

# Comparison of two vaccination strategies against hepatitis A and B in patients with chronic hepatitis C

M. P. Díez Redondo, A. Almaraz<sup>1</sup>, M. Jiménez Rodríguez-Vila<sup>2</sup>, A. Santamaría, J. de Castro<sup>3</sup>, J. C. Torrego<sup>4</sup> and A. Caro-Patón

*Service of Digestive Diseases. Hospital Universitario Río Hortega. <sup>1</sup>Department of Microbiology and Pre-emptive Medicine. School of Medicine. <sup>2</sup>Primary Health Care. Health Center "Gamazo". Services of <sup>3</sup>Clinical Analysis and <sup>4</sup>Oncology. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid, Spain*

## ABSTRACT

**Objective:** although the vaccination against hepatitis A (VAH) and hepatitis B (VBH) is recommended in patients with HCV, the most cost-effective strategy has not been established. Our objective was to compare the cost-effectiveness of universal strategy (vaccination all patients) with selective strategy (vaccination only patients against virus they lack immunity to) in patients with HCV.

**Patients and methods:** we compared the direct medical costs of the two vaccination strategies against both viruses in 313 patients with HC. Serological markers for HAV (anti-HAV) and HBV (HbsAg, anti HBs, anti HBc) were determined in the 313 patients and the costs of the vaccines and the blood tests necessary to determinate the immunity state in our care system were considered.

**Results:** the prevalence of anti-HAV was 81,2% and of anti-HBc was 24,6%. The prevalence of anti-HAV increases with age. HAV vaccination with universal strategy has a cost of 19.806,64 € and with selective one of 9.899,62 €. HBV vaccination with universal strategy rose to 18.780 € and to 20.385,57 € with selective one (employing anti-HBc). Costs were analysed in different groups of age and several hepatitis HBV risk factors.

**Conclusions:** the selective vaccination strategy against HAV was most cost-effective in our patients with HCV. However, when the prevalence of the anti-HAV decreased to less than 20% universal strategy will be the best option. Difference of cost-effective between the two vaccination strategies against HBV was small, on behalf of universal one, so in groups with higher anti-HBc prevalence, like parenteral drugs users and tattoos, the selective strategy could be the best option.

**Key words:** HAV vaccine. HBV vaccine. Chronic hepatitis C. Cost-effectiveness.

---

Díez Redondo MP, Almaraz A, Jiménez Rodríguez-Vila M, Santamaría A, de Castro J, Torrego JC, Caro-Patón A. Comparison of two vaccination strategies against hepatitis A and B in patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 265-274.

---

## INTRODUCTION

We currently recommend vaccination against the hepatitis A (HAV) and hepatitis B (HBV) viruses as a part of preventive measures for patients with chronic liver disease (1,2). This is due to the knowledge that the presence of an underlying liver disease, together with age, is one of the most important factors for increased morbidity and mortality after infection with these viruses.

Hepatitis by HAV is usually a self-limited condition with a fatality rate of 0.01 to 0.5% in adults. However, when it occurs in individuals with chronic HBV infection, mortality can be up to 50 times higher than expected in healthy individuals (3). In relation to chronic liver disease by HCV, a controversial study was published (4) reflecting the development of liver failure in 41.2% of patients with HCV-related chronic hepatitis who had acute infection with HAV, which led to death in 6 cases. Similarly, other studies have confirmed the worse course of acute hepatitis A when it occurs in individuals with chronic liver disease either secondary to alcohol or cryptogenetic in nature (5).

The consequences of acute HBV superinfection in patients with chronic liver disease by HCV are uncertain. Although some individuals experience a rapid progression to fulminant hepatic failure, others may present a resolution of both infections as reflected in a study (6); however, this has not been confirmed. Regarding chronic infection with HBV and HCV, studies have shown that these patients have more severe liver damage and more

---

Received: 17-11-08.

Accepted: 12-02-09.

Correspondence: M<sup>a</sup> Pilar Díez Redondo. Servicio de Aparato Digestivo-Hospital Universitario Río Hortega. C/ Dulzaina, s/n. 47012 Valladolid, Spain. e-mail: diezmp@hotmail.com

complications, including an increased frequency of hepatocellular carcinoma, when compared to non-coinfected patients (7,8).

Although in recent years the incidence of HAV and HBV infection has decreased in most industrialized countries, due to improved socio-economic conditions and various immunization programs, these conditions remain a very important public health concern, and an increase in hepatitis cases by these viruses has been reported in young adults, including some outbreaks (9-11).

At present we have vaccines against HAV and HBV that are safe, effective and well tolerated by healthy subjects and patients with chronic liver disease; however, in the latter effectiveness diminishes with disease progression (12,13), and so vaccines are recommended in the early stages of liver disease.

Due to the high cost of vaccination against HAV and HBV in patients with chronic liver disease by HCV the various health systems need to design the most cost-effective vaccination strategy and to evaluate the usefulness of identifying permanent immunity markers against these viruses as a precursor to vaccination of only non-immunized (selective strategy) subjects, as opposed to the vaccination of all subjects with chronic liver disease (universal strategy). In addition, to find the best strategy we need to know the prevalence of immunization against these viruses in patients with chronic HCV infection, which may differ from that of the general population due to certain characteristics in some of them, and also the costs of serum marker measurements and vaccines.

The objectives of our study have been to know the prevalence of immunization against HAV and HBV in individuals with chronic HCV liver disease, and to compare the costs of vaccination with the universal *versus* the selective strategy for each of these viruses in these patients.

## PATIENTS AND METHODS

Between January 2003 and May 2004 we studied 313 adult patients with chronic HCV infection followed at the outpatient clinic, Gastroenterology Hospital Río Hortega, Valladolid.

We analyzed age, sex, alcohol consumption, presence of tattoos, injected drug users (IDUs), blood transfusions and surgery before 1990, and previous vaccination against HAV or HBV.

All of them had serum markers for HCV (anti-HCV) measured using microparticle enzyme immunoassay with the HCV 3.0 AXSYM autoanalyzer (Abbott Laboratories), for HAV (anti-HAV Ig G type) using an enzyme immunoassay with the autoanalyzer AXSYM Habab 2.0 (Abbott Laboratories), and for HBV (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc) using an immunoassay with reagents Elecsys electro-chemoluminescence HBsAg, Elecsys Anti-HBs and anti-HBc, respectively, with the automatic analyzer Roche Elecsys 1010/2010.

