

# Comparación de dos esquemas diferentes de vacunación contra hepatitis A y B en niños y adolescentes mexicanos

Dra. Ma. Sarai González-Huezo,\* Dr. Francisco Sánchez-Avila,\* Dr. Marcelino García Mayol,\*  
Dra. Graciela Castro Narro,\* Dra. Sara Sixtos,\* Dr. Mauricio Lisker-Melman,\* Dr. David Kershenobich\*

\*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F. México.  
Correspondencia: Dra. Sarai González Huezo. Departamento de Gastroenterología, Centro Médico ISSEMyM. Paseo Tollocan 284, Metepec, Edo. de México, Tel.: 01 (722) 275-6300 ext. 2109. Correo electrónico: saraigh69@yahoo.com

Recibido para publicación: 21 de enero de 2003.

Aceptado para publicación: 16 de agosto de 2003.

**RESUMEN Antecedentes:** la utilización de antígenos múltiples en la generación de vacunas combinadas ofrece como posibles ventajas disminución de costos, mejorar el apego y ampliar la cobertura. La hepatitis A es un padecimiento endémico en nuestro país. A pesar que la hepatitis B cuenta con baja prevalencia en México, ésta cuenta con el riesgo de evolucionar a cronicidad, cirrosis y/o hepatocarcinoma, lo que trae en consecuencia altos costos médicos para una enfermedad prevenible.

**Objetivo:** conocer la inmunogenicidad y reactogenicidad de una vacuna combinada contra hepatitis A y B comparada con la aplicación simultánea de las vacunas monovalentes convencionales. **Material y métodos:** el presente es un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado donde se incluyeron 73 niños y adolescentes sanos entre cinco y 18 años, con marcadores virales negativos. Fueron asignados a uno de dos grupos: grupo 1, vacuna combinada (n = 49) Twinrix® (VHA 720 UE / VHB 20 µg) y grupo 2, vacuna separada (n = 24) Engerix B® 20 µg/Havrix® 720 UE. Ambos grupos recibieron esquema de dos dosis a los meses 0 y 6. Se evaluó inmunogenicidad a través de la determinación de Títulos Geométricos Medios anti-VHA y anti-VHB los meses 1, 2, 6 y 7. La reactogenicidad se evaluó con diarios de registro de eventos adversos locales y sistémicos después de cada administración de la vacuna.

**Resultados:** los grupos de estudio fueron similares en cuanto a edad y género. Inmunogenicidad contra VHA: 100% de los sujetos de ambos grupos seroconvirtieron; sin embargo, los títulos de anticuerpos fueron tres veces más elevados en el grupo de la vacuna combinada al final del estudio (9,696 mUI/mL vs. 3,940 mUI/mL [p = 0.003]). Inmunogenicidad contra VHB: todos los sujetos en ambos grupos alcanzaron niveles de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) con títulos séricos similares al final del estudio (grupo 1: 5,603 mUI/mL vs. grupo 2: 5,201

**SUMMARY Background:** Development of multiple antigens in combined vaccines offers the advantages of reducing costs, increasing compliance and provides dual protection. Hepatitis A is an endemic disease in Mexico and hepatitis B, notwithstanding low prevalence, confers risk of progression to cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and high medical costs in consequence. **Objective:** Determine immunogenicity and reactogenicity of a combined vaccine when compared with use of conventional vaccines simultaneously. **Methods:** The present study was a prospective, open, and randomized trial; 73 healthy children and adolescents were included, all with negative serologic markers. They were assigned to one of the following groups: Group 1, combined vaccine (n = 49) Twinrix® (HAV 720 UE/HBV 20 µg), and group 2, separate vaccines (n = 24) Engerix B® 20 µg/Havrix® 720 UE. Both groups were given two-dose series at months 0 and 6. Geometric titles of antibody production (GMT) anti-HAV and anti-HBV were determined in months 1, 2, 6 and 7. Adverse reactions were registered during the study. **Results:** No difference was observed between the two groups in age or gender. Immunogenicity anti-HAV: 100% of vaccines in both groups reached seroprotective levels (≥ 33 mUI/mL). Antibody titles in group 1 were three times higher than those in group 2 (9,696 mIU/mL vs. 3,940 mIU/mL [p = 0.003]) at the end of the study. Immunogenicity anti-HBV: All subjects in both groups reached seroprotective levels (≥ 10 mIU/mL) with similar antibody titles at the end of the study (group 1: 5,603 mIU/mL vs. group 2: 5,201 mIU/mL [p = 0.55 NS]). Reactogenicity: No serious adverse reactions were observed; main were local, and frequency and characteristics were similar in both groups. **Conclusions:** Seroprotective levels and reac-

