

Hepatitis A: situación epidemiológica de la región. ¿Segunda dosis de vacuna?

Prof. Dra Angela Gentile
Hospital de Niños R. Gutiérrez
Sociedad Argentina de Pediatría



Semana de
Congresos y
Jornadas Nacionales

Hepatitis A: un problema de salud significativo

- Aunque la hepatitis A es frecuentemente asintomática en niños <5 años, los adolescentes y adultos pueden presentar formas poco habituales. ¹
 - Síntomas comunes incluyen la ictericia, la fiebre, el malestar, la anorexia, las náuseas, las molestias abdominales
 - La mayoría de los pacientes se recuperan pero una pequeña proporción desarrolla insuficiencia hepática aguda (debido a hepatitis fulminante) y/o fallo multiorgánico que en algunas ocasiones causan la muerte
- Representó una causa importante de insuficiencia hepática aguda y trasplante hepático en Argentina²

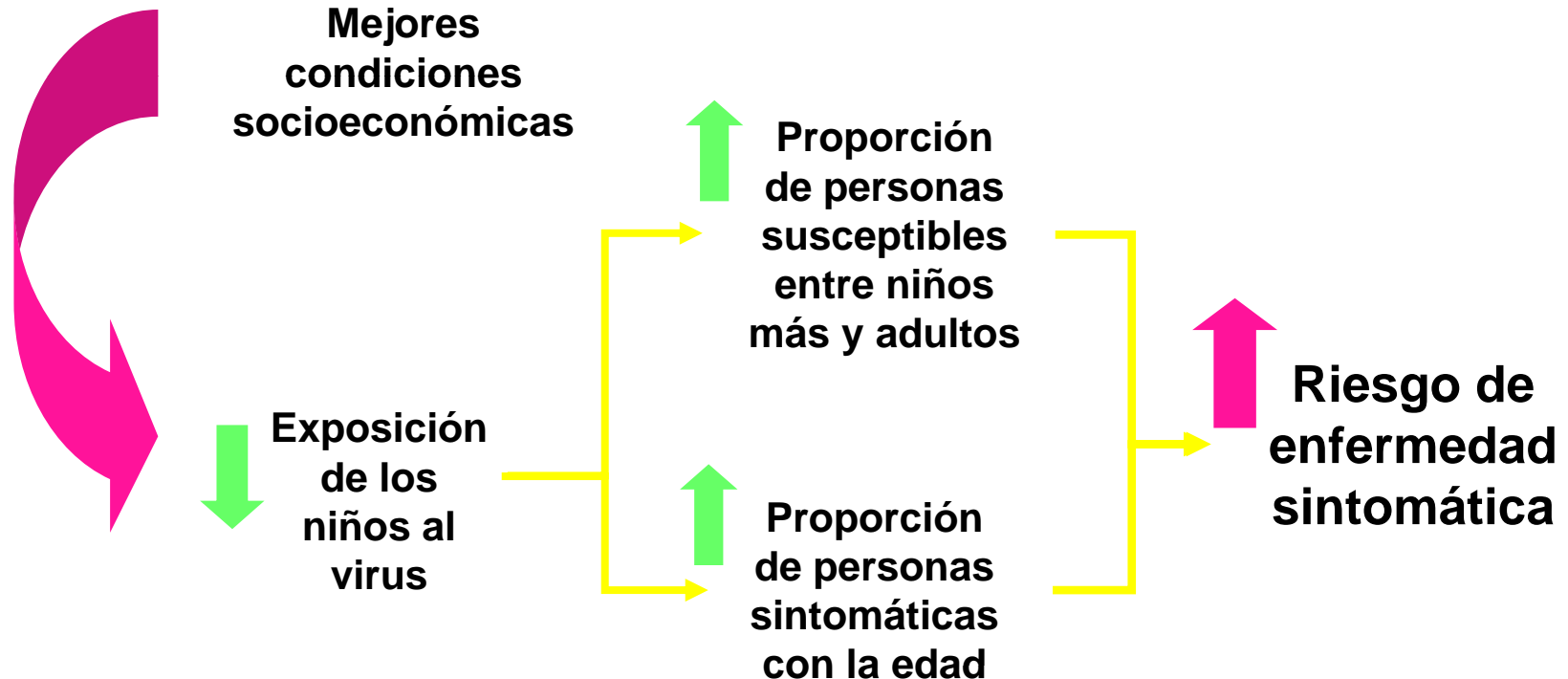
1. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.7 disponible en

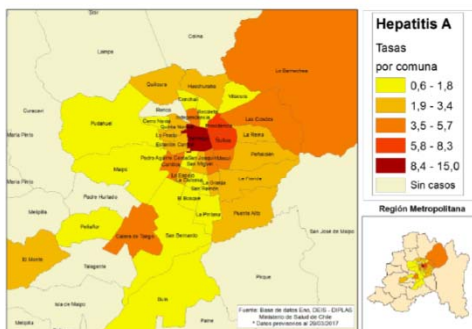
<http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index1.html>

2. *Cervio G et al.* Presentación oral en la 49.o conferencia de ICAAC, 2009

Hepatitis A: desplazamiento de la endemividad y riesgo de infección

A medida que la endemividad de la hepatitis A disminuye, el riesgo de enfermedad sintomática aumenta

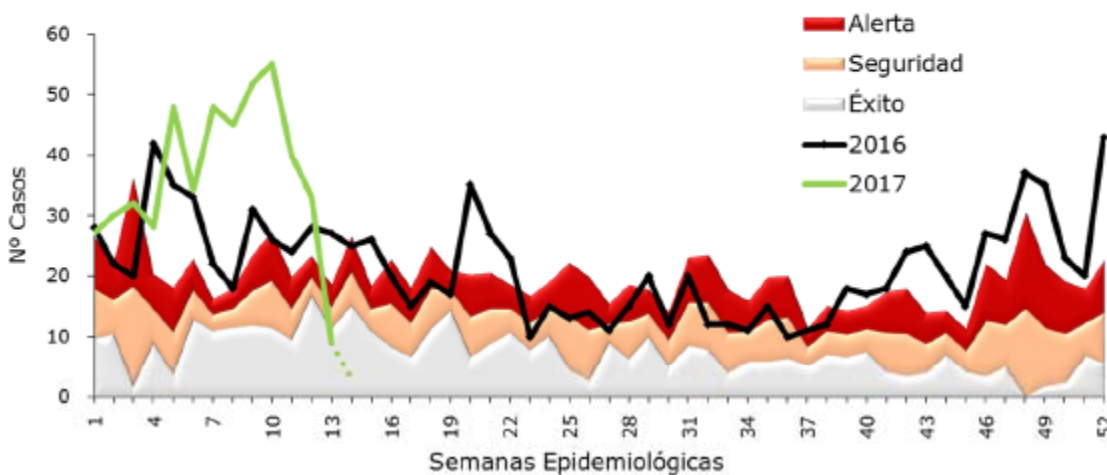




BROTE POR VIRUS HEPATITIS A CHILE, REGIÓN METROPOLITANA

A la semana epidemiológica Nº 14 de 2017, a nivel nacional, se registra un total de 484 casos de Hepatitis A y sin especificación con una tasa acumulada de 2,6 casos por cien mil habitantes. Existe un aumento del 19% respecto del mismo período del año 2016 (donde se registró una tasa de 2,1 por cien mil habs. (381 casos)

Figura 1: Distribución de casos de Hepatitis A y viral sin especificación y canal endémico (2009 - 2013)*, según semana epidemiológica. Chile, año 2016 y 2017**



Fuente: Base de datos ENO, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile
(*) sin años 2014 -2015 por ser epidémicos
(**) datos provisorios al 07 abril 2017

