



HEPATITIS A

Dra. Angela Gentile

La infección con el virus de hepatitis A, virus ARN no capsulado perteneciente a la familia Picornavirus, fue hasta la primera década del siglo XXI, la etiología predominante de la hepatitis fulminante en niños en Argentina.

De acuerdo a las diferentes experiencias, coincidía el neto predominio de la infección con el virus A en niños menores de 10 años tanto en hepatitis aguda como en la forma fulminante, un patrón característico de las zonas de endemidad intermedia a alta como lo fue nuestro país previo a la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en junio de 2005.

Situación epidemiológica en Argentina, en Latinoamérica y países de baja incidencia de enfermedad.

- En Argentina

- Los datos del SINAVE mostraban una tasa promedio país para el año 2003 de 72/100.000 con diferencias según área.
- En el grupo de 1 a 5 años, los niños de buen nivel socioeconómico presentaron una prevalencia de anticuerpos de alrededor del 20%, mientras que a igual edad, la prevalencia en el grupo de mal medio fue del 42%.
- En Argentina, previo a la introducción de la vacuna, existían áreas de baja endemidad, como Capital Federal, donde a través de estudios sero-epidemiológicos en menores de 10 años, se registraron prevalencias puntuales del 29,4%, alternando con zonas de endemidad intermedia, como Rosario, y otras de alta endemidad, por ejemplo Tucumán, donde superó el 80% para ese grupo etario.
- En 1997 se efectuaron estudios en Córdoba y Capital Federal, la prevalencia global fue del 67% con diferencias según nivel socioeconómico.
- En la Ciudad de Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, en el año 2001 se documentaron áreas de endemidad baja de acuerdo a la condición socioeconómica y acceso a servicios.
- En el año 2003 las defunciones según edad de la República Argentina fueron de 302.064 casos. De éstos 15.130 correspondieron a menores de 15 años de edad (5%). En el mismo período la cantidad de defunciones por grupos de edad, según causas seleccionadas, fue de 189 pacientes para hepatitis virales, de los cuales 10 casos ocurrieron en menores de 15 años para ambos sexos (5.29%). De estos 10 pacientes, 7 se presentaron en el grupo de 5 a 14 años (5 niños de 5 a 9 años), 2 en el grupo de 1 a 4 años (2 años) y 1 menor de 1 año. La distribución por sexo fue 50% para cada uno. Entre las causas, 4 casos fueron debidos a hepatitis aguda A y 4 hepatitis virales no especificadas, ambas sin coma hepático.



- Las tasas mostraron una disminución global, con variantes según provincias, a partir de la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en 2005, aun cuando no se hubieran alcanzado rápidamente altas coberturas. Ya en 2006 y 2007 sobre todo, la diferencia de tasas de incidencia de enfermedad es significativa. Según datos del Programa Nacional de Inmunizaciones el número de casos reportados en el año 2005 (27.621) es significativamente inferior a 2004 (62.498).
- Según datos del Ministerio de Salud se produjeron los siguientes brotes a partir de 2005:
 - a. En el año 2005 (marzo) 44 casos en General Pinto y en diciembre 14 casos en José Feliciano
 - b. En el año 2006 (Julio) se presentaron 14 casos en una escuela de San Martín de los Andes.
 - c. En 2007 fueron denunciados 3 brotes: 1º 3 casos en Viedma (junio), 5 casos en Villa Regina en Septiembre y 3 casos más en 9 de Julio en Noviembre. Ninguno de estos pacientes había recibido la vacuna hepatitis A.
 - d. En el 2008 fueron notificados 25 casos en Tucumán en marzo, Tampoco habían recibido la vacuna.
 - e. El número de trasplantes por hepatitis A fulminante descendió bruscamente a partir de la incorporación de la vacuna en el Calendario Nacional.
 - f. No hubo casos de trasplante hepático por hepatitis A fulminante en niños argentinos desde el año 2008.

Datos del Ministerio de Salud, publicados en 2011, muestran también que luego de la introducción de la vacuna, los casos variaron del grupo de 5 a 9 años en 2007 a 15 a 44 años en 2010. Esto no pudo haber sido explicado en tan poco tiempo sino por la vacunación universal, ya que a la fecha todos los niños menores de 10 años pudieron haber recibido la vacuna gratuita como parte del Calendario Nacional.