*mUI/mL [p = 0.55 NS]). Reactogenicidad: no se presentaron eventos adversos serios. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia y el tipo de eventos adversos entre los grupos. Conclusiones: la seroprotección y la tolerancia con la aplicación de la vacuna combinada contra hepatitis A y B son similares a las obtenidas con la administración de las vacunas monovalentes de manera separada. La disminución en el número de aplicaciones ofrece mayor comodidad y puede tener implicaciones en el apego.*

**Palabras clave:** hepatitis A, hepatitis B, vacuna combinada, inmunogenicidad.

*togenicity obtained from use of a combined vaccine against hepatitis A/B are acceptable when compared with use of conventional vaccines administered separately.*

**Key words:** Hepatitis A, hepatitis B, combined vaccine, immunogenicity.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis A es un problema de salud pública a nivel mundial. En México constituye una enfermedad endémica y se considera que alrededor de 90% de los adultos mexicanos cuentan con anticuerpos contra el VHA (Anti-VHA).<sup>1</sup> La seroprevalencia anti-VHB estimada en nuestro país es de 1.4%.<sup>1</sup> Dado las implicaciones por la enfermedad crónica por virus B a largo plazo, las políticas de vacunación de la mayor parte de los países del mundo occidental incluyen vacunación contra hepatitis B, misma que se incluyó al esquema nacional de vacunación desde 1998.

Los esquemas actuales de inmunización incluyen aproximadamente 20 aplicaciones de vacunas a lo largo de la vida de un individuo, sin mencionar casos especiales, como viajeros a áreas endémicas para ciertas enfermedades o estados de inmunosupresión que requieren protección contra agentes infecciosos específicos. Actualmente existen alrededor de 200 vacunas en fase experimental, lo que representa que en el futuro próximo dispondremos de un mayor número de vacunas. La utilización de antígenos múltiples en una sola aplicación, al extender la cobertura a varios agentes infecciosos prevenibles, puede disminuir costos y mejorar el apego, por lo que el uso de vacunas combinadas parece ofrecer ventajas sobre los esquemas convencionales. El presente trabajo presenta los resultados de la comparación de aplicar una vacuna combinada contra hepatitis A y B en esquema de dos dosis contra la aplicación simultánea de las vacunas convencionales y es el primer estudio que explora la inmunorreactividad de ésta vacuna combinada en nuestro país.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado, aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en México, D.F.

De julio a septiembre de 1997 se evaluaron 315 individuos sanos entre cinco y 18 años de edad, provenientes de diferentes estratos económicos de la Ciudad de México.

### Evaluación inicial

Previo obtención del consentimiento informado por escrito firmado por los padres o tutores, a los candidatos se les realizó una historia clínica dirigida y exploración física. Se efectuó extracción de muestra sanguínea de 5 mL para pruebas de escrutinio sexológico de inmunidad previa natural contra hepatitis A (Anti-VHA IgM e IgG total, ELISA, Abbot Lab.), niveles de aminotransferasas y serología contra hepatitis B (AgsHB, Anti-AgsHB, y Antic-HB, ELISA, Abbot Lab.). Lo anterior se realizó en los primeros 54 individuos. Dada la alta prevalencia anti-VHA se decidió realizar marcadores de hepatitis B solamente en las muestras de los voluntarios que resultaran negativos para anticuerpos anti-VHA. Todas las mujeres participantes con vida sexual activa tenían que utilizar un método anticonceptivo eficaz.