For statistical analysis the data were processed using the Statistical Package for Social Sciences, version 12.0, considering statistical significance for an error  $\alpha < 5\%$ . We calculated the prevalence of anti-HAV and anti-HBc by age groups in patients with chronic HCV infection. Taking as reference value the younger group ( $\leq 40$  years), we calculated the relative prevalence in the other age groups and their corresponding 95% confidence intervals.

To make the cost-effective study of the two strategies of vaccination against hepatitis viruses A and B, the costs of the vaccines and reagents necessary for carrying out the serological screening in our area were considered, as well as the costs of the health staff responsible for drawing blood, serum findings, and vaccine administration (Table I). To minimize costs, serum tests in the selective strategy and the indication of vaccination in both were included in the routine medical program for the review of patients with chronic HCV infection, and the number of medical consultations for both strategies was the same. The study was approved by the Ethics Committee of our institution, and all patients consented to be part of it, and allowed the use of data collected in their medical records, and serum testing for hepatitis A and B where missing. It also met the current legislation on personal data protection.

**Table I. Our costs for serum marker determination and vaccination against HAV and HBV**

Determination of HBs Ag	18.04 €
Determination of HBs antibody	19.54 €
Determination of HBc antibody	19.89 €
Determination of IgG HAV antibody	19.70 €
Vaccine against HAV Havrix® 1440 EL.U.	
One dose	31.64 €
Two doses	63.28 €
Vaccine against HBV Engerix® 20 µg	
One dose	20.00 €
Three doses	60.00 €
Combined vaccine HAV + HBV Twinrix®	
One dose	64.55 €
Three doses	192.00 €

## RESULTS

Of the 313 patients studied 185 were males and 128 females, with an average age of 50.7 years (range 24-82 years). A history of alcohol consumption, presence of tattoos, IDU status, and blood transfusion and surgery prior to 1990 were present in 24.9, 11.2, 21.1, 36.7, and 51.1% of cases, respectively. No patient had been vaccinated against HAV and 9 had received an anti-HBV vaccine.

The prevalence of anti-HAV found in our patients with chronic HCV infection was 81.2%. Table II identifies that the prevalence of anti-HAV increases linearly with age, from 50% in those younger than 40 years to 97.45 in those in the 61 and older range. Taking as reference value the younger age group, the excess risk, measured by the relative prevalence, is 70, 88, and 94% in the three age groups, this being in all cases statistically significant.

**Table II. Anti-HAV antibody prevalence in patients with chronic HCV infection by age groups**

Age	n	Anti-VAH prevalence (%)	PR (95% CI)*
≤ 40	76	50 (38/76)	1
41-50	107	85.0 (91/107)	1.70 (1.34-2.15)
51-60	54	94.4 (51/54)	1.88 (1.49-2.38)
≥ 61	76	97.4 (74/76)	1.94 (1.55-2.44)

n: number of patients; \*Prevalence ratio and 95% confidence interval (reference value : ≤ 40 years of age).

As for HBV markers, HBsAg was present in 1.3%, anti-HBs in 20.1%, and anti-HBc in 24.6% of cases. Regarding the relationship of anti-HBc with age, we noted that, unlike the previous situation with the prevalence of anti-HAV, the prevalence of anti-HBc has no linear trend in patients with chronic HCV infection. It is highest in the group of 41-50 years with a value of 33.6% and a PR of 1.96 (95% CI: 1.12-3.35) in relation to the group with ≤ 40 years. In other groups, prevalence ratios showed a clear trend that was not statistically significant (Table III).

**Table III. Anti-HBc antibody prevalence in patients with chronic HCV infection by age groups**

Age	n	Anti-HBc prevalence	PR (95% CI)*
≤ 40	76	17.1 (13/76)	1
41-50	107	33.6 (36/107)	1.96 (1.12-3.45)
51-60	54	20.4 (11/54)	1.19 (0.55-2.45)
≥ 61	76	22.4 (17/76)	1.30 (0.68-2.50)

n: number of patients; \*Prevalence ratio and 95% confidence interval (reference value : ≤ 40 years old).

To assess the costs of vaccination against HAV for patients with chronic HCV infection, we calculated the differences between the use of a universal strategy, involving the vaccination of 313 patients with two doses of vaccine Havrix® 1440 (SmithKline Beecham Biologicals), which

sums 19,806.64 €, with the implementation of a targeted strategy, whose overall cost of 9899.62 € would be the result of adding the costs of anti-HAV IgG measurement in 313 individuals (6,166.1 €) over the vaccination of 59 anti-HAV-negative individuals (3,733.52 €). Table IV lists the results of both strategies by age groups.

**Table IV. Cost of universal and selective strategies of vaccination against HAV in patients with chronic HCV infection divided into two age groups: younger than 40 and older than 41 years**

	≤ 40 years		≥ 41 years		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
Universal vaccination	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
	4,809.28 €	6,328 €	14,997.36 €	6,328 €	19,806.64 €	6,328 €
Selective vaccination	76 (38)	100 (50%)	237 (21)	100 (8.86%)	313 (59)	100 (18.85%)
	3,901.84 €	5,134 €	5,997.78 €	2,530.71 €	9,899.62 €	3,162.82 €

n: patients number in each subgroup; V: number of patients that have to be vaccinated; 100 pc: over 100 patients estimation; V%: percentage of patients eligible for vaccination.

With regard to immunization against HBV in these patients, the universal vaccination of 313 patients with three doses of Engerix® 20 vaccine (GlaxoSmithKline) would cost 18,780 €, while the targeted strategy, using anti-HBc as a marker after immunization against HBV, would amount to 20,385.57 €, the result of aggregating the costs of measuring this marker in 313 patients (6,225.57 €) over the vaccination of 236 anti-HBc-negative patients (14,160 €). This is reflected by age groups in table V.