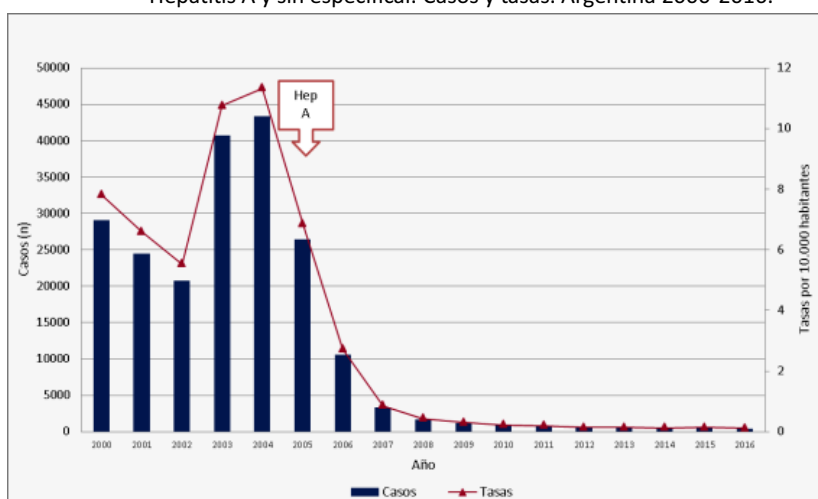
La circulación del virus de hepatitis A (genotipo I, subgenotipo IA) no ha sufrido modificaciones por la introducción de la vacuna y son éstos, los que se encuentran en estudios realizados en ríos argentinos desde 2005 a 2012. Ello representa de alguna manera también la posibilidad de adquirir la enfermedad a partir de aguas contaminadas a la población susceptible (no vacunados en Argentina o viajeros de otros países susceptibles). Los estudios ambientales pueden también contribuir a monitorear el impacto de la introducción de la vacuna en el país.



La tendencia declinante de casos confirmados de hepatitis A en 2016 y 2017 en Argentina muestra la cantidad de 3 casos confirmados para el primer semestre de 2017, según el Boletín Integrado de Vigilancia N° 366 del Ministerio de Salud, del año 2017.

Situación de hepatitis A en Argentina

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



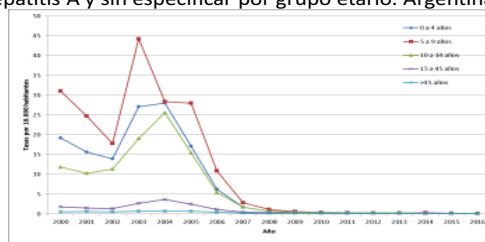
- Actualmente la incidencia de hepatitis A es de 0,11/10.000 (423 casos) en 2016.
- La ocurrencia de casos se presenta en jóvenes adultos no inmunizados (no incluidos en la estrategia de vacunación del año 2005).

Fuente: GeCo-C2 SNVS. DiCEI.

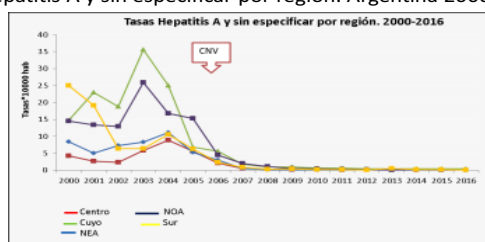


Situación de hepatitis A en Argentina

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



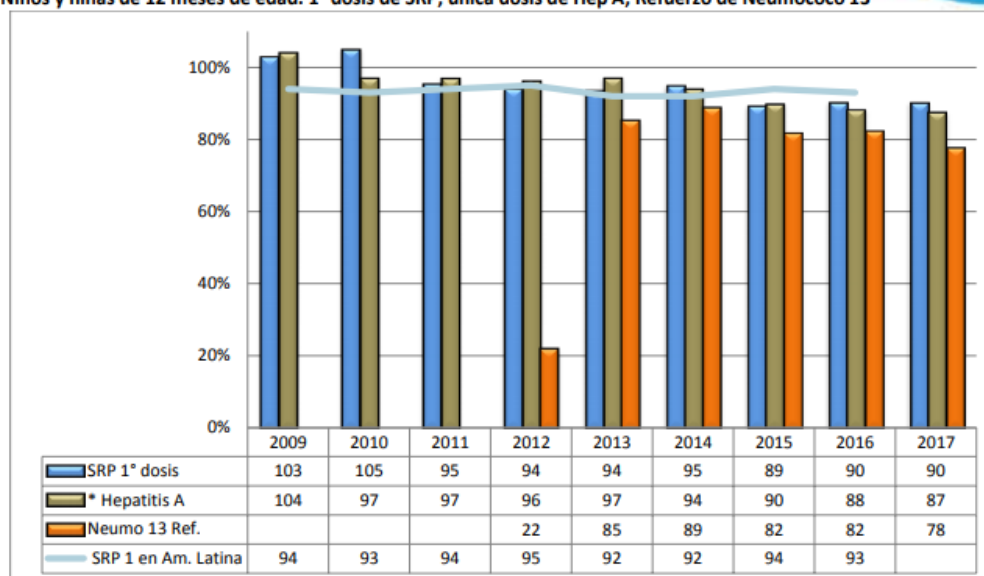
Tasas de hepatitis A y sin especificar por región. Argentina 2000-2016.



