



**Una vacuna previene el cáncer de hígado
(A vaccine prevents liver cancer)**

Edgardo Mengual-Moreno¹ <https://orcid.org/0000-0002-9872-5186>

Maribel Lizarzábal-García² <http://orcid.org/0000-0002-6185-5163>

¹Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas “Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón”. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Postgrado de Gastroenterología. Facultad de Medicina, Universidad de Zulia, Venezuela. Maracaibo, Venezuela.

Recibido: 1 de Mayo 2022

Aceptado: 1 de Junio 2022

RESUMEN

La vacunación contra la hepatitis B sigue siendo la piedra angular de la política de salud pública para prevenir el cáncer hepatocelular y un componente vital de la respuesta global de eliminación de la hepatitis B.

Palabras claves: hepatitis B, vacuna, cáncer hepatocelular.

ABSTRACT

Hepatitis B vaccination remains the cornerstone of public health policy to prevent hepatocellular cancer and a vital component of the global hepatitis B elimination response.

Key words: hepatitis B, vaccine, hepatocellular cancer.

Autor de correspondencia: Edgardo Mengual-Moreno, Laboratorio de Investigaciones Gastrointestinales. Instituto de Investigaciones Biológicas “Doctores Orlando Castejón y Haydée V. Castejón”. Facultad de Medicina. Universidad de Zulia. Maracaibo, Venezuela, correo electrónico: mengual88@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral tipo B causada por el virus de la hepatitis B (VHB) es una enfermedad grave y potencialmente mortal que se puede prevenir mediante la vacunación. Un importante estudio donde se empleó un modelo matemático para determinar el impacto de la vacuna contra el VHB, demostró que la inclusión de esta vacuna en los programas de inmunización infantil podría prevenir más del 80 % de las muertes relacionadas con cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular



(1). En tal sentido, la Organización de la Salud recomienda, el uso de la vacuna monovalente contra el VHB dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, luego a los 6 y 12 meses (2).

La primera vacuna utilizada para la prevención de la infección por VHB se aprobó en 1981 y contiene antígeno de superficie de hepatitis B purificado (HBsAg) obtenido del plasma de pacientes con infección crónica por VHB. Debido a posibles problemas de seguridad con respecto a la presencia de agentes infecciosos adventicios en la sangre de portadores crónicos del VHB, se desarrolló y autorizó por primera vez en 1986 la segunda generación de vacuna recombinante contra la hepatitis B, que consistía en HBsAg generado a partir del cultivo de levaduras modificados genéticamente con células portadoras del gen de HBsAg (3).

En Taiwán, la implementación del programa de vacunación masiva contra el VHB, redujo el número de individuos infectados crónicos y la incidencia anual de carcinoma hepatocelular. La vacunación contra el VHB, también evita la transmisión del virus hepatitis D, principalmente en los grupos de alto riesgo como profilaxis efectiva (4).

Los adultos con alto riesgo para adquirir el VHB deben recibir las 3 dosis de la vacuna contra el VHB en intervalo de 0, 1 y 6 meses. Las personas en riesgo de exposición sexual incluyen parejas sexuales de individuos con infección crónica por VHB, sexualmente activos, promiscuos y hombres homosexuales. También, aquellos con riesgo de exposición parenteral o percutánea como drogadictos, contacto con familiares con infección crónica por VHB, trabajadores de la salud y seguridad pública, pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Otros que deben recibir la vacuna incluyen pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y pacientes con infección por VIH/SIDA (5).

La seguridad y protección a largo plazo de la vacuna contra VHB ha sido demostrada en múltiples estudios, confiere protección a largo plazo, aproximadamente 30 años (6). La contraindicación absoluta es la hipersensibilidad a algún componente de la vacuna (7). Las vacunas monovalentes y combinadas, proporcionan tasas de seroprotección similar (8). La FDA aprobó recientemente una vacuna de dos dosis contra VHB para individuos mayores de 18 años (9).

Dosis y formulaciones de vacunas disponibles

Las vacunas contra el VHB están formuladas para contener de 5 a 40 ug de proteínas HBsAg recombinante y un adyuvante de fosfato de aluminio o hidróxido de aluminio. Las vacunas comercializadas deben administrarse mediante inyección intramuscular en el sitio anterolateral del muslo (para bebés y niños menores de 2 años) o en el músculo deltoides (para niños mayores y adultos). Algunos estados miembros de la Organización Mundial de la Salud han implementado la vacunación con dosis al nacer dentro de las primeras 24 horas de vida. Las vacunas están disponibles como formulaciones monovalentes para dosis al nacer o personas adultas en riesgos, vacunas combinadas polivalentes con difteria, tétano, tosferina, influenza tipo b y polio así como combinadas con hepatitis A. Estas vacunas se almacenan entre 2 y 8 °C con una duración de 3 a 4 años (10). La evidencia científica sugiere que la vacunación contra la hepatitis B es una de las intervenciones de salud pública disponibles más rentables (11). La vacuna contra la hepatitis B actualmente disponible es segura y altamente eficaz en la profilaxis de la infección por VHB. En la **Tabla 1**, se detallan las vacunas de hepatitis B disponibles según su composición y presentación.