**Table V. Cost of universal and selective strategies of vaccination against HBV in patients with chronic HCV infection divided into two age groups: younger than 40 and older than 41 years**

	≤ 40 years old		≥ 41 years old		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
Universal vaccination	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
	4,560 €	6,000 €	14,220 €	6,000 €	18,780 €	6,000 €
Selective vaccination	76 (63)	100 (82.9%)	237 (173)	100 (73%)	313 (236)	100 (75.4%)
	5,291.64 €	6,962.68 €	15,093.93 €	6,368.75 €	20,385.57 €	6,512.96 €

n: patients number in each subgroup; V: number of patients that have to be vaccinated; 100 pc: over 100 patients estimation; V%: percentage of patients eligible for vaccination.

If the serologic screening is done by anti-HBc and anti-HBs, the selective strategy would cost 24,062.59 €, while 28,770.11 € is estimated for the combination of these two serum markers with HBsAg.

The use of the combined vaccine Twinrix® (Glaxo-SmithKline), following a universal strategy with three doses, would cost 60,096 € for the 313 patients. This cost would drop to 33,721.19 € using the combined vaccine for the immunization of 50 selective patients identified as anti-HAV- and anti-HBc-negative, and the corresponding monovalent vaccine in individuals with a single negative serologic marker.

## DISCUSSION

While several studies (3,4) have shown an increased morbidity and mortality of HAV and HBV infections if they occur in individuals with chronic liver disease, and recommendations have been made thereon by various international health agencies (1,2), vaccines against these viruses in patients with chronic HCV infection are underused (14). One of the major obstacles that stand in the way of proper vaccination for these patients is the high cost that this preventive measure implies (15), making it vital to develop vaccination strategies that are more cost-effective.

In our series of patients with chronic HCV infection we found a rate of immunization against HAV of 81.2%, similar to that found by other authors (16). Because anti-HAV prevalence is lower among younger individuals, 50% of our patients with chronic HCV infection under 41 years were susceptible to acute infection with HAV, as described in an epidemiological study done by our group in this same population (17).

With regard to HBV, 24.6% of our patients with chronic HCV infection were anti-HBc-positive. This serologic marker shows no association with age and, although it is higher in those older than 41 years, the rise is not age-dependent.

Combining these percentages with the costs of immunization, serologic screening, and vaccination, we conclude that the strategy of vaccination against HAV that is most cost-effective for our patients with chronic HCV is the selective one, since it represents saving 9,907.02 € *versus* universal vaccination.

Furthermore, by comparing the two vaccination strategies in subjects younger than 40 years *versus* those older than 41 years (Table IV), we found that the increasing prevalence of anti-HAV according to age parallels the savings obtained by targeted vaccination. Therefore, in both groups targeted vaccination is most cost-effective; among those under 40 years the difference between costs for both strategies is already very low and, if we include a greater representation of younger age groups, there would be a point where universal vaccination would be most cost-effective. This occurs when the prevalence of anti-HAV was 31% lower.

Despite significant limitations due to the low number of patients younger than 30 years in our series, we observed that, whereas in the subgroup of 30 to 35 years the

prevalence of anti-HAV was 47%, in those below 30 years it was less than 20%, namely 14%. Therefore, in our context, targeted vaccination against HAV is a cost-effective strategy for patients with chronic liver disease by HCV, probably except for those under 30 years, in whom universal vaccination might be more advisable.

Other previous studies have provided results similar to ours. A Spanish study (18) concluded that vaccination should be used selectively in those groups where the prevalence of anti-HAV exceeded 27%, and recommended universal vaccination for subjects under 24 years of age in one group at risk. As this study was published in 1995, the age gap between this and the findings in our work could be partly due to the gradual decline in natural immunization against HAV that is occurring in young individuals in developed countries.

More recently, a French study (19) showed that targeted vaccination of patients with chronic liver disease by HCV is more economical than universal vaccination, especially for those under 40 years.

Other American authors conclude, regarding the costs and prevalence of anti-HAV in their environment, that universal vaccination is recommended when the prevalence of anti-HAV is less than 12% (20), 22% (21), or 50% (22). Siddiqui et al. (21) conclude that targeted vaccination is particularly indicated in those older than 40 years and in Afroamericans, due to the high prevalence of anti-HAV in these subjects, whereas Duncan et al. (20) set the cut-off age at 30 years.

In two other studies (23,24), targeted vaccination against HAV for patients with chronic HCV infection has been cost-effective to reduce HAV-related morbidity and mortality.

Regarding vaccination against HBV in patients with chronic liver disease by HCV in our context, universal and selective strategies, using the anti-HBc, are very similar in terms of cost-effectiveness (18,780 € *vs.* 20,385.57 €) (Table V). However, with our costs, targeted vaccination would be most cost-effective from a percentage of positivity for anti-HBc of 32%. Using a combination of various serological markers of HBV raises the cost of selective vaccination well above universal vaccination.

Our results are consistent with those described previously by other authors. Thus, while the screening prior to vaccination against HBV is not cost-effective in the general population (25), it may be in patients with chronic liver disease by HCV (5,26) with the highest prevalence of immunization against HBV. In this respect two recent papers argue that targeted vaccination is recommended when the rate of immunization against HBV is greater than 10% (21) or 30% (27), respectively.

Furthermore, selective vaccination would be particularly profitable in the subgroups of patients with chronic HCV infection with a higher rate of immunization against HBV, including IDUs, male homosexuals, Asian-Americans, or immigrants from endemic areas (21,26,28). In

our study we found a percentage of positive anti-HBc of 48.5% in IDUs (n = 66) and of 18.22% in non-IDUs (n = 247), whereas in carriers of tattoos (n = 35) this percentage was 45.7 versus 21.94% for non-tattooed individuals (n = 278). The antecedent of being an IDU and of having tattoos was significantly associated with the presence of anti-HBc in patients with chronic HCV infection (p = 0.0000 p = 0.0003, respectively), so that targeted vaccination may be most advisable.

There are different opinions about which is the best serum marker for prescreening in targeted immunization against HBV. The single measurement of anti-HBs may be insufficient because up to 5% of individuals may have isolated anti-HBc as only marker for HBV infection (29), which in most subjects means permanent immunity after a past infection but not anti-HBs positivity. Therefore some authors recommend the use of anti-HBc as a marker for immunization against HBV (21,28). However, their use alone does not distinguish between chronic hepatitis B virus infection or exposure to this virus after immunization, and there are false positive results, so other authors recommend HBsAg and anti-HBs (30), while others employ a combination of HBsAg, anti-HBc (Ig G), and anti-HBs (31). Our view is that it may suffice with anti-HBc screening since its absence identifies patients most likely to suffer acute HBV infection.

