



ORIGINAL

Eficacia y seguridad de la vacunación para la hepatitis A y la hepatitis B en pacientes con hepatopatía crónica

Tomás de Artaza Varasa*, Juan José Sánchez Ruano, Almudena García Vela, Rafael Gómez Rodríguez, Marta Romero Gutiérrez, Gema de la Cruz Pérez, Ana Zaida Gómez Moreno y José María Carrobles Jiménez

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

Recibido el 19 de diciembre de 2008; aceptado el 5 de marzo de 2009
Disponible en Internet el 3 de julio de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad hepática crónica;
Hepatitis A;
Hepatitis B;
Vacuna

Resumen

La vacunación para la hepatitis A y para la hepatitis B en pacientes con enfermedad hepática crónica (EHC) debe formar parte de su tratamiento habitual.

Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad de la vacunación para los virus de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB) en un grupo de pacientes con EHC y averiguar la existencia de parámetros predictivos de respuesta.

Pacientes y métodos: Estudio prospectivo y unicéntrico con 194 pacientes (123 varones y 71 mujeres; edad media de $48,9 \pm 10,7$ años) diagnosticados de EHC: 107 con hepatitis crónica (HC) y 87 con cirrosis hepática (CH), todos en estadio A de la escala Child-Pugh. La etiología más frecuente fue la infección por el virus de la hepatitis C seguida de la enólica. Recibieron la vacuna para el VHA (1.440 unidades en 2 dosis) los pacientes negativos para los anticuerpos contra el VHA y la vacuna para el VHB (20 µg en 3 dosis) los pacientes con marcadores negativos para el VHB. Los que no respondieron adecuadamente a esta última vacuna recibieron una cuarta dosis doble de ésta. Treinta pacientes recibieron la vacuna combinada para ambos tipos de hepatitis (3 dosis).

Resultados: Recibieron la vacuna para el VHA 60 pacientes (31%) y la de la hepatitis B, 150 (77%). Respondió el 91,6% para el VHA y el 57% para el VHB. Tras la cuarta dosis, la respuesta aumentó al 74%. La eficacia fue similar para el VHA en los pacientes con HC y en los pacientes con CH. La vacuna para el VHB fue menos eficaz en los pacientes con CH que en los pacientes con HC, y con tasas de respuesta significativamente menores en los pacientes con CH y algún episodio previo de descompensación. La vacuna combinada (30 pacientes) resultó altamente inmunogénica. No se registraron efectos secundarios con ninguna de las 3 vacunas.

Conclusiones: La vacuna para el VHA es altamente eficaz en pacientes con EHC. Con la vacuna para el VHB se consiguen menores tasas de seroconversión, sobre todo en pacientes con CH y descompensaciones previas de su hepatopatía. La vacunación combinada puede

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tartaza@sescam.jccm.es (T. de Artaza Varasa).

KEYWORDS

Chronic liver disease;
Hepatitis A;
Hepatitis B;
Vaccination

resultar una opción interesante en pacientes con EHC. Los 3 tipos de vacuna presentan un amplio perfil de seguridad.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Efficacy and safety of vaccination against hepatitis A and B in patients with chronic liver disease

Abstract

Vaccination to protect against hepatitis A and B should be part of the routine management of patients with chronic liver disease (CLD).

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of hepatitis A virus (HAV) and hepatitis B virus (HBV) vaccination in a group of patients with CLD and to assess the presence of factors predictive of response.

Patients and methods: We performed a prospective, single-center study in 194 patients (123 men, 71 women; mean age, 48.9 ± 10.7 years) with CLD: 107 with chronic hepatitis (CH) and 87 with hepatic cirrhosis (HC), all Child-Pugh class A. The most frequent causes of CLD were HCV infection and alcohol. Patients negative for anti-HAV IgG received the HAV vaccination (1440 ELISA units in two doses) and those with negative HBV serology received the HBV vaccination (three 20 μ g doses). Patients with inadequate response to the latter vaccine received an additional double dose. Thirty patients received a combination vaccine (three doses).