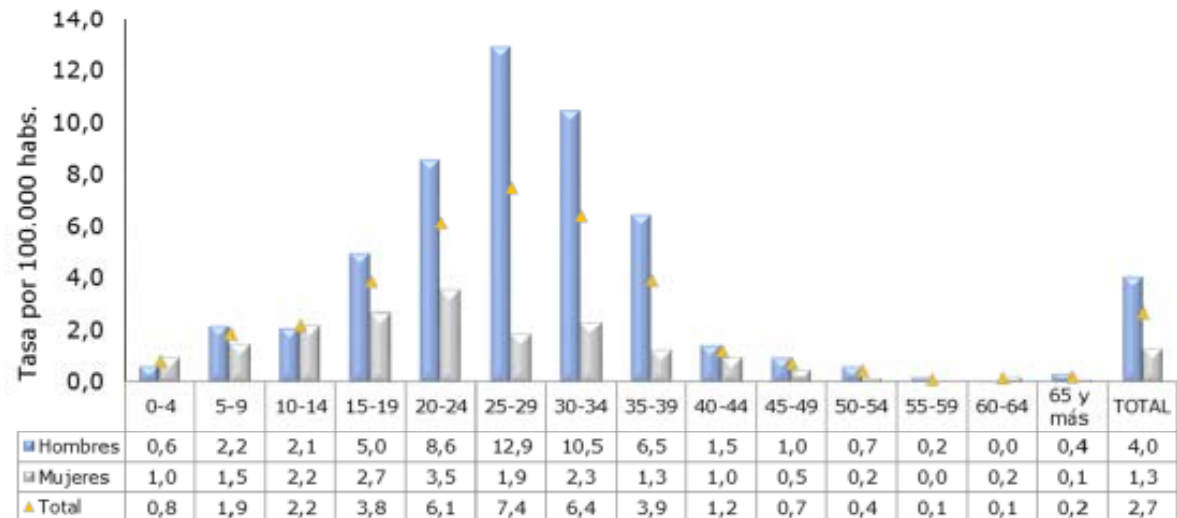
BROTE POR VIRUS HEPATITIS A CHILE, REGIÓN METROPOLITANA

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS:

El grupo etario que concentra el mayor riesgo de enfermar es el de 25 a 29 años, no obstante, se observan tasas altas desde los 15 a los 39 años, grupo que concentra el 80% del total de casos notificados en el presente año.

Destaca en este grupo la diferencia entre sexos, en donde existe una razón de casi 4 hombres por cada mujer

Figura 2: Tasas de incidencia de Hepatitis viral A y sin especificación, según grupo etario y sexo. Chile, SE 1 - 14, año 2017*.



Fuente: Base de datos ENO, DEIS - DIPLAS - Ministerio de Salud de Chile
(*) datos provisorios al 07/04/2017

Recomendaciones de la OMS para la vacunación

Endemicidad alta

- Casi todas las personas están infectadas de forma asintomática por el VHA en la infancia, lo que hace que aparezca hepatitis A clínica en edades mayores
- Se recomiendan los programas de vacunación a gran escala

Endemicidad baja

- Está indicada la vacunación en personas con un riesgo aumentada de contraer la infección, como los viajeros a áreas con endemicidad elevada

Endemicidad intermedia

- Una proporción relativamente grande de la población adulta es susceptible
- La hepatitis A representa una carga de salud pública significativa (frecuentemente con brotes importantes)
- La vacunación a gran escala en la infancia podría considerarse como un suplemento a la educación en salud y mejores condiciones sanitarias

Las vacunas de la hepatitis A tienen varios beneficios

- Protección rápida y efectiva
- Esquema de 1 dosis con refuerzos flexibles¹
- Protección de larga duración²
- Segura en todos los grupos de edad
- Fácil de incluir en los horarios de vacunación
- Diferentes tipos de recipientes

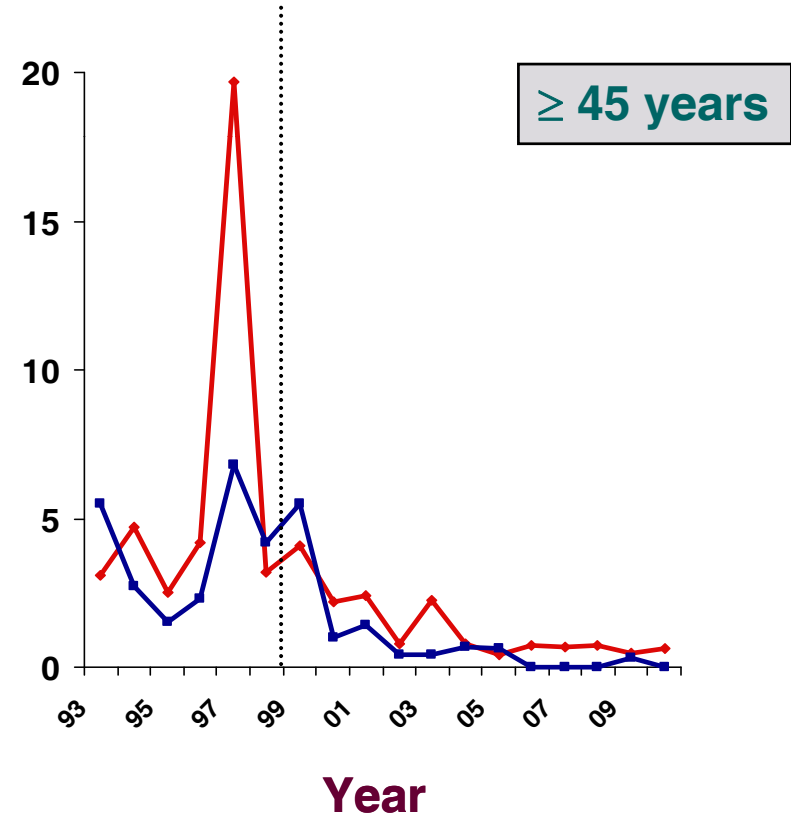
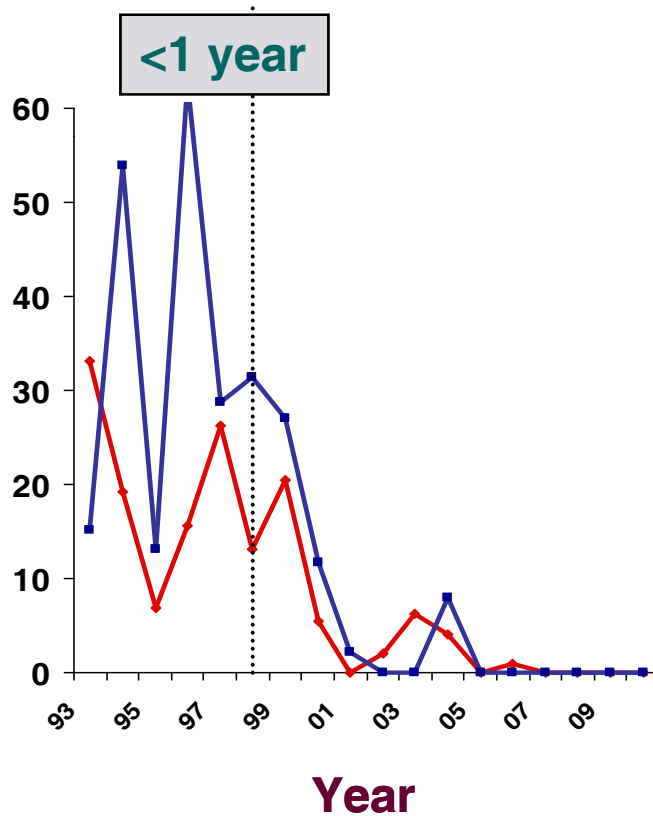
Confiere inmunidad de rebaño

1. Beck BR *et al. Clin Infect Dis* 2003;37:126-8;
2. Van Damme P. *Lancet* 2003;362:1065-71



Reporting of HAV Cases in Israel : 1993 Through 2010 by Age-Group and Ethnic Population

Incidence/100,000 inhabitants



Incidencia de hepatitis A en Argentina antes del programa de vacunación: por región

- Las tasas de infección aumentaron en un 25% entre 2003 y 2004
- La región oeste (NOA) presentó la tasa de incidencia mas alta
- En la región del sur (SUR) la tasa de incidencia aumentó a más del doble

	2002		2003		2004	
	Casos	Tasa x 100,000	Casos	Tasa x 100,000	Casos	Tasa x 100,000
Total del país	25558	70,5	50399	139,0	62633	172,7
Centro	12127	50,9	28243	118,5	40209	168,7
NOA	5506	132,1	11188	268,4	8392	201,3
Cuyo	4106	143,7	6790	237,6	7039	246,3
NEA	2484	73,8	2815	83,6	3530	104,8
SUR	1335	65,5	1363	66,9	3463	170,0