### Exclusión

Se excluyeron a los individuos con positividad para Anti-VHA y/o Ags-HB, Anti-AgsHB, a todos los que

contaran con aminotransferasas elevadas  $\geq$  dos veces el valor normal, portadores de enfermedades sistémicas crónicas o agudas, bajo medicación crónica, con consumo crónico de alcohol, hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho y astenia al momento de la evaluación clínica y aquellos con historia de vacunación previa contra hepatitis A o B.

### Asignación a grupos

Un total de 73 individuos fueron incluidos y asignados de manera aleatoria en proporción 2:1 a uno de dos grupos. Grupo 1, vacuna combinada (49 pacientes) y grupo 2, vacunas convencionales aplicadas simultáneamente en brazos separados (24 pacientes).

### Vacunas

Las vacunas utilizadas fueron: vacuna combinada (Twinrix® GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica) contra hepatitis A (cepa HM 175-RIT 4,380, dosis de 720 UE de virus A inactivado) y hepatitis B (AgsHB recombinante, dosis de 20  $\mu$ g) en esquema de dos dosis de 0.5 mL a los meses 0 y 6. Para el grupo de las vacunas separadas se utilizaron las vacunas contra hepatitis A y B disponibles comercialmente (Havris® GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica; cepa HM 175-RIT 4,380, dosis de 720 UE de virus inactivado en 0.5 mL y Engerix B® GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica, con 20  $\mu$ g de AgsHB recombinante en 1.0 mL) a las mismas dosis y con el mismo esquema que la vacuna combinada. Debido a que el esquema de vacunación recomendado para VHB incluye la aplicación de tres dosis, se contempló otorgar una dosis adicional a los individuos que no presentaran respuesta adecuada.

### Diseño

A mes 0, de acuerdo con la asignación aleatoria, en el grupo 1 se aplicó la primera dosis de la vacuna combinada intramuscular en región deltoidea derecha, y en el grupo 2 se aplicaron vacuna contra hepatitis A en región deltoidea derecha y contra hepatitis B en región deltoidea izquierda.

Los pacientes fueron vigilados estrechamente durante 15 minutos después de la aplicación y se registraron la temperatura axilar y síntomas locales o sistémicos a las seis horas. La aplicación de la segunda dosis de vacuna se realizó a los seis meses ( $\pm$  14 días) de la primera

de acuerdo con el grupo asignado previamente y tal como se describió para la primera dosis. Se realizaron visitas de seguimiento a los meses 1, 2, 6 y 7 ( $\pm$  14 días) del estudio.

### Análisis de laboratorio

Se obtuvieron muestras sanguíneas de 5 mL en la visita de escrutinio y a los meses 1, 2, 6 y 7 ( $\pm$  14 días). Las muestras fueron centrifugadas, separadas y congeladas a  $-20$  grados hasta su procesamiento. Las pruebas serológicas de escrutinio fueron analizadas en el Laboratorio de Hepatitis Virales del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. La determinación de Títulos Geométricos Medios (TGM) Anti-VHA (Enzymun, Boehringer Mannheim, Germany) y Anti-AgsHB (anti-AgsHB; AUSAB-Abbott) fueron realizados en el laboratorio de GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica.

### Evaluación final

La respuesta a la vacuna se evaluó a los meses 1, 2, 6 y 7 del estudio a través de la determinación de Títulos Geométricos Medios de anti-VHA y de anticuerpos contra AgsHB. Para hepatitis A se consideró como seropositividad la presencia de  $\geq$  33 mUI/mL y de  $\geq$  1 mUI/mL para anti-HBs, que corresponden a los puntos de corte pre-definidos en los ensayos empleados. Se consideró "seroprotección" contra hepatitis B la presencia de títulos Anti-AgsHB  $\geq$  10 mUI/mL al mes siete del estudio. Debido a que no se ha establecido un nivel de títulos protectores para hepatitis A, los datos se analizaron como seropositividad y nivel de los TGM de los mismos.