The use of a combined vaccine against HAV and HBV, although initially with higher costs, could be cost-effective by reducing the number of punctures and visits to clinics, and improving the compliance of patients is a determinant factor to increase cost-effectiveness (32).

It should also be noted that public health centers where the costs of health staff can be included within the activity of each center, the selective strategy achieved a greater cost, although a recent study (33) looking for the best vaccination strategy against HAV and HBV infection in patients with chronic HCV concluded that, although selective vaccination is most cost-effective, universal vaccination may achieve greater efficiency to immunize more patients with an increase in cost per patient that is small and manageable, taking into account the morbidity and mortality prevented.

In any case it seems clear that we need further studies to assess, among other things, the indirect costs of each strategy in order to allow for more precise recommendations.

## REFERENCES

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55(RR07): 1-23.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002-June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36(5 Supl. 1): S3-20.
- Keeffe EB. Is hepatitis A more severe in patients with chronic hepatitis B and other chronic liver diseases? *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 201-5.
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
- Akriviadis EA, Redeker AG. Fulminant hepatitis A in intravenous drug users with chronic liver disease. *Ann Intern Med* 1989; 110: 838-9.
- Liaw YF, Yeh CT, Tsai SL. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2978-80.
- Alberti A, Pontisso P, Chemello L, Fattovich G, Benvegna L, Belussi F, et al. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol* 1995; 22(1 Supl.): 38-41.
- Benvegna L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994; 74: 2442-8.
- Wiwanitkit W. Hepatitis A outbreak in Thailand during the past 25 year period, a summary. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 115-6.
- Mele A, Rastelli MG, Gill ON, Di Bisceglie D, Rosmini F, Pardelli G, et al. Recurrent epidemic hepatitis A associated with consumption of raw shellfish, probably controlled through public health measures. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 540-6.
- Wang HY, Hun SL, Lin NY, Hong YL, Cao SZ, Win LF. Risk factors analysis of an epidemic of hepatitis A in a factory in Shanghai. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 435-8.
- Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, et al. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 881-6.
- Idilman R, De Maria N, Colantoni A, Nadir A, Van Thiel DH. The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 435-9.
- Oldfield EC3 rd, Keeffe EB. The A's and B's of vaccine-preventable hepatitis: improving prevention in high-risk adults. *Rev Gastroenterol Disord* 2007; 7(1): 1-21.
- Bockhold K, Riely CA, Jeffreys Ch. Overcoming obstacles to immunization in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005; 118: 40S-45S.
- López Serrano A, Antón Conejero MD, Alcaraz Soriano MJ, García del Castillo G, Gómez Pajares F, Moreno-Osset E. Prevalence of hepatitis A virus antibodies in patients with chronic liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 508-517.
- Díez Redondo MP, Almaraz A, Jiménez Rodríguez-Vila M, Santamaría A, De Castro J, Torrego JC, et al. Inmunidad frente al virus de la hepatitis A en los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)* 2008; 131: 526-9.
- Navas E, Bayas JM, Bruguera M, Vidal J, Gali N, Taberner JL. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-VHA en los programas de vacunación antihepatitis A. *Med Clin (Barc)* 1995; 105: 168-71.
- Rufat P, Dumouchel P, Cadranet JF. Séroprévalence de l'infection par le virus de l'hépatite A et évaluation du coût direct de diferentes stratégies vaccinales contre le virus de l'hépatite A chez les malades atteints d'hépatite chronique C en France. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26: 256-60.
- Duncan M, Hirota WK, Tsuchida A. Prescreening versus empirical immunization for hepatitis A in patients with chronic liver disease: a prospective cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1792-5.
- Siddiqui F, Mutchnick M, Kinzie J, Peleman R, Naylor P, Ehrnpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C: implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 858-63.
- Saab S, Martin P, Yee H. A simple cost-decision analysis model comparing two strategies for hepatitis A vaccination. *AM J Med* 2000; 109: 241-3.
- Jacobs RJ, Koff RS, Meyerhoff AS. The cost-effectiveness of vaccinating chronic hepatitis C patients against hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 427-34.
- Arguedas MR, Heudebert GR, Fallon MB, Stinnett AA. The cost-effectiveness of hepatitis A vaccination in patients with chronic hepatitis

- tis C viral infection in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 721-8.
25. Blostein J, Clark PA. Cost-effectiveness of preimmunization hepatitis B screening in high-risk adolescents. *Public Health Rep* 2001; 116: 156-68.
  26. Keefe EB. Vaccination against hepatitis A and B in chronic liver disease. *Viral Hepatitis Rev* 1999; 5: 77-88.
  27. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997; 33: 196-204.
  28. Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 715-27.
  29. Colomina-Rodríguez J, González-García D, Burgos-Teruel A, Fernández-Lorenz N, Guerrero-Espejo A. Significado de la reactividad aislada anti-HBc como único marcador de infección de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 80-5.
  30. National Task Force for Hepatitis B: Focus on Asian and Pacific Islander Americans. Available at: <http://www.hepbinitiative.org/task-force/index.html>.
  31. Lau D, Hewlett A. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005; 118: 28S-33S.
  32. Saab S, Martin P, Yee H. A simple cost-decision analysis model comparing two strategies for hepatitis A vaccination. *AM J Med* 2000; 109: 241-3.
  33. Jakiche R, Borrego ME, Raisch DW, Gupchup GU, Pai MA, Jakiche A. The cost-effectiveness of two strategies for vaccinating US veterans with hepatitis C virus infection against hepatitis A and hepatitis B viruses. *Am J Med Sci* 2007; 333(1): 26-34.

