA et al. Long-term follow-up of hepatitis B vaccine in infants of carrier mothers. *American Journal of Epidemiology*, 1994, 140:734–746.

³⁰ Cuadro de clasificación II con referencias clave. Conclusiones: a) la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B aplicada en los primeros 7 días después del nacimiento para prevenir la infección por el VHB está apoyada en comprobaciones científicas de calidad moderada; b) la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B aplicada en los primeros 7 días después del nacimiento para prevenir la infección crónica por el VHB está apoyada en comprobaciones científicas de calidad moderada. Para obtener más información, véase: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_7days.pdf

³¹ Dumolard L et al. Implementation of newborn hepatitis B vaccination – worldwide, 2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2008, 57:1249–1252.

³² Levin CE et al. The costs of home delivery of a birth dose of hepatitis B vaccine in a pre-filled syringe in Indonesia. *Bulletin of the World Health Organization*, 2005, 83:456–461.

³³ Mangione R et al. Delayed third hepatitis B vaccine dose and immune response. *Lancet*, 1995, 345: 1111–1112.

³⁴ Salud de los trabajadores: plan de acción mundial; 60.ª Asamblea Mundial de la Salud, 2007 (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHASSA_WHA60-Rec1/SWHASS1_WHA60REC1-sp.pdf, consultado en septiembre de 2009) (WHA60.26).

³⁵ Vaccine-preventable diseases and vaccines. En: *International travel and health*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, pp. 2009:106–107 (puede consultarse en: <http://www.who.int/ith/ITH2009Chapter6.pdf>).

³⁶ Banatvala JE, Van Damme P. Hepatitis B vaccine—do we need boosters? *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10:1–6.

³⁷ Yuen MF et al. 18-year follow-up study of a prospective randomized trial of hepatitis B vaccinations without booster doses in children. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2004, 2:941–945.

³⁸ Hammitt LL et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: a follow-up study at 15 years. *Vaccine*, 2007, 25:6958–6964.

³⁹ Lu CY et al. Humoral and cellular immune responses to a hepatitis B vaccine booster 15–18 years after neonatal immunization. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 197:1419–1426.

⁴⁰ Van der Sande MA et al. Long-term protection against carriage of hepatitis B virus after infant vaccination. *Journal of Infectious Diseases*, 2006, 193:1528–1535.

⁴¹ Cuadro de clasificación III con referencias clave. Conclusiones: a) la eficacia de la primovacunación contra la hepatitis B para prevenir cualquier infección por el VHB a los 15 años de la vacunación de los menores de 1 año está apoyada por comprobaciones científicas de gran calidad; b) la eficacia de la primovacunación contra la hepatitis B para prevenir la infección crónica por el VHB a los 15 años de la vacunación de los menores de 1 año está apoyada por comprobaciones científicas de gran calidad; c) la eficacia de la primovacunación contra la hepatitis B para prevenir la infección por el VHB hasta 22 años después de la vacunación de los menores de 1 año está apoyada por comprobaciones científicas de poca calidad. Para obtener más información, véase: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_duration.pdf

⁴² Losonsky GA et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Paediatrics*, 1999, 103:E14.

⁴³ Saari TN. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics*, 2003, 112:193–198. (American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases).

⁴⁴ Cornejo-Juárez P et al. Randomized controlled trial of hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Research and Therapy*, 2006,3:9.

⁴⁵ Schroth RJ et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, (3):CD003775.

⁴⁶ Kong NC et al. A new adjuvant improves the immune response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Kidney International*, 2008, 73:856–862.

⁴⁷ European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561–565.

⁴⁸ Mast EE, Ward JW. Hepatitis B vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*, 5th ed. Oxford, Saunders Elsevier, 2008:205–241.

⁴⁹ Mikaeloff Y et al. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain*, 2007, 130:1105–1110.

⁵⁰ Yu O et al. Hepatitis B vaccine and risk of autoimmune thyroid disease: a Vaccine Safety Datalink study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007, 16:736–745.

⁵¹ Duclos P. Safety of immunisation and adverse events following vaccination against hepatitis B. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2003, 2:225–231.

⁵² Véase: http://www.who.int/vaccine_safety/topics/hepatitisb/en/index.html

⁵³ Harris A, Yong K, Kermode M. An economic evaluation of universal infant vaccination against hepatitis B virus using a combination vaccine (Hib-HepB): a decision analytic approach to cost effectiveness. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 2001, 25:222–229.

⁵⁴ Kim SY, Salomon JA, Goldie SJ. Economic evaluation of hepatitis B vaccination in low-income countries: using cost-effectiveness affordability curves. *Bulletin of the World Health Organization*, 2007, 85:833–842.

⁵⁵ Griffiths UK, Hutton G, Das Dores Pascoal E. The cost-effectiveness of introducing hepatitis B vaccine into infant immunization services in Mozambique. *Health Policy and Planning*, 2005, 20:50–59.

⁵⁶ Beutels P et al. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*, 2002, 20:1–7.

⁵⁷ Rich JD et al. A review of the case for hepatitis B vaccination of high-risk adults. *American Journal of Medicine*, 2003, 114:316–318.

⁵⁸ Cuadro de clasificación IV con referencias clave. Conclusión: la eficacia de la administración de inmunoglobulina contra la hepatitis B en el momento de nacer para prevenir la infección por el VHB está apoyada por comprobaciones científicas de calidad moderada. Para obtener más información, véase: http://www.who.int/immunization/hepb_grad_hbig.pdf

⁵⁹ Véase; N.º 23, 2009, pp. 220–236.