La vacunación universal contra la hepatitis A fue implementada por el Ministerio de Salud de Argentina en junio de 2005 con una dosis única a los 12 meses de edad

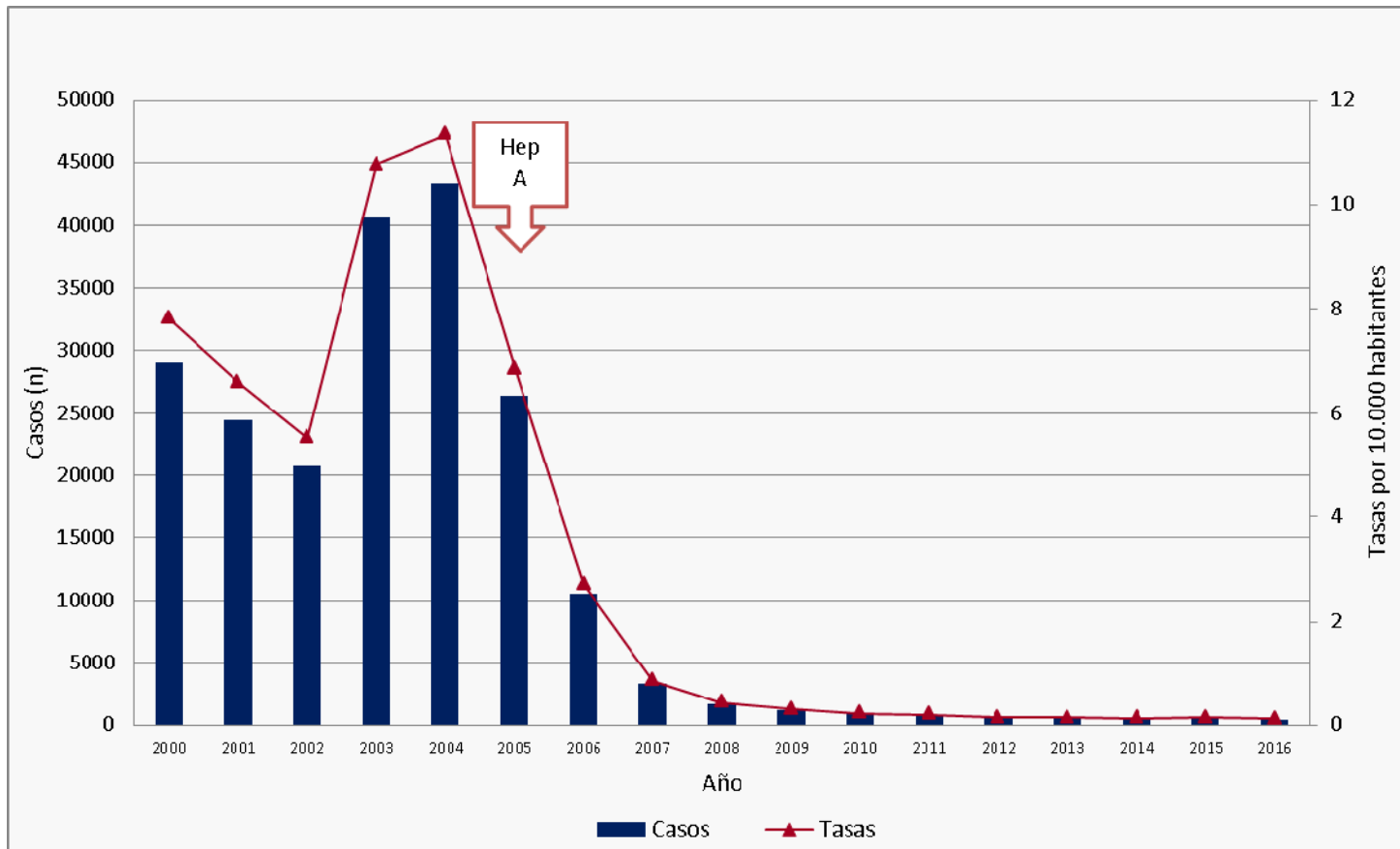
Evaluación de la efectividad de la vacunación hepatitis A en Argentina

**Disminuir el número total de casos de hepatitis A
y el número de casos graves en particular
(sistema de vigilancia)**

**Disminuir la circulación y transmisión del virus
(estudios serológicos)**

Situación de hepatitis A en Argentina

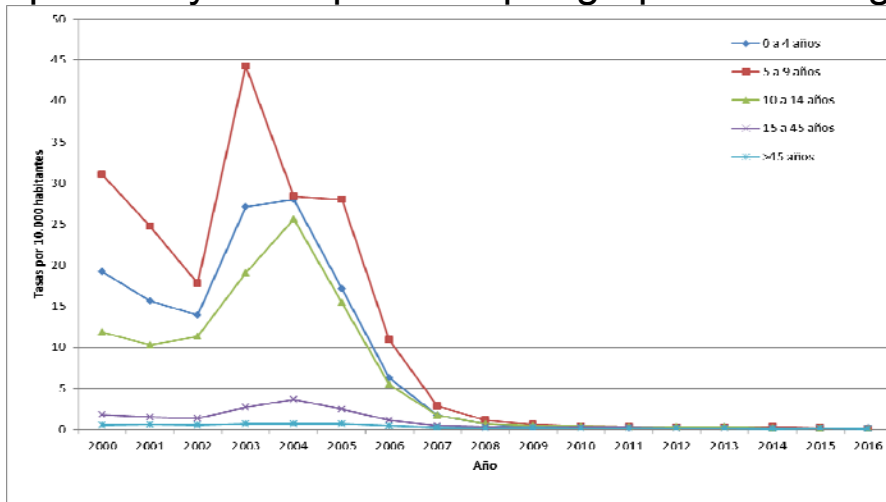
Hepatitis A y sin especificar. Casos y tasas. Argentina 2000-2016.



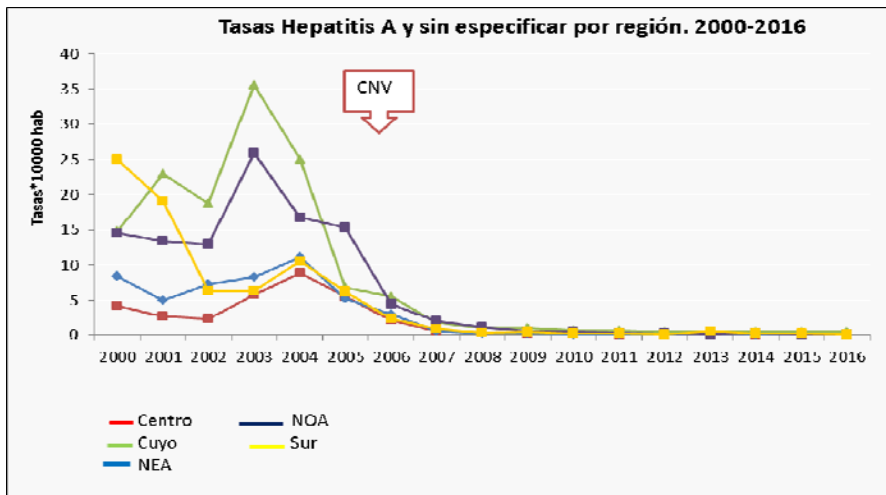
- Actualmente la incidencia de hepatitis A es de 0,11/10.000 (423 casos) en 2016.
- La ocurrencia de casos se presenta en jóvenes adultos no inmunizados (no incluidos en la estrategia de vacunación del año 2005).

Situación de hepatitis A en Argentina

Tasas de hepatitis A y sin especificar por grupo etario. Argentina 2000-2016.