Results: Sixty patients (31%) received the HAV vaccine and 150 (77%) patients received the HBV vaccine. Seroconversion was achieved by 91.6% of patients for HAV and by 57% of the patients for HBV. After the additional dose, the response increased to 74%. Efficacy was similar between CH and HC. HBV vaccination was less effective in HC than in CH and the seroconversion rate was significantly lower in patients with HC and previous decompensation. The combination vaccine (30 patients) was highly immunogenic. No adverse effects were registered.

Conclusions: HAV vaccination has high efficacy in patients with CLD. Patients with HC respond weakly to HBV vaccination compared with those with CH and especially if there is prior decompensation. The combination vaccine seems particularly effective in patients with CLD. The three vaccines are safe.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los pacientes con una enfermedad hepática crónica (EHC) resulta fundamental evitar los factores que puedan provocar un deterioro de la función hepática o la aparición de complicaciones. La infección por los virus de la hepatitis A (VHA) y de la hepatitis B (VHB) podría conducir a ambas situaciones. En este sentido, desde hace ya varios años se dispone de estudios no sólo retrospectivos^{1,2}, sino también prospectivos³, que confirman una mayor incidencia de insuficiencia hepática y muerte en pacientes con EHC que presentan una hepatitis aguda por VHA.

En cuanto a las repercusiones de la infección por VHB en estos pacientes, hay un menor número de trabajos al respecto, pero también se observa una peor evolución de los enfermos con EHC, tanto en el contexto de la infección aguda⁴ como en los pacientes coinfectados por VHB y virus de la hepatitis C (VHC)⁵.

De acuerdo con lo anterior, hay un consenso general, reflejado en las recomendaciones elaboradas por diferentes organizaciones, en cuanto a que la vacunación para las infecciones por VHA y VHB debe formar parte del tratamiento habitual de los pacientes con EHC⁶⁻⁸.

Por otro lado, es bien conocido que la eficacia de ambas vacunas en este grupo de enfermos es menor que la alcanzada en la población sana, especialmente en los pacientes con una enfermedad hepática avanzada^{9,10}.

Los objetivos de este trabajo han sido, por una parte, valorar la eficacia y seguridad de las vacunas para la hepatitis A y la hepatitis B en un grupo de pacientes con EHC y, por otra, averiguar la existencia de parámetros predictivos de respuesta.

Material y métodos

Se trata de un estudio prospectivo y unicéntrico, realizado sobre un total de 194 pacientes diagnosticados de EHC en los que se llevó a cabo un cribado para la detección de marcadores para el VHA y el VHB. Se incluyeron 2 grupos de pacientes según el tipo de EHC: hepatitis crónica (HC) o cirrosis hepática (CH) (según criterios clínicos, analíticos y ecográficos o histológicos).

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: edad inferior a 18 años, consumo de más de 40 g diarios de alcohol, signos de enfermedad crónica avanzada (diferente a la EHC), enfermedad tumoral, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, vacunación previa para VHA y

VHB, positividad para los anticuerpos contra el VHA (anti-VHA) (inmunoglobulina G), infección actual o previa por VHB (antígeno de superficie del VHB [HBsAg], anticuerpos contra el antígeno *core* del VHB y anticuerpos contra el HBsAg [anti-HBs] positivos), existencia de descompensación de la hepatopatía en el momento de la vacunación y posibilidad de embarazo o lactancia. La vacuna para la hepatitis A (Havrix; Glaxo Smith Kline) se administró por vía intramuscular —deltoides— en 2 dosis: una inicial y otra a los 6 meses. Cada dosis contenía 1.440 unidades de la técnica de radioinmunoanálisis ELISA. La aparición de anti-VHA un mes después de la última dosis se consideró como respuesta positiva.

La vacuna para la hepatitis B (Engerix B; Glaxo Smith Kline) se administró —también por vía intramuscular— en 3 dosis: 20 µg al inicio, al mes y a los 6 meses. Al mes de haberse administrado la última dosis se determinó la concentración de anti-HBs; se consideraron como respondedores a la vacuna los valores superiores a 10 U/ml. En caso de respuesta negativa, se administró una dosis doble única (40 µg).

