

M. Campins Martí, F.A. Moraga Llop<sup>1</sup>

*An Esp Pediatr* 1998;49:555-557.

### Vacuna de la hepatitis B y esclerosis múltiple

La hepatitis B es un importante problema de salud pública por su elevada morbi-mortalidad; se considera la novena causa de muerte en el mundo y la segunda por cáncer después del tabaco. Actualmente existen unos 350 millones de portadores crónicos del virus con un elevado riesgo de fallecer por cirrosis o por hepatocarcinoma, y más de 2.000 millones de personas tienen evidencia serológica de infección.

Desde 1981 se dispone de una vacuna eficaz, de la que se han administrado aproximadamente 1.000 millones de dosis, con un excelente perfil de seguridad y eficacia. Se considera que la vacuna de la hepatitis B tiene una efectividad del 95% para la prevención del estado de portador crónico del virus, habiéndose documentado una reducción de la incidencia de carcinoma hepatocelular en niños a raíz de la introducción de programas de vacunación universal<sup>(1)</sup>. La OMS recomendó en 1991 a todos los países la incorporación de la inmunización frente a la hepatitis B en los calendarios de vacunaciones sistemáticas del niño. En la actualidad, 100 países tienen programas de vacunación universal frente a esta enfermedad.

La aparición en los medios de comunicación franceses de una supuesta asociación entre esta vacuna y la esclerosis múltiple ha suscitado una importante polémica en este país. El 5 de junio de 1998, un tribunal de justicia francés condena a un laboratorio fabricante de la vacuna a indemnizar a dos personas afectas de esclerosis múltiple cuyos síntomas aparecieron en los dos meses siguientes a la vacunación. El 1 de octubre de 1998, el Ministerio de Sanidad francés decide suspender la vacunación sistemática frente a la hepatitis B de los adolescentes en las escuelas y continuar, sin embargo, la inmunización de los recién nacidos y adultos de alto riesgo.

La importante trascendencia social y las consecuencias negativas que este hecho puede tener desde un punto de vista de salud pública, han motivado que consideremos de interés hacer una revisión de los datos y de los comunicados oficiales y opiniones emitidas por diferentes organismos internacionales.

#### Antecedentes del problema

En Francia se dispone de vacuna frente a la hepatitis B desde 1981, inicialmente dirigida a grupos de alto riesgo, y desde

1994 extensiva a los preadolescentes. En 1995 esta vacuna se incorporó al calendario de inmunizaciones sistemáticas con su administración a todos los recién nacidos. Se estima que en el momento actual más de 21 millones de personas han sido vacunadas en este país, con una cobertura en los adolescentes del 80%.

Los datos aportados por la Comisión Nacional de Farmacovigilancia de Francia, el 15 de diciembre de 1994, indican que la tasa de enfermedades desmielinizantes notificadas es muy baja, alrededor de 1 caso por cada millón de dosis de vacunas administradas<sup>(2)</sup>. La distribución poblacional de los casos declarados se concentra especialmente en mujeres jóvenes, en las que la esclerosis múltiple es ya más frecuente, y coincide también con ser el grupo al que se dirigió más la vacunación en sus inicios, ya que en él se concentra la mayoría del personal sanitario. Dos años más tarde, el 12 de diciembre de 1996, este mismo organismo revaluó y actualizó los datos de farmacovigilancia de esta vacuna sin aportar elementos científicos nuevos acerca de una relación de causalidad entre la vacunación y la esclerosis múltiple<sup>(3)</sup>; hasta entonces se habían notificado 106 casos de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (69 esclerosis múltiple, 27 manifestaciones oftalmológicas y 10 mielitis) de más de 60 millones de dosis de vacuna distribuidas entre enero de 1989 y diciembre de 1996. La tasa de notificación de estas enfermedades en asociación temporal con la vacunación fue de 1,8 casos por millón de dosis administradas, o de 0,6 casos por 100.000 vacunados, cifras significativamente inferiores a la incidencia esperada de la enfermedad, ajustada por edad y sexo, en la población general<sup>(4)</sup>. En Francia, la incidencia espontánea de esclerosis múltiple en la población general es de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes, con 500-1.500 nuevos casos por año<sup>(5)</sup>.

Los datos de vigilancia postcomercialización de EE.UU. y Canadá no muestran un incremento de enfermedades desmielinizantes en relación con el período prevacunal. Observaciones procedentes de Australia, Bélgica, Alemania, India e Inglaterra muestran cifras similares (0,1-0,8 casos por 100.000 vacunados)<sup>(6)</sup>.