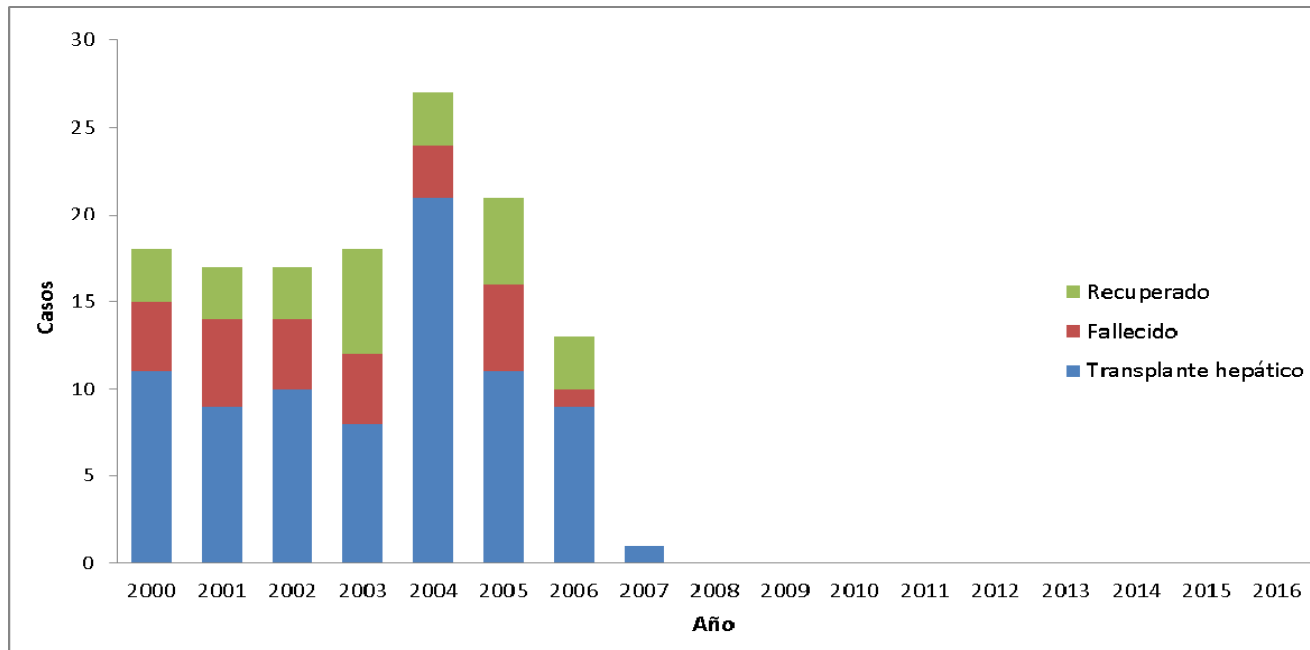
Tasas de hepatitis A y sin especificar por región. Argentina 2000-2016.



Fuente: GeCo-C2 SNVS. DiCEI.

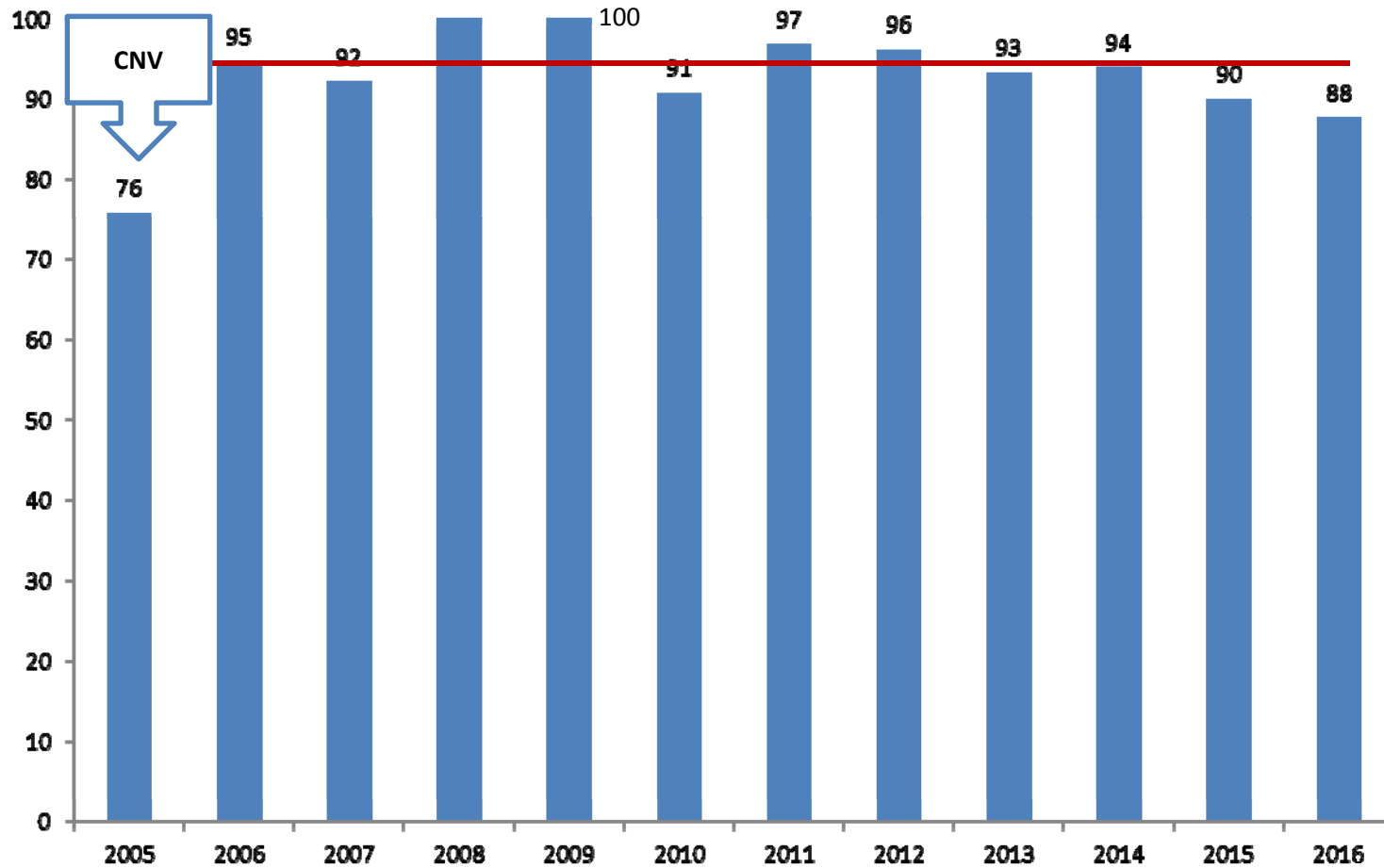
Impacto de la vacunación contra hepatitis A

Hepatitis A fulminante y transplantes hepáticos secundarios. Argentina 2000-2016.