Fuente: GeCo-C2 SNVS. DiCEI.

COBERTURA DE VACUNACIÓN HEPATITIS A 2009-2017

Niños y niñas de 12 meses de edad. 1º dosis de SRP; única dosis de Hep A; Refuerzo de Neumococo 13



Fuentes de datos: DiCEI - Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles

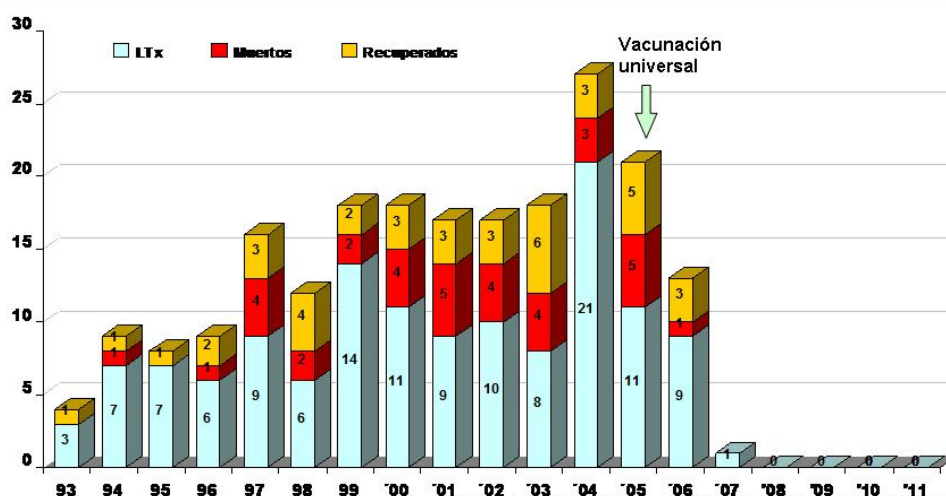


NO HUBO TRASPLANTES HEPÁTICOS DESDE EL 2008 EN PEDIATRÍA ASOCIADOS A HA.

Debemos recordar que

- La infección por el virus A fue la etiología predominante de la hepatitis fulminante en niños en nuestro país.
- De acuerdo a las diferentes experiencias, coincide el neto predominio de la infección con el virus A en niños menores de 10 años tanto en hepatitis aguda como en la forma fulminante, un patrón característico de las zonas de endemicidad intermedia a alta. Esto se modificó abruptamente luego de la introducción de la vacuna al Calendario Nacional en 2005.
- El trasplante hepático es un recurso escaso y de alto costo, aplicable solo en algunos casos.

Número de casos de falla hepática fulminante debido a hepatitis A antes y después de la vacunación universal en cuatro centros de trasplante hepático en la Argentina



G. Cervio (1), J. Trentadue (2), D. D'Agostino (3), C. Luque (4), J. Armoni (5), R. Debbag (5)
1) Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan. 2) Unidad de Cuidados Intensivos, Fundación Favaloro. 3) Unidad de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires. 4) Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral. 5) Sanofi Pasteur. Buenos Aires, Argentina.

Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, Luque, C et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. Hepatic Medicine: Evidence and research 2011; 3: 99-106.

VIº CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES A DISTANCIA
IIIº CURSO LATINOAMERICANO



- En Latinoamérica:

- En países en vías de desarrollo, donde la enfermedad es altamente endémica, las mejoras en las condiciones de vida de la población han generado un desplazamiento de la enfermedad a niños de mayor edad, adolescentes y adultos. Esto ha ocurrido particularmente en Latinoamérica las últimas dos décadas.
- Este desplazamiento lleva a mayor susceptibilidad de la enfermedad en los adultos, donde las complicaciones son mayores.
- Estudios recientes en Brasil muestran prevalencia de 46% para los grupos de 10-14 años de edad y 64% para el grupo de 15-19 años, lo que sugiere la posibilidad de adquisición de esta enfermedad en la adolescencia. Debido a la dificultad de realizar estudios de prevalencia poblacionales, fue en Brasil (Pantanal) donde se probó test utilizando saliva estandarizado para búsqueda de Ac anti hepatitis A. Los resultados mostraron prevalencia de 47,8% en niños de 0-10 años, 84% en población de 11 a 20 años y 91,9% en mayores de 21 años, lo que puede representar una alternativa para estudios epidemiológicos en comunidades específicas.
- Se observan asimismo marcadas diferencias en la seroprevalencia esta enfermedad en regiones con menores condiciones socio-sanitarias aún dentro del mismo país, como muestran estudios de Argentina, Bolivia y Brasil.
- Panamá, Uruguay y Colombia introdujeron la vacuna de hepatitis A como vacunación universal gratuita en sus calendarios nacionales.