Treinta pacientes recibieron la vacuna combinada para el VHA y el VHB (Twinrix; Glaxo Smith Kline). El resto de los enfermos candidatos a recibir este tipo de vacuna prefirió administrarse las vacunas por separado al no estar financiada la combinada por el sistema sanitario de esta comunidad. La vía de administración en este caso fue la misma que en las vacunas previas y las dosis fueron 3 (720 unidades ELISA de antígeno del VHA y 20 µg de antígeno del VHB en cada una de ellas): al inicio, al mes y a los 6 meses. La respuesta se valoró de forma similar a la descrita para cada una de las vacunas por separado.

Se realizó un control analítico previo a la vacunación y otro posterior a ella. Ambos incluían determinación de aminotransferasas, bilirrubina, estudio de coagulación y albúmina. Asimismo, se instruyó a los pacientes para comunicar cualquier efecto secundario en relación con las diferentes dosis de vacunación.

Con los resultados obtenidos se realizó un análisis estadístico por medio de la utilización de la siguiente metodología: la descripción de los datos se realizó con medias y desviaciones estándares o porcentajes, según el tipo de variable. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95% de los porcentajes mediante el empleo de los límites exactos de la distribución binomial. Para la comparación de porcentajes entre grupos se utilizó el test de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, según procediese. Todas las comparaciones fueron bilaterales y con un nivel de significación del 5%.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 194 pacientes (123 varones y 71 mujeres) con EHC. La edad media fue de $48,9 \pm 10,7$ años (rango de 25 a 70 años). Del total de pacientes, 107 tenían HC y 87 tenían CH. De este último grupo, 43 de ellos (49%) tenían antecedentes de algún episodio de descompensación. No obstante, todos los pacientes con CH se encontraban en estadio A de la escala Child-Pugh en el momento de la vacunación.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

	HC (n = 107)	CH (n = 87)	p
Edad, años	44,7 ± 9,8	54,15 ± 9,5	< 0,001
Sexo			
Varones	70 (65,4%)	53 (34,6%)	0,551
Mujeres	37 (34,6%)	34 (39,1%)	0,551
Etiología			
VHC	107 (100%)	33 (37,9%)	
Alcohol		32 (36,7%)	
CBP		10 (11,4%)	
VHB		5 (5,7%)	
Desconocida		4 (4,5%)	
Autoinmune		3 (3,4%)	
GOT, U/l	49,4 ± 29,8	63,9 ± 54,4	0,04
GPT, U/l	76 ± 51,3	60,5 ± 62	0,07
Bilirrubina, mg/dl	0,7 ± 0,3	1,0 ± 0,7	< 0,05
Albúmina, g/dl	4,4 ± 0,3	4,2 ± 0,4	< 0,05
Protrombina, %	97,7 ± 5,1	87 ± 12,3	< 0,05

CBP: cirrosis biliar primaria; CH: cirrosis hepática; GOT: aminotransferasa glutamicoxalacética; GPT: aminotransferasa glutámico pirúvica; HC: hepatitis crónica; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

En la **tabla 1** se exponen las principales características de los pacientes incluidos en cada grupo; se puede comprobar que los pacientes con CH tenían una edad significativamente superior al grupo con HC (54 y 44 años, respectivamente). La etiología en todas las HC fue la infección por VHC, y en el grupo de la CH las 2 causas más frecuentes fueron el alcohol y la infección por VHC (33 y 32 casos, respectivamente). En cuanto a los parámetros analíticos, se registraron diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la bilirrubina, la albúmina y el tiempo de protrombina. No obstante, al observar los valores de cada uno de estos parámetros, se entiende que estas diferencias carecen de relevancia clínica.