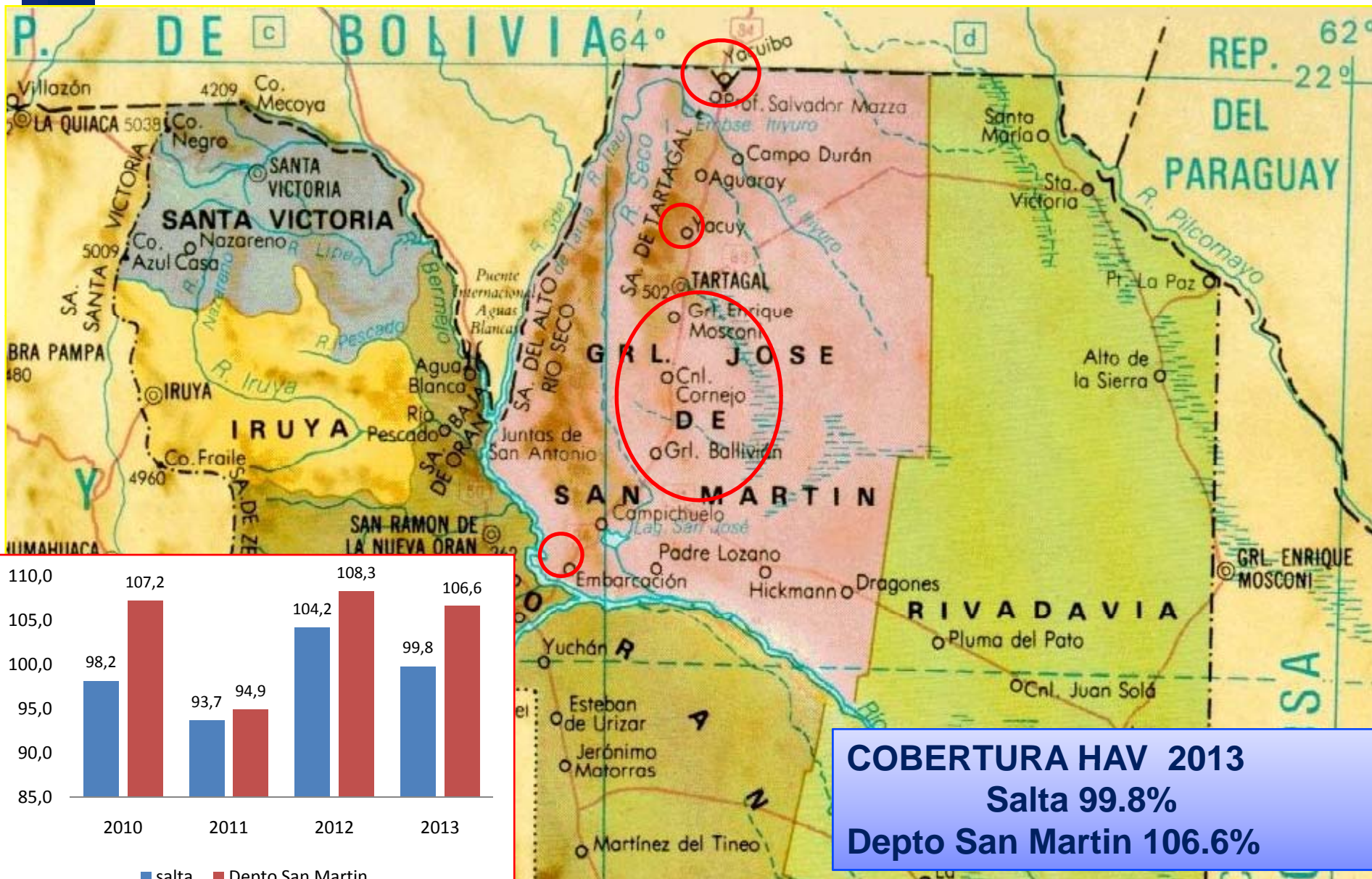
Fuente: Hospital Nacional "Prof. Dr. JP Garrahan" Fundación Favaloro, Hospital Italiano de Buenos Aires, HUA. DiCEI.

Cobertura vacuna contra HAV. Argentina 2005 - 2016



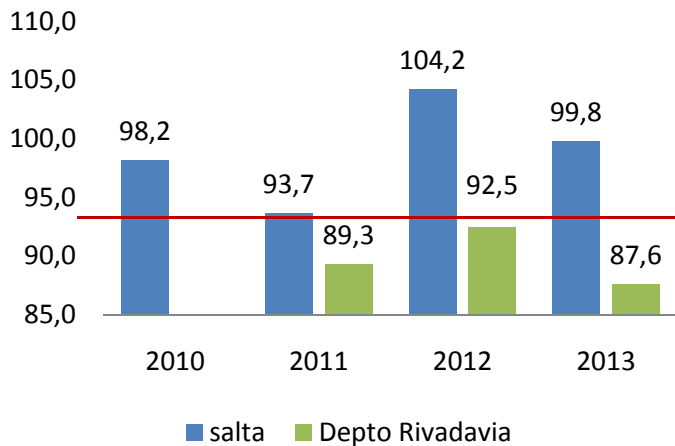
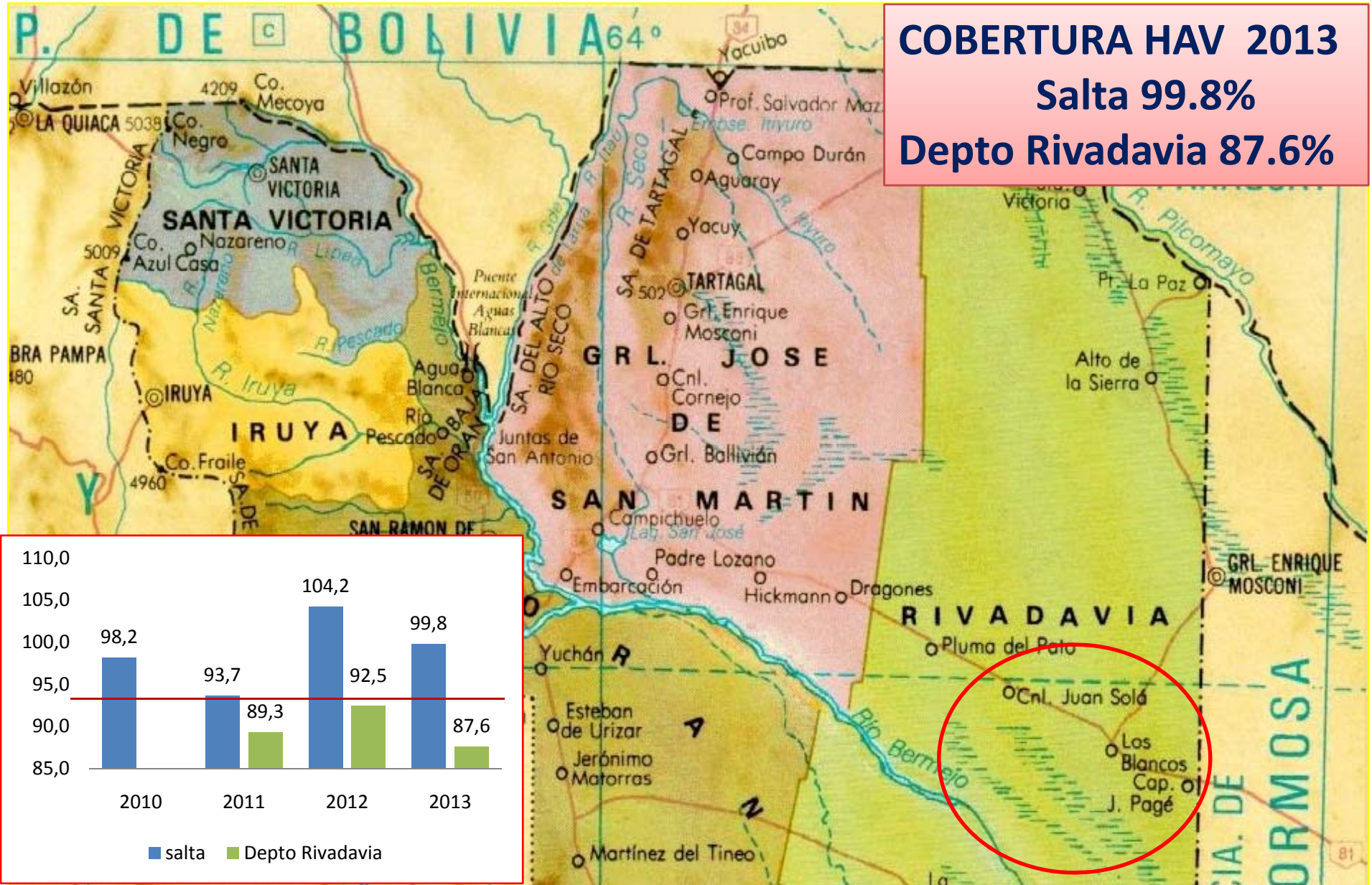
Fuente: Area coberturas, DiCEI, Ministerio de Salud de la Nación. 2016 datos preliminares.

Localización de casos de Brote Depto San Martin, Pcia Salta



Localización de casos de Brote Depto Rivadavia, Pcia Salta

COBERTURA HAV 2013
Salta 99.8%
Depto Rivadavia 87.6%



Brote
Rafaela, Departamento de
Castellanos,
Pcia. de Santa Fe
Dic 2014 - Enero 2015



Recomendaciones (OPS- DiNaCEI)

- Vacunación de bloqueo con 1 dosis de vacuna anti-HA, independientemente del estado de vacunación previo en la población entre 1 y 18 años de edad, en forma intensiva y con una duración no mayor a una semana y lo más precoz posible teniendo en cuenta la FIS del último caso y el inicio del ciclo lectivo.
- Recuperar los certificados de vacunación de los casos confirmados y en el caso que estos no sean los originales contrastarlos con los datos del “formulario 1” y planillas de registro de vacunas aplicadas.
- Fortalecer capacitación en cadena de temperatura controlada y registro primario.
- Continuar implementando el registro nominal informatizado (NoMiVAC).
- Se dan pautas de análisis de coberturas de vacunación con enfoque de riesgo, estrategias de micro planificación.