## Comparación de dos estrategias de vacunación frente a la hepatitis A y B en individuos con hepatitis crónica C

M. P. Díez Redondo, A. Almaraz<sup>1</sup>, M. Jiménez Rodríguez-Vila<sup>2</sup>, A. Santamaría, J. de Castro<sup>3</sup>, J. C. Torrego<sup>4</sup> y A. Caro-Patón

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Río Hortega. <sup>1</sup>Departamento de Microbiología y Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. <sup>2</sup>Atención Primaria. Centro de Salud "Gamazo". <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos y <sup>5</sup>Sección de Oncología Médica. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid*

### RESUMEN

**Objetivo:** aunque se recomienda vacunar frente al virus de la hepatitis A (VHA) y al virus de la hepatitis B (VHB) a los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), la estrategia de vacunación más costo-efectiva aún no está establecida.

Nuestro objetivo fue comparar la vacunación universal (de todos los individuos) con la selectiva (únicamente de los individuos no inmunizados) frente al VHA y al VHB de los pacientes con infección crónica por VHC en nuestro medio.

**Pacientes y métodos:** comparamos los costes directos de las dos estrategias de vacunación frente a ambos virus en 313 individuos con infección crónica por VHC. Determinamos los marcadores serológicos del VHA (anti-VHA) y del VHB (HBsAg, anti-HBs y anti-HBc) y tuvimos en cuenta los costes de vacunas y reactivos en nuestro ámbito.

**Resultados:** la prevalencia de anti-VHA fue del 81,2% y la de anti-HBc del 24,6%. La prevalencia de anti-VHA aumentaba progresivamente con la edad. La inmunización frente al VHA suponía 19.806,64 € con la estrategia universal y 9.899,62 € con la selectiva. La vacunación frente al VHB ascendía a 18.780 € con la inmunización universal y a 20.385,57 € con la selectiva (mediante el anti-HBc). Se analizaron los costes considerando distintos grupos etarios y diversos factores de riesgo.

**Conclusiones:** en nuestros individuos con infección crónica por VHC la vacunación selectiva frente al VHA es la más costo-efectiva. Pero cuando el porcentaje de inmunización frente al VHA desciende por debajo del 20% la mejor opción es la universal. La

diferencia en la costoefectividad de ambas estrategias de vacunación frente al VHB es pequeña, a favor de la universal, por lo que en subgrupos con elevada prevalencia de anti-HBc, como adictos a drogas y tatuados, la selectiva podría ser la mejor alternativa.

**Palabras clave:** Vacuna anti-VHA. Vacuna anti-VHB. Hepatitis crónica por VHC. Costo-efectividad.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente se recomienda la vacunación frente a los virus de la hepatitis A (VHA) y B (VHB) como parte de las medidas preventivas aplicables a los pacientes con una enfermedad hepática crónica (1,2). Esto se debe al conocimiento de que la existencia de una enfermedad hepática subyacente es, junto con la edad, uno de los factores más importantes para el aumento de la morbimortalidad tras la infección por estos virus.

La hepatitis por el VHA es habitualmente una enfermedad autolimitada, con una tasa de letalidad en adultos del 0,01 al 0,5%. Sin embargo, cuando se produce en individuos con una infección crónica por el VHB su morta-

lidad puede llegar a ser hasta 50 veces mayor que la esperada en los individuos sanos (3). En relación con la hepatopatía crónica por el VHC, se publicó un controvertido estudio (4) que recogió la evolución a fallo hepático fulminante del 41,2% de los pacientes con hepatopatía crónica por VHC que presentaron una infección aguda por el VHA lo que condujo al fallecimiento de 6 de ellos. Igualmente otros estudios han confirmado la peor evolución de la hepatitis aguda por VHA cuando ocurre en individuos con hepatopatía crónica de origen no viral, como la secundaria al alcohol o la criptogenética (5).

Las consecuencias de la sobreinfección aguda por el VHB en pacientes con una hepatopatía crónica por VHC no se conocen con exactitud. Aunque algunos individuos sufren una rápida progresión a fallo hepático fulminante, otros podrían presentar una resolución de ambas infecciones como queda recogido en un trabajo (6) que, sin embargo, no ha sido posteriormente confirmado. Respecto a la coinfección crónica por el VHB y el VHC diversos estudios han demostrado que estos pacientes presentan lesiones hepáticas más severas y mayor número de complicaciones, incluyendo una mayor frecuencia de hepatocarcinoma, en comparación con los pacientes no coinfectados (7,8).

Aunque en los últimos años la incidencia de la infección por el VHA y el VHB ha disminuido en la mayoría de los países industrializados, debido a la mejora de las condiciones socio-económicas y a los diversos programas de inmunización, continúan siendo un problema de salud pública muy relevante, habiéndose observado un incremento de las hepatitis causadas por estos virus en adultos jóvenes entre los que se han producido algunos brotes epidémicos (9-11).

En la actualidad disponemos de vacunas frente al VHA y el VHB seguras, eficaces y bien toleradas tanto por individuos sanos como por enfermos con hepatopatías crónicas si bien, en estos últimos, su eficacia disminuye según progresa la enfermedad (12,13), por lo que se recomienda vacunarles en los estadios iniciales de la misma.

Debido al elevado coste que la vacunación frente al VHA y al VHB de los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC supone para los distintos sistemas de salud se hace necesario diseñar la estrategia de vacunación más costo-efectiva, valorando la utilidad de determinar los marcadores de inmunidad permanente frente a estos virus como paso previo a la vacunación únicamente de los no inmunizados (estrategia selectiva) frente a la vacunación de todos los sujetos con hepatopatía crónica (estrategia universal). Además, para encontrar la estrategia más costo-efectiva en cada medio hay que conocer las prevalencias de inmunización frente a estos virus en los enfermos con infección crónica por el VHC, que pueden ser distintas a las de la población general debido a ciertas características epidemiológicas que tienen algunos de ellos, y también los costes de la determinación de los marcadores serológicos y de las vacunas.

Los objetivos de nuestro trabajo han sido conocer la prevalencia de inmunización frente al VHA y al VHB en los individuos con hepatopatía crónica por VHC de nuestro medio y comparar los costes de la vacunación selectiva frente a la universal para cada uno de estos virus en estos pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre enero de 2003 y mayo de 2004 estudiamos 313 pacientes adultos con infección crónica por VHC seguidos en las consultas ambulatorias de Aparato Digestivo del Hospital del Río Hortega de Valladolid.