Tabla 1. Vacunas de hepatitis B según composición y presentación

Nombre (Laboratorio)	Composición	Presentación/vía	Edad de administración
Monovalentes			
Engerix B[®] 10 mcg (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante) Hidróxido de aluminio Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	Desde el nacimiento hasta los 15 años
Engerix B[®] 20 mcg (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) Hidróxido de aluminio Levadura	Jeringa precargada 1 ml IM	≥16 años
Fendrix[®] (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) AS04C, fosfato de aluminio Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥15 años con insuficiencia renal
HBVAXPRO[®] 5 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	5 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 0,5 ml IM	Desde el nacimiento hasta los 15 años
HBVAXPRO[®] 10 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	≥16 años
HBVAXPRO[®] 40 mcg (Sanofi Pasteur MSD)	40 mcg de HBsAg (recombinante) Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo Formaldehído	Jeringa precargada 1 ml IM	Adultos en prediálisis y diálisis
Combinadas Polivalentes			
Hexyon[®] (Sanofi Pasteur)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide y HAF; virus de la polio inactivados y polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido de aluminio, neomicina, estreptomina, polimixina B, formaldehído y glutaraldehído	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥6 semanas hasta 24 meses
Infanrix Hexa[®] (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante); toxoides tetánico y diftérico; proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide, HAF y PRN; virus de la polio inactivados, polisacárido capsular de Hib conjugado con toxoide tetánico Hidróxido y fosfato de aluminio, neomicina y polimixina B Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml para reconstituir con Hib liofilizado IM	≥6 semanas hasta 36 meses
Vaxelis[®] (MSD)	10 mcg de HBsAg (recombinante), toxoides tetánico y diftérico: proteínas de <i>B. pertussis</i> : toxoide, HAF, PRN y FIM; virus de la polio inactivados, polisacárido capsular de Hib conjugado con proteína de meningococo Fosfato de aluminio, neomicina, estreptomina y polimixina B, formaldehído y glutaraldehído Levadura	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥6 semanas hasta 15 meses
Combinada con hepatitis A			
Twinrix[®] Adultos (GSK)	20 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidroxido de aluminio Fosfato de aluminio Neomicina	Jeringa precargada 1 ml IM	≥16 años
Twinrix[®] Pediátrico (GSK)	10 mcg de HBsAg (recombinante) y virus inactivados de hepatitis A Hidroxido de aluminio Fosfato de aluminio Neomicina	Jeringa precargada 0,5 ml IM	≥1 año hasta los 15 años

IM: intramuscular, FIM: fimbrias tipos 2 y 3, HAF: hemaglutinina filamentosa, PRN: pertactina



Prevención del cáncer de hígado

La infección crónica por VHB está relacionada con el desarrollo de carcinoma hepatocelular y es de esperar que la vacunación universal contra la hepatitis B también pueda reducir la incidencia de cáncer de hígado en los vacunados.

La hepatitis B es un carcinógeno de clase I y la infección crónica conlleva un riesgo de por vida de 10 a 25 % de desarrollar CHC, directamente a través de la integración del ADN cerrado covalente (cccDNA) de la hepatitis B en el genoma del hepatocito huésped y la activación de genes que promueven el desarrollo del cáncer; e indirectamente a través de la activación inmunológica, lo que lleva a una lesión hepatocelular inflamatoria, fibrogenesis y regeneración de hepatocitos (12).

Los niños infectados por la hepatitis B tienen más probabilidades de desarrollar una infección crónica, y el riesgo de cronicidad está determinado por la edad en el momento de la infección. La gran mayoría de los niños infectados durante los primeros 12 meses de vida (80-90 %) desarrollan hepatitis B crónica, en comparación con el 20-30 % cuando se infectan durante la primera infancia y el 5 % en la edad adulta (13). El momento de la transmisión de la hepatitis B también determina el riesgo de desarrollo de cáncer: la transmisión de madre a hijo (vertical) se asocia con un mayor riesgo en comparación con la transmisión entre niños y miembros de la familia en la primera infancia (transmisión horizontal) (14). De esta forma, la vacunación precoz frente a la hepatitis B desde el nacimiento es vital para reducir la transmisión y la posterior persistencia de la infección que da lugar a la oncogénesis.

El estudio de Taiwán demostró que la tasa de incidencia de CHC en niños de 6 a 14 años se redujo de 4,5 por 100000 habitantes antes de la vacunación universal a 1,9 en niños de 6 a 12 años después del inicio del programa de vacunación (15). Los estudios de seguimiento a largo plazo agregaron más evidencia de prevención de la aparición de cáncer de hígado en los vacunados (16). La vacuna contra la hepatitis B es, por lo tanto, la primera vacuna que previene el cáncer. Además, la implementación de la vacunación universal contra la hepatitis B, también ha disminuido la incidencia de mortalidad asociada a hepatitis B fulminante y enfermedades hepáticas crónicas en los vacunados (17).