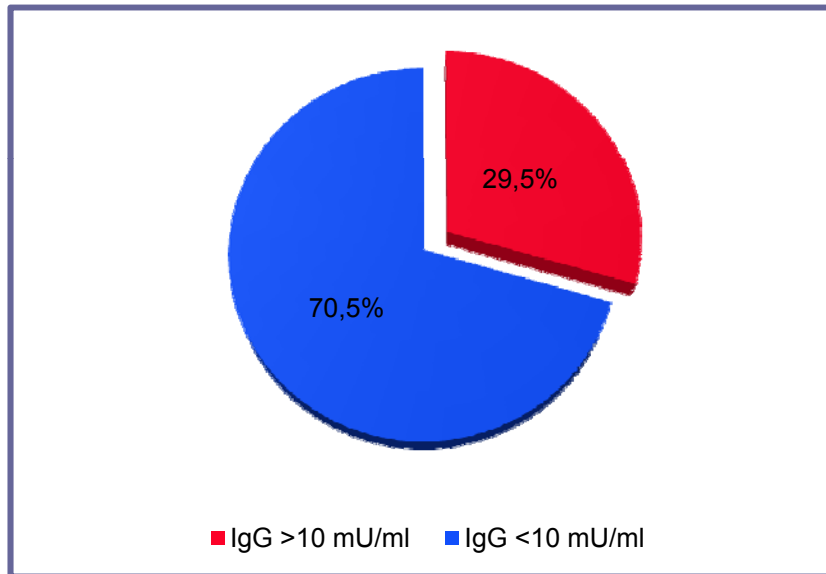
Evaluación de la efectividad de la vacunación hepatitis A en Argentina

Disminuir el número total de casos de hepatitis A y el número de casos graves en particular (sistema de vigilancia)

Disminuir la circulación y transmisión del virus (estudios serológicos)

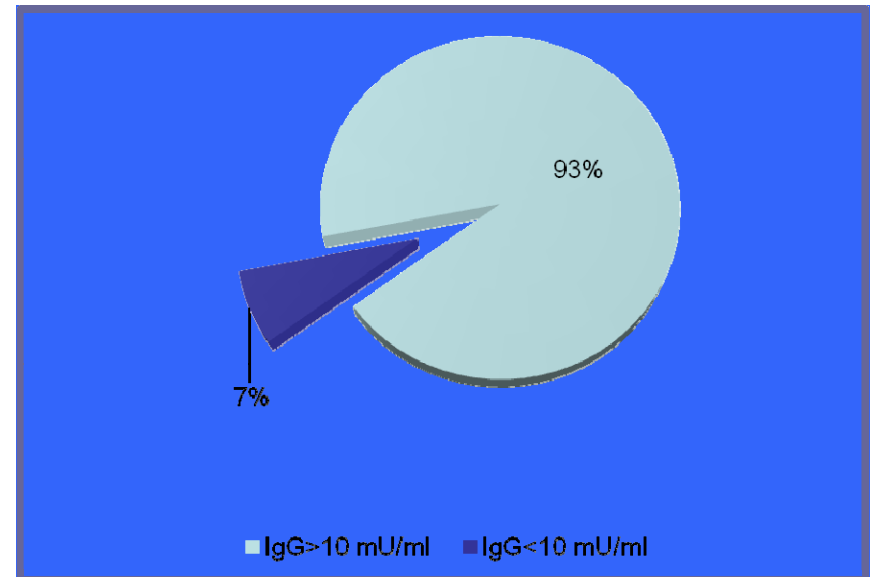
Estudios serológicos: circulación viral y persistencia de anticuerpos.

Proporción de niños con IgG HAV prevacunación al año de edad.



Casi el 30% de los casos presentaban títulos de anticuerpos mayores a 10mU/ml.

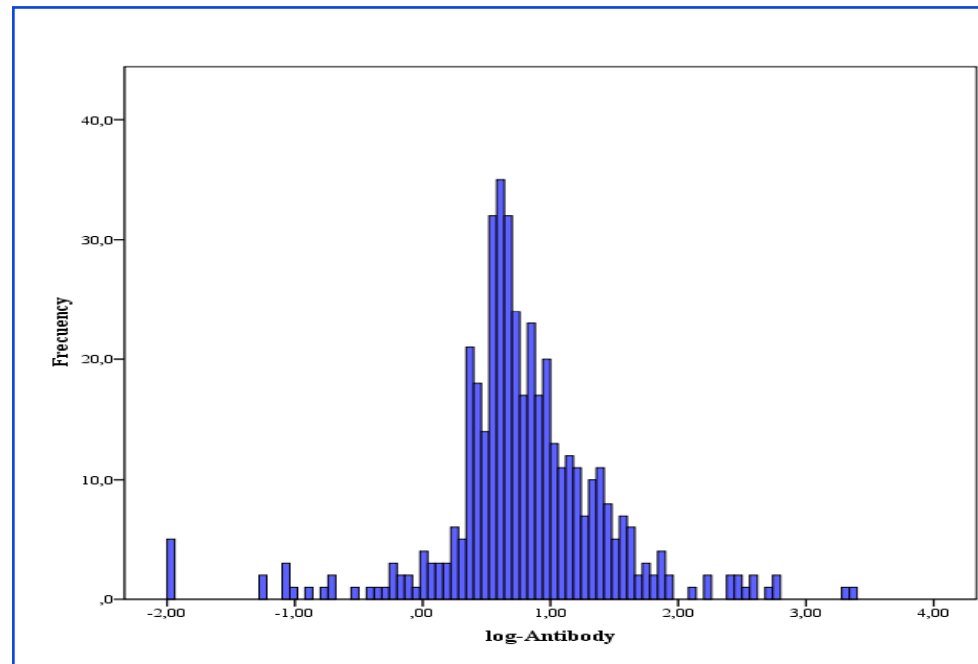
Proporción de niños con IgG HAV 5 años post vacunación



El 93% (IC95: 91,7-94,6) presentó títulos de anticuerpos mayores a 10mU/ml, que se consideran protectores

- 1- Vizzotti C, Gentile,A, Gonzalez J, Ramonet M, et al S Francisco, ICAAC, septiembre 2012. .
- 2- WHO "Updated position on hepatitis A vaccination" at <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/publications/en/index.html>

Distribución logarítmica de los títulos de anticuerpos pre vacunación hepatitis A en niños de un año de edad.



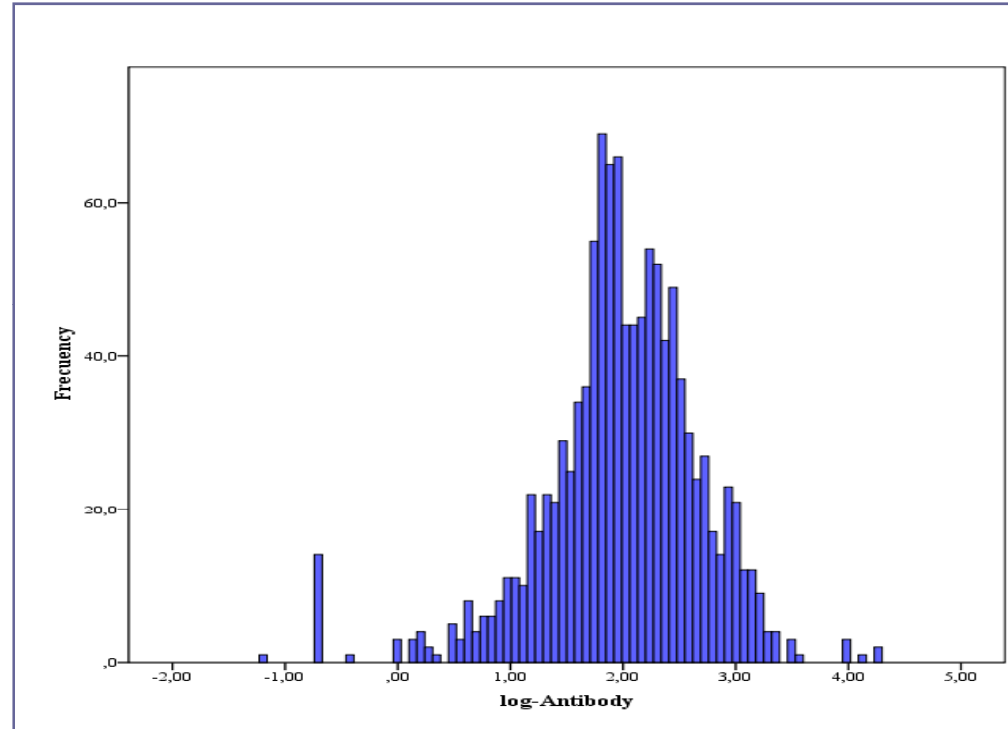
La media de concentración geométrica de anticuerpos antiHAV (GMC):

6.17 mUI/ml (CI 95%: 5.33-7.15 mUI/ml).