### Reactogenicidad

Después de cada aplicación, a cada sujeto se le entregó un diario de registro de síntomas locales y sistémicos. Todos los padres o tutores fueron capacitados en el llenado correcto de los diarios. Los síntomas locales incluidos fueron: inflamación, dolor y tumefacción en el sitio de

la inyección. Los síntomas sistémicos incluyeron: cefalea, náusea, vómito, fiebre, fatiga y malestar. Estos síntomas se registraron durante los tres días post-dosis. Los otros eventos adversos no incluidos en la tarjeta diario que se presentaran se registraron en los 30 días posteriores a la aplicación de la vacuna en un apartado especial de "otros".

La intensidad de los síntomas fue registrada de acuerdo a las siguientes categorías: Grado 1: fácilmente tolerado; grado 2: incomodidad que interfiere con las actividades cotidianas; grado 3: impide las actividades normales. La intensidad de la inflamación y tumefacción fue clasificada como ausente (grado 0), media (grado 1), moderada (grado 2) o severa (grado 3). El grado 3 fue considerado ante la presencia de un enrojecimiento o tumefacción mayor de 30 mm de diámetro que persiste más de 24 horas. La evaluación de la temperatura se efectuó como: incremento medio de 37.5 a 38 grados, moderado > 38 y < 39 y severo > 39 grados.

## RESULTADOS

De los 315 individuos evaluados (167 hombres y 148 mujeres), 242 (76.8%) fueron positivos para Anti-VHA y 73 (23.2%) resultaron negativos. De las 127 muestras analizadas para marcadores anti-VHB, tres (2.3%) resultaron Anti-AgsHB positivo.

Un total de 73 voluntarios fueron incluidos. Cuarenta y tres fueron hombres y 30 mujeres. Cuarenta y seis individuos tenían entre cinco y 11 años y 27 entre 12 y 18 años. Al grupo 1 (vacuna combinada) fueron asignados 49 sujetos y 24 al grupo 2 (vacuna separada). Ocho voluntarios del grupo 1 no completaron el estudio (dos al mes uno; tres al mes seis y tres al mes siete) por motivos no relacionados con el esquema de vacunación (cambios de residencia, motivos personales). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a género (H/M = 22/27 vs. 8/16;  $p = \text{NS}$ ) o edad (promedio: 10 años vs 10.5 años;  $p = \text{NS}$ ).

### Inmunogenicidad contra hepatitis A

Los valores de los Títulos Geométricos Medios de los anticuerpos Anti-VHA con sus intervalos y de acuerdo al mes del estudio se muestran en el cuadro 1.

En 100% de los sujetos en ambos grupos se obtuvo seroconversión al final del estudio. Los títulos obtenidos al mes después de la primera dosis fueron similares con ambas vacunas; sin embargo, al segundo mes, los niveles de anticuerpos alcanzados con la administración de la vacuna combinada fueron superiores a los de los sujetos que recibieron vacunas separadas [271 mUI/mL (rango: 101-85,719) vs 133 mUI/mL (rango: 44-32,130)  $p = 0.0039$ ]. Posterior a la administración de la segunda dosis, los niveles de anticuerpos se elevaron logarítmicamente en ambos grupos, siendo más al-

tos en el grupo de vacuna combinada [9,696 mUI/mL (rango: 1,257-71,877) vs. 3,940 mUI/mL (rango 783-36,531);  $p=0.003$ ].