Sesenta pacientes (31%) eran negativos para el anti-VHA y 150 (77%) tenían los marcadores para el VHB también negativos; todos ellos fueron los candidatos para recibir la vacunación correspondiente. Tras su administración, se documentó la seroconversión para el VHA en 55 pacientes (91,6%; IC del 95%: 81,6 a 97,2) y para el VHB en 86 pacientes (57%; IC del 95%: 49,0 a 65,4). En 64 pacientes se utilizó una cuarta dosis (doble) de vacuna para la hepatitis B; 25 pacientes alcanzaron la seroconversión, con lo que la tasa total de respuesta para el VHB aumentó hasta el 74% (IC del 95%: 66,2 al 80,8). Los resultados correspondientes a la eficacia de ambas vacunas para cada uno de los 2 grupos de pacientes con EHC (incluidos los de la eficacia de una cuarta dosis) se muestran en la **tabla 2**. Como puede observarse, la vacuna para el VHB resultó menos eficaz en los pacientes diagnosticados de CH (47%) respecto a los que tenían HC (63,4%), con diferencias que estuvieron muy cerca de la significación estadística ($p = 0,05$). Tampoco hubo diferencias respecto a la vacunación para el VHA entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 2 Eficacia de ambas vacunas

	VHA	p	VHB	p	VHB*	p
HC	39/44 (88,6%) (IC del 95%: 75,4 a 96,2)	0,15	59/93 (63,4%) (IC del 95%: 52,8 a 73,2)	0,05	72/93 (77,4%) (IC del 95%: 67,6 a 85,5)	0,22
CH	16/16 (100%) (IC del 95%: 79,4 a 100)		27/57 (47,3%) (IC del 95%: 34,0 a 61,0)		39/57 (68,4%) (IC del 95%: 54,8 a 80,1)	

CH: cirrosis hepática; HC: hepatitis crónica; IC: intervalo de confianza; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B.
*Vacunación para el VHB tras administrar una 4.^a dosis (doble).

Tabla 3 Eficacia de las vacunas en cirrosis hepática con y sin complicaciones previas

	VHA	p	VHB	p
CH sin complicaciones previas	9/9 (100%) (IC del 95%: 66,4 a 100)		24/29 (82%) (IC del 95%: 64,2 a 94,2)	
CH con complicaciones previas	7/7 (100%) (IC del 95%: 59,0 a 100)	–	15/28 (53%) (IC del 95%: 33,9 a 72,5)	= 0,01

CH: cirrosis hepática; IC: intervalo de confianza; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B.

Tabla 4 Parámetros analíticos basales y tras la vacunación

	Basal	Posvacunación	p
GOT, U/l	52,6 ± 36,9	55,3 ± 40,2	0,01
GPT, U/l	68,1 ± 51,2	70,5 ± 52	0,3
GGT, U/l	63,3 ± 55,2	61,8 ± 48,9	0,4
Bilirrubina, mg/dl	0,8 ± 0,4	0,8 ± 0,5	0,1
Albúmina, g/dl	4,4 ± 0,3	4,3 ± 0,4	0,004
Protrombina, %	94,7 ± 8,9	94 ± 10	0,06

GGT: gammaglutamil transpeptidasa; GOT: aminotransferasa glutámico-pirúvica; GPT: aminotransferasa glutámico-pirúvica.

De los 73 pacientes cirróticos vacunados, 29 de ellos (39%) habían tenido algún episodio previo de descompensación en relación con la hepatopatía: descompensación asciticoedematosa en 21 casos, hemorragia digestiva secundaria a varices esofagogástricas en 6 casos y encefalopatía hepática en 2 casos. Los resultados expuestos en la tabla 3 muestran cómo aquellos pacientes con CH y algún tipo de descompensación previa de su enfermedad hepática presentaron tasas de respuesta a la vacunación para el VHB significativamente menores que los pacientes con una CH compensada.

Se administró la vacuna combinada para ambos tipos de hepatitis a 30 pacientes y se alcanzó la seroconversión en 28 de ellos (93,3%; IC del 95%: 77,9 a 99,2) para el VHA y en 26 (86,7%; IC del 95%: 69,3 a 96,2) para el VHB.