#### Hipótesis sobre la posible asociación: ¿relación causal o coincidental?

Las diversas teorías utilizadas para explicar una posible asociación entre la vacuna y las enfermedades desmielinizantes se han centrado particularmente en cuestiones inmunológicas. La

Servicios de Medicina Preventiva y Epidemiología, y de Pediatría<sup>1</sup>.  
Hospitals Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.  
Correspondencia: F.A. Moraga Llop. Consejo de Ciento, 341, 2º, 2º.  
08007 Barcelona

esclerosis múltiple se considera una enfermedad multifactorial en la que interaccionan factores genéticos y medioambientales. La distribución geográfica y etaria sugiere que la exposición a un agente ambiental durante la infancia o adolescencia contribuiría a su patogenia con un período de latencia hasta el inicio de los síntomas de entre 10 y 15 años. Son múltiples los factores ambientales que se han sugerido como aceleradores o precipitantes de la aparición de la enfermedad, incluyendo agentes infecciosos, vacunas, traumatismos, embarazo, estrés, exposiciones ocupacionales, metales, alimentos contaminados y animales, entre otros<sup>(7,8)</sup>. La predisposición genética a la enfermedad se fundamenta en múltiples estudios que muestran un incremento de riesgo de esclerosis múltiple entre familiares, gemelos univitelinos y determinados grupos étnicos.

La esclerosis múltiple ha sido considerada también como una enfermedad autoinmune con destrucción de la mielina; una hipótesis conocida como "mimetismo molecular" sugiere que esta destrucción es inducida por un antígeno externo que posee una región inmunológica similar a la mielina humana. Fujimani y Oldstone observaron en mielina de conejos una secuencia de aminoácidos similar a la de la molécula de DNA polimerasa del virus de la hepatitis B<sup>(9)</sup>. Este hallazgo no tiene probablemente ninguna relevancia clínica, ya que la mielina del conejo y la del ser humano son diferentes, y además las vacunas de la hepatitis B no contienen DNA polimerasa.

El *Viral Hepatitis Prevention Board*, organismo colaborador de la OMS, en una consulta técnica realizada en Ginebra en septiembre de 1998, y en la que participaron representantes de salud pública, epidemiólogos, neurólogos, farmacólogos e inmunólogos, estableció tres hipótesis que podrían explicar la observación de estos casos de esclerosis múltiple tras la vacunación<sup>(10)</sup>:

1. **Efecto coincidental.** Un gran número de vacunas antihepatitis B se administra en los grupos de edad en los que es más frecuente la aparición de los primeros síntomas de esclerosis múltiple.

2. **Efecto precipitante (triggering).** La vacuna podría actuar como factor precipitante de los síntomas en personas predispuestas a padecer esta enfermedad desmielinizante.

3. **Efecto causal.** Existencia de una verdadera relación de causalidad entre la vacunación y las enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central. Los argumentos clínicos, epidemiológicos y experimentales en contra de una relación de causalidad entre la vacuna de la hepatitis B y las enfermedades desmielinizantes son los siguientes:

- No se ha descrito ninguna relación entre la infección natural por el virus de la hepatitis B y la esclerosis múltiple ni otras enfermedades desmielinizantes. La intensidad de la estimulación antigénica del sistema inmunitario por la infección natural por el virus de la hepatitis B es muy superior a la provocada por la vacunación, lo que es poco compatible con la hipótesis de un mecanismo patogénico inmunitario postvacunal antígeno HBs-dependiente.

- No se ha descrito el agravamiento ni la inducción de exacerbaciones de la esclerosis múltiple en el curso de una infec-

ción por el virus de la hepatitis B, hecho posible teniendo en cuenta la prevalencia relativamente elevada de ambas enfermedades.

- La distribución geográfica de las prevalencias de ambas enfermedades en el hemisferio norte siguen un gradiente inverso: la prevalencia de esclerosis múltiple aumenta desde el sur hacia el norte, y disminuye la de la hepatitis B.

- No se ha observado una tendencia al aumento en la incidencia de enfermedades desmielinizantes desde la puesta en marcha de los programas de vacunación universal frente a la hepatitis B.