Se analizaron edad, sexo, antecedentes de consumo de alcohol, presencia de tatuajes, adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), transfusión sanguínea y cirugía anteriores a 1990 y vacunación previa frente al VHA o al VHB.

En todos ellos se determinaron los marcadores serológicos del VHC (anti-VHC) mediante enzoinmunoanálisis de micropartículas con el autoanalizador AxSYM HCV 3.0 (Abbott Laboratories), del VHA (anti-VHA de tipo Ig G) empleándose un enzoinmunoanálisis con el autoanalizador AxSYM HABAB 2.0 (Abbott Laboratories) y del VHB (HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc), mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia con los reactivos Elecsys HBsAg, Elecsys Anti-HBs y Elecsys anti-HBc, respectivamente, con el analizador automático de Roche Elecsys 1010/2010.

Para el análisis estadístico los datos fueron tratados mediante el programa Statiscal Package For Social Sciences, versión 12.0, considerándose para la significación estadística un error  $\alpha < 5\%$ . Se calculó la prevalencia de anti-VHA y de anti HBc, por grupos de edad en los pacientes con infección crónica por VHC. Tomando como referencia el valor del grupo más joven ( $\leq 40$  años), se calcularon la prevalencias relativas en el resto de grupos de edad y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

Para realizar el estudio costo-económico de las dos estrategias de vacunación frente a los virus de las hepatitis A y B se consideraron los costes de las vacunas y de los reactivos necesarios para la realización del cribado serológico en nuestro medio, así como los costes del personal sanitario encargado de las extracciones sanguíneas, de las determinaciones serológicas y de la administración de las vacunas (Tabla I). Para minimizar los costes, tanto la indicación de la vacunación en ambas estrategias como la de la realización de la serología en la selectiva se hicieron en las consultas médicas programadas dentro de la revisiones de los pacientes con un infección crónica por el VHC, por lo que el número de consultas médicas en ambas estrategias fue el mismo. El estudio fue autorizado por la Comisión de Ética de nuestro centro y todos los pacientes incluidos consintieron formar parte del mismo permitiendo la utilización de los datos recogidos en su

**Tabla I. Costes en nuestro medio hospitalario de la determinación de los marcadores de inmunidad de los virus de la hepatitis A y B, y de la vacunación frente a estos virus**

Determinación de HBs Ag	18,04 €
Determinación de anti-HBs	19,54 €
Determinación de anti-HBc	19,89 €
Determinación de Ig G anti-VHA	19,70 €
Vacuna anti-VHA Havrix® 1440 EL.U.	
Una dosis	31,64 €
Dos dosis	63,28 €
Vacuna anti-VHB Engerix® 20 µg	
Una dosis	20,00 €
Tres dosis	60,00 €
Vacuna combinada VHA + VHB Twinrix®	
Una dosis	64,55 €
Tres dosis	192,00 €

historia clínica y el estudio serológico de los virus de la hepatitis A y B en caso de que no estuviese realizado. Además se cumplió la normativa legal vigente sobre protección de datos personales.

## RESULTADOS

De los 313 pacientes estudiados 185 eran varones y 128 mujeres, con una edad media de 50,7 años (rango 24-82 años). Los antecedentes de consumo de alcohol, presencia de tatuajes, adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), transfusión sanguínea y cirugía previas a 1990 estaban presentes en el 24,9, 11,2, 21,1, 36,7 y 51,1% de los casos, respectivamente. Ningún paciente había sido vacunado frente al VHA y 9 habían recibido la vacuna anti-VHB.

La prevalencia de anti-VHA encontrada en nuestros pacientes con infección crónica por el VHC fue del 81,2%. La tabla II recoge como la prevalencia de anti-VHA aumenta de forma lineal con la edad, aumentando desde un 50% en los menores de 40 años, hasta 97,45 en los de 61 y más años. Tomando como valor de referencia el grupo más joven, el exceso de riesgo, medido mediante la prevalencia relativa, es de 70, 88 y 94%, en los tres

**Tabla II. Prevalencia de anti-VHA por grupos de edad en pacientes con infección crónica por VHC**

Edad	n	Prevalencia anti-VHA (%)	RP (IC 95%)*
≤ 40	76	50 (38/76)	1
41-50	107	85,0 (91/107)	1,70 (1,34-2,15)
51-60	54	94,4 (51/54)	1,88 (1,49-2,38)
≥ 61	76	97,4 (74/76)	1,94 (1,55-2,44)

n: número individuos; \*Razón de prevalencia y su intervalo de confianza al 95% (valor de referencia: ≤ 40 años).

grupos de edad siguientes, siendo en todos los casos estadísticamente significativa.

En cuanto a los marcadores de VHB, el HBsAg estaba presente en el 1,3%, el anti-HBs en el 20,1% y el anti-HBc en el 24,6%. Respecto a la relación del anti-HBc con la edad observamos que, a diferencia de los que ocurría con la prevalencia de anti-VHA, la prevalencia del anti-HBc, no presenta una tendencia lineal en los pacientes con infección crónica por el VHC. Es máxima en el grupo de 41-50 años con un valor de 33,6% y una RP de 1,96 (IC 95%: 1,12-3,35) en relación con la del grupo de ≤ 40 años. En el resto de los grupos, las razones de prevalencia, ni muestran una tendencia clara, ni son estadísticamente significativas (Tabla III).

**Tabla III. Prevalencia de anti-HBc por grupos de edad en pacientes con infección crónica por VHC**

Edad	n	Prevalencia anti-HBc	RP (IC 95%)*
≤ 40	76	17,1 (13/76)	1
41-50	107	33,6 (36/107)	1,96 (1,12-3,45)
51-60	54	20,4 (11/54)	1,19 (0,55-2,45)
≥ 61	76	22,4 (17/76)	1,30 (0,68-2,50)

n: número individuos. \*Razón de prevalencia y su intervalo de confianza al 95% (valor de referencia: ≤ 40 años).

Para conocer los costes directos de la vacunación frente al VHA de nuestros pacientes con infección crónica por el VHC, calculamos las diferencias entre el empleo de una estrategia universal, consistente en la vacunación de los 313 pacientes con dos dosis de vacuna Havrix® 1440 (SmithKline Beecham Biologicals), que ascendería a 19.806,64 €, con la aplicación de una estrategia selectiva, cuyo coste global de 9.899,62 € sería el resultado de sumar los costes de la determinación del Ig G anti-VHA en los 313 individuos (6.166,1 €) más la vacunación de los 59 pacientes anti-VHA negativo (3.733,52 €). La tabla IV recoge los resultados de ambas estrategias por grupos etarios.