El examen de los controles analíticos efectuados antes y después de la vacunación se expone en la tabla 4. No hubo diferencias significativas respecto a sus resultados, excepto en los correspondientes a la albúmina. Sin embargo, se comprobó que los valores de este parámetro en ambos grupos se encontraban dentro de los límites normales, por lo

que los autores de este artículo creen que este dato carece de significado desde el punto de vista clínico.

Del mismo modo, se constató la ausencia de efectos secundarios en todos los pacientes que recibieron las vacunas.

Discusión

Hay 3 estrategias en la vacunación para la hepatitis A: universal (vacunación a todas las personas sin averiguar previamente su estado inmunológico frente al VHA), semiselectiva (se administra la primera dosis de vacuna, se determina la existencia de anti-VHA y posteriormente se completa la vacunación sólo en los sujetos que sean negativos para los anti-VHA) y selectiva (vacunación sólo a los individuos susceptibles). En este estudio se empleó la estrategia selectiva, de modo que no fue necesario administrar la vacuna al 69% de los pacientes (positivos para el anti-VHA). En esta línea, son varios los estudios que confirman una favorable relación coste-beneficio para la vacunación selectiva en poblaciones con una elevada prevalencia de inmunidad para el VHA, tal como ocurre en España¹¹ y, sobre todo, en el grupo de pacientes con una EHC, donde esta prevalencia puede ser mayor del 50%¹²⁻¹⁴ (particularmente en aquéllos en los que el origen de la hepatopatía es la infección por VHC¹⁵).

Del mismo modo, la prevalencia de una serología positiva para el VHB en pacientes con EHC es superior a la de la población sana, por lo que se recomienda la determinación de los marcadores de esta infección antes de proceder con la vacunación en este grupo de pacientes^{15,16}. Así, en este estudio, el 23% de los pacientes eran inmunes frente al VHB.

La importancia de la vacunación para la hepatitis A y la hepatitis B en los pacientes con EHC parece claramente demostrada en la actualidad⁶⁻⁸. No obstante, su eficacia es

menor respecto a la alcanzada en sujetos sanos, si bien los resultados varían ampliamente en la literatura médica, como se describe a continuación. Respecto a la hepatitis A, la mayoría de los estudios coinciden en que las tasas de seroconversión alcanzadas tras las 2 dosis de vacuna en los pacientes con EHC compensada (independientemente de la etiología) son similares a las correspondientes para adultos sanos^{8,17,18}. Sin embargo, en los pacientes en los que la EHC se encuentra descompensada en el momento de la vacunación, las cifras de seroconversión sí son significativamente inferiores (50 al 66%) a las registradas en aquéllos con una HC o una CH compensada, lo que implica que los pacientes con una EHC se deben vacunar en las fases iniciales de la enfermedad^{19,20}. En nuestro estudio, se comprobó que el 91,6% de los pacientes con EHC respondió a la vacunación para el VHA sin que se registrasen diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes (los pacientes con HC y los pacientes con CH). Además, en los enfermos con algún tipo de descompensación previa de su hepatopatía, las tasas de respuesta a la vacunación fueron las mismas que para el grupo de CH sin descompensaciones previas; si bien resulta evidente que el pequeño número de pacientes vacunados para el VHA y con CH limita el valor de estos resultados.