### Inmunogenicidad contra hepatitis B

Un mes después de la aplicación de la primera dosis se lograron títulos de seroprotección en 37 de 47 (78.7%) sujetos del grupo de vacuna combinada y en 18 de 24 (75%) del grupo de la vacuna separada. Al segundo mes, un mayor número de sujetos que recibieron la vacuna separada logró niveles de seroprotección [22/24 (91.6%) vs. 44/47 (83.6%);  $p = \text{NS}$ ]; sin embargo, la seroprotección alcanzada al final del estudio fue de 100% en los individuos analizados en ambos grupos. En cuanto a los títulos alcanzados, si bien fueron superiores en el grupo de la vacuna combinada al mes 1, esta diferencia se perdió desde el segundo mes posterior a la primera dosis, resultando similares al final del estudio. De manera similar a lo sucedido con los TGM anti-VHA se observó una elevación logarítmica de los niveles de anticuerpos tras la aplicación de la segunda dosis (Cuadro 2).

### Reactogenicidad

Los efectos secundarios atribuibles a la vacuna combinada fueron similares en cuanto a frecuencia e intensi-

**CUADRO 1**  
PROMEDIO E INTERVALOS DE LOS TÍTULOS GEOMÉTRICOS MEDIOS (TGM) ANTI-VHA POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE VACUNA COMBINADA (ANTI-VHA/ ANTI-VHB) EN COMPARACIÓN CON LOS OBTENIDOS CON VACUNAS SEPARADAS (ANTI-VHA Y ANTI-VHB) APLICADAS SIMULTÁNEAMENTE

Mes post 1ª vacuna	Vacuna combinada	Vacuna separada	Valor de p
1	651 mUI/mL (60-66,180)	413 mUI/mL (67-34,881)	0.1
2	271 mUI/mL (101-85,719)	133 mUI/mL (44-32,130)	0.0039
6*	141 mUI/mL (43-72,615)	81 mUI/mL (39-27,753)	0.012
7	9,696 mUI/mL (1,257-71,877)	3,940 mUI/mL (783-36,531)	0.003

\*Aplicación de la segunda dosis

**CUADRO 2**

PROMEDIO E INTERVALOS DE LOS TÍTULOS GEOMÉTRICOS MEDIOS (TGM) ANTI-AGSHB POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE VACUNA COMBINADA (ANTI-VHA/ ANTI-VHB) EN COMPARACIÓN CON LOS OBTENIDOS CON VACUNAS SEPARADAS (ANTI-VHA Y ANTI-VHB) APLICADAS SIMULTÁNEAMENTE

Mes post 1ª vacuna	Vacuna combinada	Vacuna separada	Valor de p
1	15 mUI/mL (1-21,640)	5.5 mUI/mL (1-226)	0.028
2	14.5 mUI/mL (1-13,487)	7.5 mUI/mL (1-64)	0.21
6*	41 mUI/mL (2-5,613)	17.5 mUI/mL (2-350)	0.21
7	5,603 mUI/mL (28-79,657)	5,201 mUI/mL (105-264,812)	0.55

\*Aplicación de la segunda dosis

**CUADRO 3**

FRECUENCIA EN NÚMERO TOTAL Y PORCENTAJE DE EFECTOS SECUNDARIOS PRESENTADOS POSTERIOR A LA APLICACIÓN DE VACUNA COMBINADA (ANTI-VHA/ ANTI-VHB) EN COMPARACIÓN CON LOS REPORTADOS CON VACUNAS SEPARADAS (ANTI-VHA Y ANTI-VHB) APLICADAS SIMULTÁNEAMENTE

	Vacuna combinada N 47 No episodios (%)	Vacuna separada N 24 no episodios (%)	p
Dolor local	38 (38.7)	13 (27)	0.56
Fatiga	15 (15.3)	6 (12.5)	0.40
Cefalea	13 (13.2)	6 (12.5)	0.34
Malestar general	10 (10.2)	4 (8.3)	0.38
Náuseas	8 (8.1)	2 (4.1)	0.52
Enrojecimiento local	5 (5.1)	6 (12.5)	0.70
Inflamación local	2 (2)	2 (4.1)	0.49
Vómito	1 (1)	2 (4.1)	0.63

dad que los informados tras la aplicación de las vacunas en brazos separados. Se observó predominio de las molestias locales, siendo la más frecuente el dolor (*Cuadro 3*). En cuanto a los efectos secundarios sistémicos, los más frecuentes fueron fatiga y malestar general. No se presentó ningún evento adverso grave.