**Tabla IV. Costes de la vacunación universal y selectiva frente al VHA de los pacientes con infección crónica por VHC divididos en dos grupos etarios, menores o iguales de 40 años e iguales o mayores de 41 años**

	≤ 40 años		≥ 41 años		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
V. universal	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
VHA	4.809,28 €	6.328 €	14.997,36 €	6.328 €	19.806,64 €	6.328 €
V. selectiva	76 (38)	100 (50%)	237 (21)	100 (8,86%)	313 (59)	100 (18,85%)
VHA	3.901,84 €	5.134 €	5.997,78 €	2.530,71 €	9.899,62 €	3.162,82 €

n: número de pacientes incluidos en cada subgrupo etario; V: número de pacientes susceptibles de vacunación; 100 pc: estimación sobre 100 pacientes; V%: porcentaje de pacientes susceptibles de vacunación.



En cuanto a la inmunización frente al VHB de estos pacientes, la vacunación universal de los 313 pacientes, con tres dosis de vacuna Engerix® 20 (GlaxoSmithKline), supondría un coste de 18.780 €, mientras que la estrategia selectiva, utilizando como marcador de inmunización previa frente al VHB el anti-HBc, ascendería a 20.385,57 €, resultado de sumar los costes de la determinación de dicho marcador en los 313 pacientes (6.225,57 €) más los de la vacunación de los 236 pacientes anti-HBc negativo (14.160 €). Todo ello queda recogido, por grupos etarios, en la tabla V.

**Tabla V. Costes de la vacunación universal y selectiva frente al VHB de los pacientes con infección crónica por VHC divididos en dos grupos etarios, menores o iguales de 40 años e iguales o mayores de 41 años**

	≤ 40 años		≥ 41 años		Global	
	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)	n (V)	100 pc (V%)
V. universal	76 (76)	100 (100)	237 (237)	100 (100)	313 (313)	100 (100)
VHB	4.560 €	6.000 €	14.220 €	6.000 €	18.780 €	6.000 €
V. selectiva	76 (63)	100 (82,9%)	237 (173)	100 (73%)	313 (236)	100 (75,4%)
VHB	5.291,64 €	6.962,68 €	15.093,93 €	6.368,75 €	20.385,57 €	6.512,96 €

n: número de pacientes incluidos en cada subgrupo etario; V: número de pacientes susceptibles de vacunación; 100 pc: estimación sobre 100 pacientes; V%: porcentaje de pacientes susceptibles de vacunación.

Si el cribado serológico se realizase mediante el anti-HBc y el anti-HBs la estrategia selectiva tendría un coste de 24.062,59 €, mientras que ascendería a 28.770,11 € si se utilizase la combinación de estos dos marcadores serológicos con el HBsAg.

La utilización de la vacuna combinada Twinrix® (Glaxo Smith Kline), siguiendo un estrategia universal con tres dosis, supondría un coste de 60.096 € para los 313 pacientes. Este coste descendería a 33.721,19 € si se utilizase la vacuna combinada en la inmunización selectiva de los 50 pacientes identificados como anti-VHA y anti-HBc negativo y la correspondiente vacuna monovalente en los individuos con un único marcador serológico negativo.

## DISCUSIÓN

Pese a que diferentes estudios (3,4) han demostrado una mayor morbimortalidad de las infecciones por el VHA y por el VHB cuando se producen en individuos con una enfermedad hepática crónica y a las recomendaciones dadas al respecto por los diferentes organismos sanitarios internacionales (1,2), las vacunas frente a estos virus en los pacientes con infección crónica por el VHC están infrutilizadas (14). Uno de los obstáculos más importantes que se interponen en la adecuada vacunación de estos pacientes es el elevado coste que esta medida preventiva supone (15), siendo por tanto fundamental dise-

ñar las estrategias de vacunación que resulten más costoeficaces.

En nuestra serie de pacientes con infección crónica por el VHC hemos encontrado un porcentaje de inmunización frente al VHA del 81,2%, similar al hallado por otros autores (16). Debido a que la prevalencia de anti-VHA es menor entre los individuos más jóvenes, el 50% de nuestros pacientes con infección crónica por VHC menores de 41 años son susceptibles de padecer una infección aguda por el VHA, como se recoge en un estudio epidemiológico realizado por nuestro grupo en esta misma población (17).

En cuanto al VHB, un 24,6% de nuestros pacientes con infección crónica por VHC son anti-HBc positivo. Este marcador serológico no muestra asociación con la edad ya que, aunque es más elevado en los mayores de 41 años, no sigue posteriormente aumentando.

Conjugando estos porcentajes de inmunización con los costes del cribado serológico y de las vacunas, concluimos que la estrategia de vacunación frente al VHA más costoeficaz para los pacientes con infección crónica por VHC en nuestro medio es la selectiva, ya que supone un ahorro de 9.907,02 € respecto a la vacunación universal.

Además, comparando las dos estrategias de vacunación en los iguales o menores de 40 años y en los mayores de 41 años (Tabla IV), encontramos que según aumenta la prevalencia de anti-VHA en función de la edad también lo hace el ahorro obtenido con la vacunación selectiva. Por ello, si bien en ambos grupos la vacunación selectiva es la más costoefectiva, entre los menores de 40 años la diferencia entre los costes de ambas estrategias es ya muy escasa y, si incorporásemos mayor representación de los grupos etarios más jóvenes, habría un punto en que la vacunación universal pasaría a ser la estrategia más costoefectiva al disminuir el porcentaje de pacientes inmunizados frente al VHA. Esto, en nuestro medio, ocurriría cuando la prevalencia de anti-VHA fuese menor del 31%.

Pese a las importantes limitaciones debidas al escaso número de menores de 30 años incluido en nuestra serie, observamos que, mientras que en el subgrupo de 30 a 35 años la prevalencia de anti-VHA era del 47%, por debajo de los 30 años ya era menor del 20%, concretamente un 14%. Por tanto, en nuestro medio, la vacunación selectiva frente al VHA es la estrategia más costoefectiva para los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC excepto probablemente en los menores de 30 años en los que la vacunación universal podría ser la más recomendable.