Las tasas de seroconversión alcanzadas con la vacunación para el VHB en pacientes con EHC varían ampliamente y dependen sobre todo del grado de disfunción hepática. Así, en pacientes con HC por VHC estas tasas oscilan entre el 69 y el 88,5%²¹⁻²⁴. Incluso si se emplean dosis mayores (40 µg) y con una pauta acelerada (0, 1 y 2 meses), los resultados son similares (80%)²⁵. Es decir que estos porcentajes representan sólo una ligera disminución respecto a los conseguidos en la población sana. En los pacientes cirróticos, en cambio, los porcentajes de respuesta conseguidos son claramente inferiores, oscilan entre el 42 y el 54%^{24,25} y aún resultan más bajos cuando la CH es de origen enólico²⁶. Pero las cifras más bajas se registran en los pacientes con una enfermedad hepática descompensada o en los receptores de trasplante hepático que reciben tratamiento inmunosupresor^{27,28}. En este estudio, la respuesta en pacientes con HC (todos con infección por VHC) fue algo menor que la descrita previamente (63,4%), si bien tras administrar la cuarta dosis la tasa de seroconversión llegó al 77,4%. Una posible explicación es que el 88% de estos pacientes tenía un genotipo 1, circunstancia que en varios trabajos se ha asociado a una peor respuesta a la vacunación^{29,30}. En cualquier caso, estos resultados fueron significativamente superiores a los alcanzados en los pacientes con CH: 47,3% con las 3 dosis estándar y 68,4% tras la cuarta dosis. No obstante, estos resultados se sitúan en la media de los publicados por otros autores, teniendo en cuenta, además, que más de la tercera parte de estos pacientes tenía una CH enólica.

Un aspecto que los autores de este artículo creen que tiene un particular interés en este trabajo es el hecho de que los pacientes con antecedentes de descompensación de su hepatopatía (en el momento de la vacunación todos se encontraban en estadio A de la escala Child-Pugh) respondieron significativamente peor a la vacuna para el VHB que aquellos que carecían de historia de complicaciones. De este modo, parece recomendable en este subgrupo de pacientes la administración de dosis dobles de esta vacuna desde un principio. Este tipo de pauta ya se ha propuesto, bien de

forma general para los pacientes con EHC³¹, bien de un modo más restrictivo, sólo para los pacientes con EHC avanzada y candidatos o receptores de trasplante hepático⁹.

La mayoría de los estudios realizados sobre la eficacia de la vacuna para el VHB en la EHC se han llevado a cabo en pacientes con CH de origen enólico o por VHC, al igual que en este caso (88% de los enfermos con alguna de estas etiologías). No obstante, un trabajo reciente efectuado en pacientes con hepatopatía de origen autoinmune también demuestra una menor eficacia de la vacunación para la hepatitis B en ellos³².

En 30 pacientes se administró la vacuna combinada para ambos tipos de hepatitis y se obtuvo la seroconversión para el VHA en 28 casos y para el VHB en 26 casos. Hasta la fecha son escasos los estudios realizados con vacunas bivalentes (no se conoce ninguno efectuado en pacientes con EHC), aunque parece que su seguridad e inmunogenicidad son similares a las que se consiguen con las vacunas monovalentes^{33,34}. Esta experiencia avala que se trate de una vacuna altamente inmunogénica y bien tolerada en pacientes con EHC, con la ventaja adicional de precisar un menor número de inyecciones. Por esto, podría ser una alternativa para mejorar las respuestas alcanzadas con las vacunas monovalentes en la CH, si bien son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para confirmarlo.

Finalmente, la ausencia de efectos secundarios registrados en esta serie confirma el amplio perfil de seguridad que poseen ambos tipos de vacuna en los pacientes con EHC^{5,35}.

En resumen, la vacuna para la hepatitis A es muy eficaz en pacientes con EHC, incluidos aquéllos con CH. Además, estos resultados confirman que la estrategia de vacunación selectiva es la más apropiada en ellos. En cambio, las tasas de seroconversión alcanzadas con la vacuna para el VHB, especialmente en pacientes con CH, confirman una menor eficacia respecto a las conseguidas en la población sana. Esta respuesta es significativamente peor en los pacientes con una historia de descompensación de su hepatopatía, por lo que en este subgrupo de enfermos parece especialmente recomendable la administración de dosis mayores de la vacuna desde un principio. Según estos resultados, la vacuna bivalente puede resultar una opción interesante en pacientes con EHC. Tanto las vacunas monovalentes como la bivalente presentan un amplio perfil de seguridad.