## Conclusiones

La OMS efectuó un comunicado de prensa el 2 de octubre de 1998, en el que hacía constar que, tras revisar cuidadosamente la evidencia científica disponible, consideraba que no podía establecerse una relación de causalidad y manifestaba su preocupación por la decisión adoptada en Francia: "A pesar de que Francia continuará con la vacunación de los recién nacidos y adultos de alto riesgo, esta decisión puede conducir a la pérdida de confianza de la población en esta vacuna, y a la decisión de otros países de suspender o retrasar su introducción. Existe experiencia previa con otras vacunas (DTP), en que hipótesis no fundamentadas condujeron a la pérdida de confianza de la población y a la reducción de la cobertura vacunal. La aparición de millones de casos de tos ferina y de cientos de muertes fueron las consecuencias". La OMS recomienda vivamente que todos los países que en la actualidad estén administrando la vacuna frente a la hepatitis B en sus programas de inmunización sistemática sigan haciéndolo, y que los países que todavía no la estén utilizando, la introduzcan lo antes posible<sup>(11,12)</sup>.

El informe emitido por el *Viral Hepatitis Prevention Board* concluye que los datos disponibles en la actualidad no demuestran una relación de causalidad entre la vacuna y las enfermedades desmielinizantes, por lo que no se considera necesario proceder a ningún cambio en las políticas actuales de inmunización<sup>(10)</sup>.

El CDC y la Sociedad Americana de Esclerosis Múltiple se han pronunciado también en este mismo sentido<sup>(13,14)</sup>. De todas formas, y dada la alarma social generada, el CDC ha puesto en marcha un estudio en el *Vaccine Safety Datalink Project*<sup>(15)</sup>, mediante el que se evaluarán alrededor de 5 millones de historias clínicas informatizadas (el 2% de la población de EE.UU.) y cuyos resultados preliminares estarán disponibles dentro de un año.

Teniendo en cuenta toda la información disponible y la falta de evidencia de una relación de causalidad consideramos que no estaría justificada la adopción de medidas restrictivas al uso de la vacunación frente a la hepatitis B, ya que hasta estos momentos sus beneficios son claramente superiores a sus riesgos.

## Bibliografía

- 1 Chang MH, Chen ChJ, Lai MS et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children.

- N Engl J Med* 1997; **336**:1855-1859.
- 2 Agence du Médicament, Direction de l'évaluation, Unité de Pharmacovigilance, Commission Nationale de Pharmacovigilance (extrait du procès-verbal de la réunion du 15 décembre 1994).
  - 3 Ministère du Travail et des Affaires Sociales, de la Direction Générale de la Santé et de l'Agence du Médicament, communiqué de presse du 13 décembre 1996.
  - 4 Lévy-Bruhl D, Rebière I, Desenclos JC et al. Vaccination contre l'hépatite B et premières atteintes démyélinisantes centrales aiguës. Comparaison bénéfices/risques de la vaccination. Réseau National de Santé Publique, Septembre 1998.
  - 5 Heinzlef O, Rouillet E. Sclérose en plaques, épidémiologie, diagnostic, évolution, pronostic. *Rev Prat* 1996; **46**:2373-2379.
  - 6 Shaw FE, Graham DJ, Guess HA et al. Postmarketing surveillance for neurologic adverse events reported after hepatitis B vaccination. *Am J Epidemiol* 1988; **127**:337-352.
  - 7 Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993; **6**:382-427.
  - 8 Talbot P. Implication des virus dans la sclérose en plaques. *Médecine/sciences* 1995; **11**:837-843.
  - 9 Fujimani RS, Oldstone MBA. Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science* 1985; **230**:1043-1045.
  - 10 The Viral Hepatitis Prevention Board. Safety of hepatitis B vaccination programmes (1 de octobre de 1998). (<http://hgins.uia.ac.be/esoc/VHPB/statement.html>).
  - 11 WHO. No scientific justification to suspend hepatitis B immunization (press release 2 October 1998). (<http://www.who.int/inf-pr-1998/en/pr98-67.html>).
  - 12 WHO. Expanded Programme on Immunization (EPI). Lack of evidence that hepatitis B vaccine causes multiple sclerosis. *Weekly Epidemiological Record* 1997; **21**:149-152.
  - 13 CDC. Does hepatitis B vaccination cause multiple sclerosis or other serious diseases of the nervous system?. (Agosto 1998). (<http://www.cdc.gov/nip>).
  - 14 National Multiple Sclerosis Society. Hepatitis B vaccine and multiple sclerosis (21 de agosto de 1998). (<http://www.nmss.org>).
  - 15 Chen RT, Glasser J, Rhodes P et al. The Vaccine Safety Datalink Project: A new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. *Pediatrics* 1997; **99**:765-773.