En Latinoamérica debemos considerar que no todos los estudios se han realizado en poblaciones homogéneas. Los mayores cambios en la seroprevalencia de hepatitis A se deben a mejoras en el sistema de servicios públicos tales como provisión de agua potable y adecuada eliminación de excretas.

Latinoamérica tiene una población de más de 500 millones de habitantes, con una tasa de incidencia de notificación de enfermedad de 40-50/100.000 habitantes. La endemidad es intermedia en el Cono sur, en países donde no se ha introducido la vacuna, y alta en la zona tropical.

Hace algunos años se publicaron datos de alta endemidad en Guatemala, Salvador, Ecuador, Bolivia y República Dominicana, mientras que otros países mostraron una transición a endemidad intermedia tales como México, Costa Rica, Colombia Venezuela. Argentina, Chile y Uruguay previo a la introducción de vacuna en los dos primeros se consideraban como países de endemidad intermedia. Un trabajo de Uruguay de hace algunos años muestra que la prevalencia global de infección por HAV en los niños de 2 a 14 años y en adultos de 18 a 49 años de Montevideo muestra un patrón intermedio con diferencias directamente relacionadas a la edad y a las condiciones sanitarias de la población. Se detectó la existencia de una población de niños con baja prevalencia y riesgo aumentado de contraer la enfermedad en contacto con otro grupo que presenta



una elevada circulación del virus. En el caso de las personas adultas es mayor la prevalencia en los manipuladores de alimentos, grupo considerado de riesgo.

En Latinoamérica se calcula que la cantidad de casos estimados puede rondar de 200.000 a 250.000 casos anuales, con una proporción de casos fulminantes de 0,3-0,4% en pediatría.

En Panamá donde se introdujo la vacuna en forma universal con dos dosis en abril de 2007, muestra una reducción del 82% de todas las hepatitis (hepatitis A y sin especificar) luego de la introducción de la misma en todos los grupos etarios. En la vigilancia epidemiológica hospitalaria realizada entre 2009 y 2011, los casos de hepatitis A documentados dentro del grupo que debiera haber sido vacunado, no estaban vacunados.

Algunos países como Uruguay, ya introdujeron la vacuna contra hepatitis A en 2 dosis: 15 y 21 meses. Colombia también introdujo la vacuna en su calendario. Paraguay aplica 1 dosis.

Otros lo están evaluando, y es probable que nuestro continente sea un destinatario adecuado de la prevención de la hepatitis A por vacunas, debido a su condición epidemiológica.

Brasil ya cuenta con estudios de costo-efectividad a favor de su introducción, lo mismo que México.

Es probable que la disponibilidad de vacuna y su menor costo a través de los años, cambie el concepto de a quién debe ser dirigida la misma en el contexto de un programa nacional. Si consideramos los países de mediana endemicidad como casi toda Latinoamérica, estos sean particularmente países destinatarios de la vacunación universal, como bien resultó en la Argentina en primera instancia. Los países de alta endemicidad tienen la mayoría de las infecciones en edades tempranas donde el porcentaje de complicaciones y hepatitis fulminante es menor. Probablemente en estos países la introducción de la vacuna sea muy costosa en relación a otras intervenciones de salud. No obstante hay algunos países en los que su mejoría en el estado sanitario lleva las áreas de alta incidencia a mediana incidencia y en éstos debe considerarse la introducción de la vacuna en Calendario Nacional. Son ejemplos que ya han hecho su aporte al respecto, países como India.

- En países de baja incidencia de la enfermedad:

En los países de baja incidencia, ya tampoco se puede aceptar que parte de su población adquiera la enfermedad, cuando verdaderamente existen factores de riesgo. Holanda es un ejemplo en ello, donde los habitantes de segunda generación de inmigrantes adquieren la enfermedad cuando van de vacaciones a



tierras de sus padres en África o Turquía, por ejemplo. Este es un target que debe ser tenido en cuenta al momento de diseñar las políticas de salud, cuando se cuenta con una buena herramienta de prevención.