Bibliografía

1. Almasio PL, Amoroso P. HAV infection in chronic liver disease: A rationale for vaccination. *Vaccine*. 2003;21:2238-41.
2. 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.
3. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casalli F, Concia E, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med*. 1998;338:286-90.
4. 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.
5. Reiss G, Keeffe EB. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:715-27.
6. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis,

- management and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004; 39:1147–71.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations and reports: Hepatitis A and B vaccines. *MMWR*. 2003;52:34–6.
 8. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002. June 10–12, 2002. *Hepatology* 2002;36 Suppl 1:S3–S20.
 9. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: Prevention through vaccination. *Am J Med*. 2005;118: 215–75.
 10. Davis JP. Experience with hepatitis A and B vaccines. *Am J Med*. 2005;118:75–155.
 11. Navas E, Bayas JM, Bruguera M, Vidal J, Galí N, Taberner JL, et al. Eficiencia de la detección prevacunacional de anti-VHA en los programas de vacunación antihepatitis A. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:168–71.
 12. Diago M, Luján V, García R, Cors R, Carbonell P, Tuset C, et al. Prevalencia de anti-VHA en pacientes con hepatopatía crónica. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:324–6.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Lau DT-Y, Hewlett AT. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:285–335.
 16. Jakiche R, Borrego ME, Raisch DW, Gupchup GV, 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;333:26–34.
 17. Lee SD, Chan SY, Yu MI, Wang YJ, Chang FY, Lo KJ. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *J Med Virol*. 1997;52:215–8.
 18. Tsang SW, Sung JJ. Inactivated hepatitis A vaccine in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:1445–9.
 19. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology*. 2001;34:28–31.
 20. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94: 1601–4.
 21. Wiedmann M, Liebert UG, Oesen U, Porst H, Wiese M, Schroeder S, et al. Decreased immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2000;31:230–4.
 22. Daryani NE, Nassiri-Toosi M, Rashidi A, Khodarahmi I. Immunogenicity of recombinant hepatitis B virus vaccine in patients with and without chronic hepatitis C virus infection: A case-control study. *World J Gastroenterol*. 2007;13:294–8.
 23. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Lu RH, Chang FY, Lo KJ. Hepatitis B vaccination in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol*. 1999;59:463–8.
 24. De María N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2001;8:372–6.
 25. Idilman R, De María 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.
 26. Mendenhall C, Roselle GA, Lybecker LA, Marshall LE, Grossman CJ, Myre SA, et al. Hepatitis B vaccination. Response of alcoholic with and without liver injury. *Dig Dis Sci*. 1998;33: 263–9.
 27. Domínguez M, Bárcena R, García M, López-Sanromán A, Nuño J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2000;6:440–2.
 28. Keeffe EB. Vaccination against hepatitis A and B in chronic liver disease. *Viral Hepat Rev*. 1999;5:77–88.
 29. Mattos AA, Gomes EB, Tovo CV, Alexandre CO, Remiao JO. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. 2004;41:180–4.
 30. Elefsiniotis IS, Vezali E, Kamposioras K, Pantazis KD, Tontorova R, Ketikoglou I, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine in treatment-naïve and treatment-experienced chronic hepatitis C patients: The effect of pegylated interferon plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterol*. 2006;12: 4420–4.
 31. Poland GA, Jacobson RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. *N Engl J Med*. 2004;351:2832–8.
 32. Wörns MA, Teufel A, Kanzler S, Shrestha A, Victor A, Otto G, et al. Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:138–46.
 33. Joines RW, Blatter M, Abraham B, Xie F, De Clercq N, Baine Y, et al. A prospective, randomized, comparative US trial of a combination hepatitis A and B vaccine (Twinrix) with corresponding monovalent vaccines (Havrix and Engerix-B) in adults. *Vaccine*. 2001;19:4710–9.
 34. Koff RS. Hepatitis A, hepatitis B and combination hepatitis vaccines for immunoprophylaxis: An update. *Dig Dis Sci*. 2002; 47:1183–94.
 35. Bockhold K, Riely CA, Jeffreys C. Overcoming obstacles to immunization in patients with chronic liver disease. *Am J Med*. 2005;118:405–55.