Otros trabajos previos han aportado resultado similares a los nuestros. Un estudio español (18) concluyó que la vacunación selectiva debía ser la utilizada en aquellos colectivos con una prevalencia de anti-VHA mayor del 27% y recomendaba la vacunación universal de los sujetos menores de 24 años de edad incluidos en alguno de los grupos de riesgo. Como este estudio se publicó en 1995 la disparidad entre esta edad de corte y la encontrada en nuestro trabajo podría ser en parte debida al progre-

sivo descenso de inmunización natural frente al VHA que se está produciendo en los individuos jóvenes de los países desarrollados.

Más recientemente un estudio francés (19) mostró que la vacunación selectiva de los pacientes con hepatopatía crónica por el VHC resulta más económica que la vacunación universal, especialmente en los menores de 40 años.

Otros autores americanos concluyen, en relación con los costes y la prevalencia de anti-VHA en su entorno, que la vacunación universal será la más recomendable cuando la prevalencia de anti-VHA sea menor del 12% (20), 22% (21) o del 50% (22). Siddiqui y cols. (21) concluyen que la vacunación selectiva está especialmente indicada en los mayores de 40 años y en los afroamericanos, debido a la elevada prevalencia de anti-VHA en estos sujetos, mientras que Duncan y cols. (20) establecen la edad de corte en los 30 años.

En otros dos estudios (23,24), la vacunación selectiva frente al VHA de los pacientes con infección crónica por VHC se ha mostrado costoefectiva para reducir la morbimortalidad debida al VHA.

Respecto la vacunación frente al VHB de los enfermos con hepatopatía crónica por el VHC de nuestro medio, las estrategias universal y selectiva, utilizando el anti-HBc, son muy similares en términos de costoefectividad (18.780 € vs. 20.385,57 €) (Tabla V). Ahora bien, con nuestros costes, la vacunación selectiva sería la más costoefectiva a partir de un porcentaje de positividad para el anti-HBc del 32%. La utilización de una combinación de los diversos marcadores serológicos del VHB elevaría el coste de la vacunación selectiva muy por encima del de la universal.

Nuestros resultados concuerdan con los descritos previamente por otros autores. Así, mientras que el cribado previo a la vacunación frente al VHB no es costoefectivo en la población general (25), podría serlo en los pacientes con enfermedad hepática crónica por el VHC (5,26) al ser en ellos más elevada la prevalencia de inmunización frente al VHB. En este sentido dos trabajos recientes afirman que la vacunación selectiva es la más recomendable cuando el porcentaje de inmunización frente al VHB sea mayor del 10% (21) o del 30% (27), respectivamente.

Además la vacunación selectiva será especialmente rentable en los subgrupos de pacientes con infección crónica por el VHC con un porcentaje de inmunización frente al VHB más elevado, como los ADVP, los homosexuales masculinos, los asio-americanos o los inmigrantes de áreas de elevada endemicidad (21,26,28). En nuestro trabajo encontramos un porcentaje de anti-HBc positivo del 48,5% en los pacientes ADVP (n = 66) y del 18,22% en los no ADVP (n = 247), mientras que en los portadores de tatuajes (n = 35) este porcentaje era del 45,7% en comparación con el 21,94% encontrado en los no tatau-

dos (n = 278). Es decir, tanto el antecedente de ADVP como los tatuajes se asocian significativamente con la presencia del anti-HBc en nuestros pacientes con infección crónica por el VHC (p = 0,000 y p = 0,003, respectivamente) por lo que en ellos la vacunación selectiva podrá ser la más recomendable.

Existen diferentes opiniones respecto a cuál es el mejor marcador serológico para realizar el cribado prevacunacional en la inmunización selectiva frente al VHB. La determinación única del anti-HBs podría ser insuficiente debido a que hasta un 5% de los individuos pueden tener el anti-HBc aislado como único marcador de infección por VHB (29), lo que en la mayoría de los sujetos significa inmunidad permanente tras una infección resuelta aunque el anti-HBs no sea positivo. Por eso algunos autores recomiendan utilizar el anti-HBc como marcador de la inmunización frente al VHB (21,28). Sin embargo, su utilización aislada no permite distinguir entre una hepatitis crónica por VHB o una exposición previa al virus con inmunización permanente y además existen falsos positivos, por lo que otros autores aconsejan la determinación del HBsAg y del anti-HBs (30), mientras que otros emplean la combinación del HBsAg, el anti-HBc (Ig G) y el anti-HBs (31). Nuestra opinión es que puede ser suficiente el cribado mediante el anti-HBc debido a que su ausencia identifica a la mayoría de los pacientes susceptibles de sufrir una infección aguda por el VHB, pues excluye a los que sufren una infección crónica y a los que padecieron una infección aguda que no cronificó y aunque no detecta a los pacientes vacunados este es un dato relativamente fácil de obtener mediante la anamnesis.

La utilización de la vacuna combinada frente al VHA y al VHB, aunque inicialmente tiene un coste mayor, podría ser costoefectiva al disminuir el número de punciones y de visitas a la consulta de enfermería, mejorando el cumplimiento por parte de los enfermos que es un factor determinante para aumentar la costoefectividad (32).

También debe tenerse en cuenta que en los centros sanitarios públicos donde los costes del personal sanitario pueden englobarse dentro de la actividad propia de cada centro, la estrategia selectiva alcanzará una mayor costoeficacia, si bien un reciente trabajo (33) estudia la mejor estrategia de vacunación frente al VHA y al VHB en los pacientes con infección crónica por VHC concluyendo que, aunque la vacunación selectiva es la más costoefectiva, la vacunación universal puede tener en sus pacientes una eficacia mayor al conseguir inmunizar a un mayor número de ellos con un incremento del coste por paciente inmunizado pequeño y asumible teniendo en cuenta la morbimortalidad evitada.

En todo caso parece claro que necesitamos realizar nuevos estudios que valoren, entre otros aspectos, los costes indirectos de cada estrategia para poder establecer recomendaciones más precisas.