Todas las muestras positivas fueron IgM negativas.

Ninguna de las variables estudiadas personales o relacionadas al nivel socioeconómico fueron asociadas a seroprotección en el análisis multivariado.

Argentina: Distribución logarítmica de los títulos de anticuerpos cinco años post vacunación.



Anti-HAV IgG GMC: 97.96 mUI/ml (CI 95%: 89.21-107.57 mUI/ml).

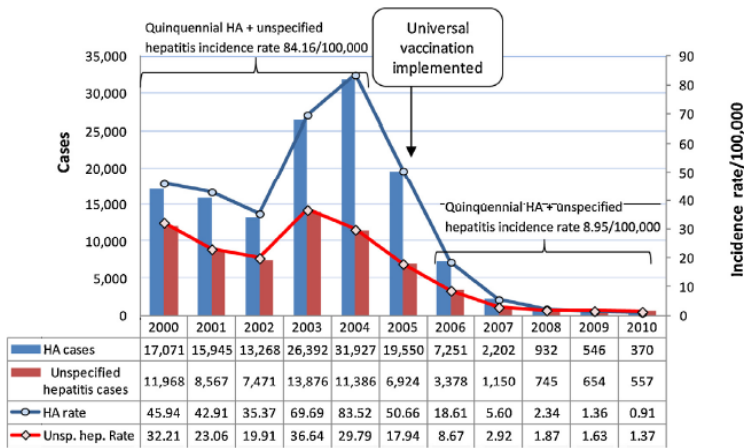
La asistencia a jardín maternal fue la única variable independiente asociada con títulos protectores en el análisis multivariado : OR 0.9 (IC95: 0.89-0.98).

Impact of the Single-dose Immunization Strategy Against Hepatitis A in Argentina

Carla Vizzotti, MD,* Jorge González,† Angela Gentile, MD,‡ Analía Rearte, MD,* Margarita Ramonet, MD,‡
 María Cristina Cañero-Velasco, MD,‡ María Eugenia Pérez Carrega, MD,* Analía Urueña, MD*
 and Máximo Diosque, MD*

Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society Advance Access published July 11, 2014

Original Article



Single-Dose Universal Hepatitis A Immunization in Argentina: Low Viral Circulation and High Persistence of Protective Antibodies Up to 4 Years

Prevalencia de Anticuerpos protectores contra HAV en 93% de los niños

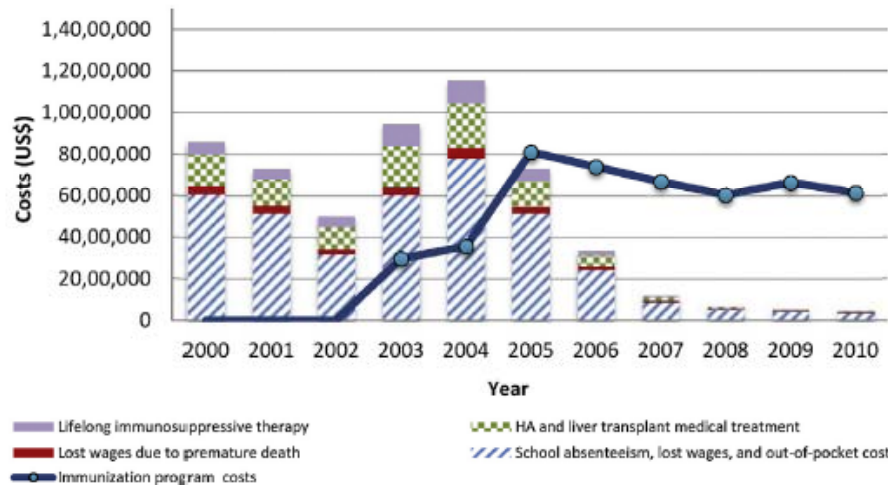


Fig. 2. Trends in HA-associated medical, non-medical, and immunization costs, 2000–2010.

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Economic analysis of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina

C. Vizzotti^a, T. Pippo^a, A. Urueña^{a,*}, J. Altuna^a, G. Palópoli^a, M.L. Hernández^a,
 M.F. Artola^a, H. Fernández^a, P. Orellano^a, M.C. Cañero-Velasco^b, M. Ciocca^c,
 M. Ramonet^d, M. Diosque^a

^aMinisterio de Salud de la Nación, Av. 9 de Julio 1925, C1073ABA Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
^bHospital de Niños de San Justo, Granado 4175, San Justo 1754, Provincia de Buenos Aires, Argentina
^cHospital Alemán, Pueyrredón 1640, 1414 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
^dHospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas", Pte. Illia s/n y Marconi, El Palomar 1684, Provincia de Buenos Aires, Argentina

SINGLE-DOSE UNIVERSAL HEPATITIS A IMMUNIZATION IN ARGENTINA: HIGH PREVALENCE OF PROTECTIVE ANTIBODIES UP TO 8 YEARS FOLLOWING VACCINATION

A Urueña¹, J González², A Rearte¹, M Pérez Carrega¹, R Calli³, A Uboldi⁴, M Ramonet⁵, M Cañero-Velasco⁶, A Gentile⁷, C Vizzotti¹

- ♦ Métodos: se incluyeron niños que habían recibido una dosis de VHA, por lo menos **6 años** antes, de 5 Centros de Argentina entre el 2013 y 2014. Se realizó IgG anti – HAV en todas las muestras. Se consideró protector un título ≥ 10 mIU/ml
- ♦ Resultados: se incluyeron 1088 niños, 48% sexo masculino, 95,6% vivían en zonas urbanas, 83,9% con agua potable y 52,5% con sistema cloacal.