**DISCUSIÓN**

En 1994<sup>2</sup> se publicó el primer estudio clínico e inmunológico referente al uso de la vacuna combinada contra hepatitis A/B, y desde entonces y hasta la fecha se han realizado otros estudios clínicos controlados con la misma finalidad, provenientes principalmente de países de Europa y Asia,<sup>3-11</sup> que incluyeron niños, adolescentes y/o adultos, comparando esquemas de dos o tres aplicaciones, o diferentes dosis en cada aplicación.

En el presente estudio observamos que la seroconversión contra el virus de la hepatitis A obtenida tras la administración de la vacuna combinada se alcanza en más de 95% de los individuos después de la primera dosis y 100% posterior a la segunda dosis, datos similares a los obtenidos con la aplicación de la vacuna simultánea y coincidente con la literatura internacional.<sup>3-11</sup> En cuanto al VHB, después de la primera dosis, se logró una seroprotección en las tres cuartas partes de los vacunados, siendo discretamente superior el porcentaje obtenido con la vacuna combinada, aunque a partir del segundo mes esta relación se invirtió a favor de la vacuna separada. Posterior a la segunda aplicación, las tasas de seroprotección reportadas en la literatura internacional fluctúan entre 84% a 100% para la vacuna combinada; nosotros obtuvimos 100% de seroprotección para VHB posterior a la segunda dosis, similar a lo reportado por otros autores.<sup>2,4,5,8</sup>

La mayoría de los estudios publicados coinciden en que los TGM Anti-VHA obtenidos posterior a la vacuna combinada, son significativamente mayores que los obtenidos mediante la aplicación de la vacuna separada, llegando a alcanzar dos a tres veces los valores de esta última. En este estudio los valores de TGM anti-VHA posteriores a la administración de la vacuna combinada también fueron tres veces mayores que los obtenidos con la aplicación en brazos separados<sup>10,11</sup> (vacuna combinada 9,696 mUI/mL vs. vacuna separada 3,940 mUI/mL). A diferencia de esto, los TGM Anti-AgSHB al final del esquema de vacunación no presentaron diferencias significativas entre los sujetos de ambos grupos (vacuna combinada 5,603 mUI/mL vs. vacuna separada 5,201 mUI/mL).

Las variaciones de TGM presentadas al combinar inmunógenos, son punto de controversia, existe duda de si la aplicación de antígenos diferentes podría generar fenómenos de *interferencia inmunológica*, como lo sugieren algunos autores.<sup>12</sup> En nuestro estudio, el que se hayan obtenido niveles superiores de TGM anti-VHA mediante la aplicación de la vacuna combinada sugiere que

por el contrario, podría hablarse de “*adyuvancia inmunológica*”, fenómeno observado con anterioridad al combinar ciertos inmunógenos, ejemplos conocidos incluyen mejoría en la respuesta inmune al polisacárido de Hib al combinarlo con la vacuna Pertussis, mejoría en la respuesta a la vacuna de fiebre amarilla al combinarla con la vacuna de *Salmonella typhi* y por último, los resultados obtenidos en este ensayo con el uso de la vacuna combinada, que favoreció la respuesta inmune anti-VHA.<sup>13</sup>

Otras hipótesis para explicar los niveles de TGM anti-VHA obtenidos en nuestro ensayo, podrían ser que el antígeno de la hepatitis A puede ser un inmunostimulante más potente que el antígeno de la hepatitis B, lo cual es consistente con la historia natural de ambas enfermedades, ya que el sistema inmune puede eliminar totalmente el antígeno contra hepatitis A y generar inmunidad a una nueva infección, mientras que en la hepatitis por virus B, el sistema inmune no elimina el virus en 100% de los casos.<sup>12</sup>

Hasta el momento, debido a lo novedoso de estas vacunas, no existen estudios que documenten la persistencia de niveles protectores a largo plazo, sin embargo, a través del modelaje matemático, se ha estimado que la duración de la protección podría ser de siete a 10 años aproximadamente.<sup>5</sup>

Queda por definirse si los niveles más elevados de TGM obtenidos tras la aplicación de estas nuevas vacunas redundarán en mayor tiempo de protección.