Factores que influyen en una baja respuesta

Hasta la fecha, más de 200 países han implementado un programa de inmunización universal contra la hepatitis B para bebés o recién nacidos y/o adolescentes de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud. Como consecuencia de esta estrategia de prevención mundial, se ha documentado una reducción drástica de la infección por VHB entre los niños y adolescentes vacunados (18). Sin embargo, se ha informado que varios factores como la edad, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol, el tabaquismo y el estado inmunocompetente están asociados con respuestas de inmunización disminuidas (19).

Erradicación mundial de las hepatitis virales crónicas

En 2016, la Organización Mundial de la Salud estableció el objetivo político a través de una estrategia global del sector de la salud de eliminar las hepatitis virales crónicas, incluidas tanto la hepatitis B como la C, para 2030 (20). El efecto sería una reducción global del 90 % en las nuevas



infecciones y la consiguiente reducción del 65 % en la mortalidad. Los programas de prevención de la transmisión materno-infantil, la vacunación con dosis oportuna al nacer, la cobertura completa de vacunación contra el VHB, el diagnóstico y la vinculación con la atención y el tratamiento. La OMS ha fijado un objetivo de vacunación del 90 % para lograr la eliminación de la hepatitis B para 2030; sin embargo, existe una amplia variabilidad en la cobertura de la dosis al nacer informada, con una cobertura global de sólo el 42 %.

CONCLUSIONES

La vacunación universal contra la hepatitis B reduce la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños y adultos jóvenes. Sin embargo, optimizar su aceptación y cobertura global sigue siendo un gran desafío. Los esfuerzos continuos encabezados por la Organización Mundial de la Salud son vitales para lograr los objetivos de eliminación de la hepatitis B para el año 2030.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein S, Zhou F, Hadler S, Bell B, Mast E, Margolis H. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34(6):1329-1339.
2. World Health Organization. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 - Recommendations. *Vaccine* 2019;37(2):223-225.
3. Vitaliti G, Praticò AD, Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M, Leonardi S. Hepatitis B vaccine in celiac disease: yesterday, today and tomorrow. *World J Gastroenterol* 2013; 19:838-845
4. Chan C, Lee S, Lo K. Legend of hepatitis B vaccination: the Taiwan experience. *J GastroenterolHepatol* 2004;19(2):121-126.
5. Mast E, Weinbaum C, Fiore A, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults [published correction appears in *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-16):1-CE4.
6. Lin A, Wong K. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J Hepatol* 2013;59(6):1363-1364.
7. Geier M, Geier D, Zahalsky A. A review of hepatitis B vaccination. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2(2):113-122.
8. Greenberg D, Wong V, Partridge S, Howe B, Ward J. Safety and immunogenicity of a combination diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-hepatitis B vaccine administered at two, four and six months of age compared with monovalent hepatitis B vaccine administered at birth, one month and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(8):769-777.
9. Kuan R, Janssen R, Heyward W, Bennett S, Nordyke R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination using HEPLISAV™ in selected adult populations compared to Engerix-B® vaccine. *Vaccine* 2013;31(37):4024-4032.
10. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* 2014; 384:2053-63.



11. Beutels P. Economic evaluations of hepatitis B immunization: a global review of recent studies (1994-2000). *Health Econ* 2001; 10:751–74.
12. Levrero M., Zucman-Rossi J. Mechanisms of HBV-induced hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2016;64((Suppl. S1)):S84–S101.
13. Hyams K.C. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clin. Infect. Dis.* 1995;20:992–1000.
14. Leroy V., Asselah T. Universal hepatitis B vaccination: The only way to eliminate hepatocellular carcinoma? *J. Hepatol.* 2015;63:1303–1305.
15. Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Chen HL, Hsu HY, Chen DS. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma rates in boys and girls. *JAMA.* 2000;284(23):3040–42.
16. Chien YC, Jan CF, Chiang CJ, Kuo HS, You SL, Chen CJ. Incomplete hepatitis B immunization, maternal carrier status, and increased risk of liver diseases: a 20-year cohort study of 3.8 million vaccinees. *Hepatology.* 2014;60(1):125–32.
17. McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C, Parkinson AJ. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology.* 2011;54(3):801–07.
18. Anderson CL, Remschmidt C, Drobnitzky FP, Falkenhorst G, Zimmermann R, Wichmann O, Harder T. Hepatitis B immune status in adolescents vaccinated during infancy: A retrospective cohort study from a pediatric practice in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:779–784.
19. Young KM, Gray CM, Bekker LG. Is obesity a risk factor for vaccine non-responsiveness? *PLoS One* 2013; 8(12):e82779
20. WHO. *WHO Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021*. WHO; Geneva, Switzerland: 2016.