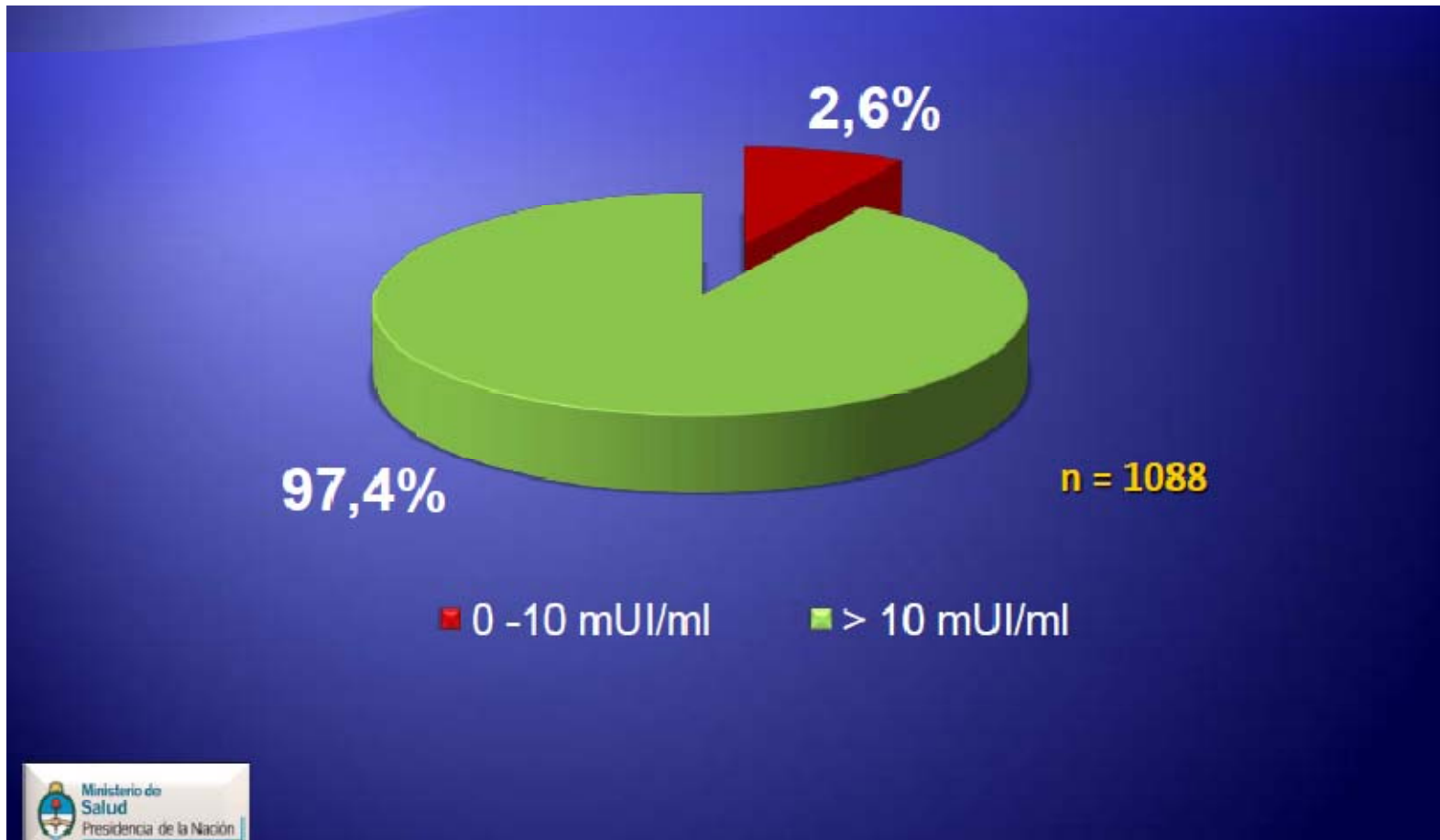
Edad media: 8,72 años (r: 6,3 – 9,2 años post vacuna)

Del total **el 97,4% tenían anticuerpos protectores anti- HAV**

La concentración media geométrica del título de anticuerpos fue de **170.5 mIU/ml** (95% IC: 163,2 – 178,2 mIU/ml)

WSPID, Río de Janeiro, Brasil, 2015

Prevalencia de IgG anti HAV oco años post vacunación



Vizzotti et al.PIDJ



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

13 JULY 2012, 87th YEAR / 13 JUILLET 2012, 87^e ANNÉE

No. 28-29, 2012, 87, 261–276

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

WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012

**OMS recomienda en
2012 estrategia
Argentina**

**COLOMBIA – PARAGUAY – CHILE-
BRASIL**

**han incorporado esta estrategia
en sus esquemas de vacunación
nacionales**

In 2005, public health authorities in Argentina began a universal immunization programme in 12-month-old children based on a single dose schedule of inactivated HAV vaccine. In 2007, with vaccination coverage of 95%, the incidence of symptomatic viral hepatitis A had dropped by >80% in all age groups.⁴⁴ Six years after implementation of this country-wide single-dose programme, no hepatitis A cases have been detected among vaccinated individuals, whereas among the unvaccinated a number of cases have occurred, confirming continued circulation of hepatitis A virus in the Argentinian population.^{44, 45}

**Una estrategia nacional que cambió una
recomendación global**

Single-Dose Hepatitis A Immunization: 7.5-Year Observational Pilot Study in Nicaraguan Children to Assess Protective Effectiveness and Humoral Immune Memory Response

Orlando Mayorga ✉; Silja Bühler; Veronika K. Jaeger; Seraina Bally; Christoph Hatz; Gert Frösner; Ulrike Protzer; Pierre Van Damme; Matthias Egger; Christian Herzog

J Infect Dis (2016) 214 (10): 1498-1506.

Background. Universal 2-dose hepatitis A virus (HAV) vaccination of toddlers effectively controls hepatitis A. High vaccine costs, however, impede implementation in endemic countries. To test single-dose vaccination as a possible alternative, we initiated an observational, longitudinal study in Nicaragua, to assess protective effectiveness and—through challenge vaccination—humoral immune memory response. **Methods.** After a 2003 serosurvey, 130 originally seronegative children received one dose of virosomal HAV vaccine in 2005, followed by yearly serological and clinical assessments until 2012. After 7.5 years, a vaccine booster was administered. Concurrent antibody screening of patients presenting with hepatitis symptoms documented persistent HAV circulation in the communities studied.

Results. Between serosurvey and vaccination, 25 children contracted hepatitis A subclinically (>8000 mIU/mL anti-HAV). In the remaining 105 children, immunization resulted in anti-HAV levels of 17–572 mIU/mL. Based on the $\geq 15\%$ annual infection risk, an estimated 60% of children were exposed to HAV encounters during follow-up. No child presented with hepatitis symptoms. Serological breakthrough infection (7106 mIU/mL) was documented in 1 child, representing an estimated protective effectiveness of 98.3% (95% confidence interval, 87.9–99.8). Boosting elicited an average 29.7-fold increase of anti-HAV levels.

Conclusions. In children living in hyperendemic settings, a single dose of virosomal HAV vaccine is sufficient to activate immune memory and may provide long-term protection.

Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations.

Ott JJ¹, Wiersma ST.

+ Author information

Abstract

OBJECTIVES: Our objective was to identify evidence on the protection achieved by single-dose use of inactivated hepatitis A vaccines in order to evaluate the potential of a flexible booster administration in the form of a second dose.

METHODS: A search was conducted for evidence on single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccine and its potential impacts on long-term seropositivity rates. The main pharmaceutical vaccine manufacturer federations and the corresponding authors of manuscripts were approached for additional epidemiologic data. Correspondence was also sent to the Argentinean Ministry of Health.

RESULTS: We identified 15 data sources reporting on protection achieved by a single dose of inactivated hepatitis A vaccine. The consistent finding was that the immune and memory response to the booster dose, or post-booster geometric mean titer, was independent of the time since initial vaccination. The impact of the booster on seroprotection was the same across sexes and age-groups. The longest time interval between initial and booster dose was 10.67 years, indicating that booster doses can be highly immunogenic for up to 10.67 years after primary vaccination.

CONCLUSIONS: Protective anti-hepatitis A virus antibody levels after a single dose of inactivated hepatitis A vaccine can persist for almost 11 years and increase or reappear after booster vaccination. Further research on the vaccine doses needed to achieve long-term protection against hepatitis A infection is required.

WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2016 global summary

[Return to the schedule selection centre form](#)

Immunization schedule for 1 vaccine (HepA)
For no specific country and for 1 region (AMR).
10 rows

Country	Antigens	Description	Schedules	Entire country	Comments
Americas					
Argentina	HepA	Hepatitis A vaccine	12 months;	Yes	
Brazil	HepA	Hepatitis A vaccine	15 months;	Yes	for risk groups
Canada	HepA	Hepatitis A vaccine			high risk groups
Chile	HepA	Hepatitis A vaccine	18 months;	No	
Colombia	HepA	Hepatitis A vaccine	1 year,	Yes	
Mexico	HepA	Hepatitis A vaccine	1 year,	Yes	nurseries and childcare centers
Panama	HepA	Hepatitis A vaccine	12, 18 months;	Yes	
Paraguay	HepA	Hepatitis A vaccine	15 months;	Yes	
United States of America (the)	HepA	Hepatitis A vaccine	12 months; >18 months;	Yes	
Uruguay	HepA	Hepatitis A vaccine	15, 21 months;	Yes	

Conclusiones

- Hepatitis A representaba un problema de salud significativo en Argentina
- La hepatitis A fue introducida al Programa Nacional de Inmunizaciones de Argentina en 2005, disminuyendo la incidencia de hepatitis A y la morbimortalidad relacionada con esta enfermedad.
- Los estudios de costo efectividad avalaron la entrada a Calendario.
- Los estudios serológicos y los datos de vigilancia epidemiológica muestran la efectividad del programa de vacunación con dosis única cinco años post vacunación.
- Todos los brotes post entrada al Calendario se dieron en población no vacunada.



Muchas Gracias !!!