La vacuna combinada no indujo mayor reactogenicidad que la aplicación de vacunas monovalentes en brazos separados, sin encontrarse en este estudio diferencias significativas en cuanto a frecuencia e intensidad de efectos adversos entre los grupos, siendo éstos, predominantemente locales y en menor frecuencia sistémicos. Cabe mencionarse que no se presentaron manifestaciones clínicas que hicieran sospechar algún síndrome neurológico o autoinmune<sup>14</sup> tal como se ha reportado de forma inconsistente en algunos informes de la literatura.

## CONCLUSIÓN

Con base en nuestros resultados podemos concluir que la tolerancia y la inmunogenicidad obtenida con la aplicación de vacuna combinada contra hepatitis A y B son similares a las obtenidas con la administración de las vacunas anti-VHA y anti-VHB de manera separada. La

administración de vacuna combinada contra hepatitis A y B podría ofrecer un esquema más cómodo y una posible mejoría en el apego al esquema de vacunación al disminuir el número de inyecciones requeridas para la obtención de inmunidad.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue realizado gracias a un patrocinio parcial de SmithKline Beecham Biologicals. Agradecemos al Dr. Jorge Tanaka y la Dra. Yolanda Cervantes su apoyo para la realización de este estudio.

## REFERENCIAS

1. Tanno H, Fay O. Viral hepatitis in Latin America. *Viral Hepatitis Rev* 1999; 5: 45-61.
2. Ambrosch F, Wiedermann G, Andre FE, et al. Clinical and immunological investigation of a new combined hepatitis A and hepatitis B vaccine. *J Med Virol* 1994; 44(4): 452-6.
3. Kallinowski B, Bock HL, Clemens R, Theilmann L. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A/B candidate vaccine: first results. *Liver* 1996; 16: 271-3.
4. Leroux-Roels G, Moreau W, Desombere I, Safary A. Safety and immunogenicity of a combined hepatitis A and hepatitis B vaccine in young healthy adults. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(10): 1027-31.
5. Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 1996; 14(15): 1407-11.
6. Reutter J, Bart PA, Francioli P, et al. Production of antibody to hepatitis A virus and hepatitis B surface antigen measured after combined hepatitis A/hepatitis B vaccination in 242 adult volunteers. *J Viral Hepat* 1998; 5(3): 205-11.
7. Thompson SC, Norris M. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A-hepatitis B vaccine in adolescents. *Int J Infect Dis* 1998; 2(4): 193-6.
8. Díaz-Mitoma F, Law B, Parsons J. A combined vaccine against hepatitis A and B in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(2): 109-14.
9. Thoelen S, Van Damme P, Leentvaer-Kuyper A, et al. The first combined vaccine against hepatitis A and B: an overview. *Vaccine* 1999; 17(13-14): 1657-62.
10. Lee SD, Chan CY, Yu MI, et al. A two dose combined hepatitis A and B vaccine in Chinese youngsters. *J Med Virol* 1999; 59(1): 1-4.
11. Czeschinski PA, Binding N, Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000; 18(11-12): 1074-80.
12. Frey S, Dagan R, Ashur Y, et al. Interference of antibody production to hepatitis B surface antigen in a combination hepatitis A/hepatitis B vaccine. *J Infect Dis* 1999; 180(6): 2018-22.
13. Wiedermann U, Kundi M, Vollmann U, et al. Different HBs antibody versus lymphoproliferative responses after application of a monovalent (hepatitis B) or combined (hepatitis A + hepatitis B) vaccine. *Int A Allergy Immunol* 2000; 123(4): 349-53.
14. Grasland A, Le Maitre F, Pouchot J, et al. Adult-onset Still's disease after hepatitis A and B vaccination? *Rev Med Intern* 1998; 19(2): 134-6.