En Europa en general, la vacuna contra hepatitis A se indica en casi todo el continente en los grupos de riesgo (ver power point), y en 2 regiones geográficas como Cataluña (España) y Puglia (Italia) se indica en forma universal y gratuita. Grecia, a partir de 2008, es el único país que la tiene en forma universal y gratuita. Sin embargo, la crisis económica y las tasas de esta enfermedad, que afectan prioritariamente a algunas zonas en relación con otras, pusieron en duda la continuidad de esta política en ese país. Como alternativa, se sugiere: vacunar los grupos de alto riesgo, vacunación universal en áreas de mayor incidencia y en campos de refugiados, educación para el viajero, incremento de las medidas de prevención para contaminación alimentaria de pescados principalmente. Polonia la tiene en forma universal también, pero no es gratuita.

Israel, es el país con mayor duración de un programa de vacunación universal. En el programa de seguimiento de 20 años de tasas de incidencia de enfermedad (2003-2012), la introducción universal de la vacuna a los 18 y 24 meses sin catch up, mostró pocos años después, una reducción significativa de las tasas en todos los grupos etarios, clasificados en menores de 1 año, de 1 a 4 años, de 5 a 9 años, de 10 a 14 años, de 15 a 44 años y mayores de 45 años. Los no vacunados se beneficiaron de protección de rebaño, incluyendo los menores de 1 año. El seguimiento de estos datos fue publicado en 2015. (Ver tasas de incidencia anual de notificación en Israel 2003-2012 en Power point).

La experiencia de Cataluña, vacunando a los preadolescentes a partir de 1998, mostró también reducción de tasas de la enfermedad, incluido niños como protección de rebaño.

Otros países, con tasas de baja incidencia, ponen énfasis en la vacunación de los nativos y sus familias que viajan al exterior a países endémicos de hepatitis A, tales como Escocia, Holanda, etc.

- En el mundo

Otros países, fuera de Israel por un lado y Latinoamérica por otro, están considerando la introducción de la vacuna para mejorar la salud de la población pediátrica de estos. Los estudios de seroprevalencia en diferentes grupos, como los que publicó recientemente Jordania (2015). Éstos por otra parte sirven para evaluar exactamente las poblaciones de mayor riesgo.



Caracteres del agente y sus aspectos epidemiológicos

Agente etiológico

El HAV es un virus ARN no capsulado perteneciente a la familia Picornavirus. Se identificó un único serotipo. Las diferentes cepas de este serotipo, (HM175, CR326, MS-1, SD11, HAS15...) aisladas de individuos de diferentes regiones del mundo, son muy similares y reaccionan igualmente con anticuerpos monoclonales. El virus se excreta por materia fecal; identificándose a partir del periodo de incubación y en la fase sintomática temprana, se detecta hasta el periodo inicial de la ictericia. Es lábil al calor, inactivándose a 60° C, resiste al congelamiento y sobrevive hasta 1 mes en materiales desecados y hasta 1 año en medio líquido. El daño a los hepatocitos es causado por los L-T Killer que atacan las células infectadas con el virus.

Formas de transmisión de la enfermedad

El virus de hepatitis A tiene como huéspedes los humanos y los primates. La transmisión de este virus se realiza:

- Por contacto persona a persona, lo que comúnmente se llama transmisión fecal-oral.
- Por ingestión de alimentos o agua contaminada, lo que puede provocar brotes. Debemos tomar en cuenta que en Argentina, donde la vacunación ha disminuido enormemente las tasas de incidencia de enfermedad, aún se observa la circulación del virus, tal como fue estudiado en 5 ríos del país y publicado recientemente por Blanco Fernández y colaboradores.
- Por exposición con sangre contaminada, que es mucho más rara y de menor proporción.

Periodo de incubación

El periodo promedio de incubación es de 1 mes con un rango de 15 a 50 días. El periodo de incubación es más prolongado en niños, quienes tienen mayor cantidad de virus. El virus se comienza a excretar en heces 1 a 2 semanas antes del comienzo de los síntomas clínicos.

Manifestaciones clínicas

La infección por el virus de la hepatitis A ocurre en forma asintomática en alto porcentaje de niños y esta característica de presentación se relaciona directamente con la edad. Según la edad el predominio de las formas asintomáticas es de 70% en menores de 6 años y 30% en niños mayores y adultos.



En el caso de las formas sintomáticas de hepatitis A, luego de la incubación el periodo prodrómico suele presentarse como cuadro gastrointestinal o pseudo gripal. La duración es de 1 semana a 10 días. Al examen es orientadora la presencia de dolor en hipocondrio derecho, y con frecuencia moderada hepatomegalia. El periodo de estado o icterico se caracteriza por la presencia de coluria e ictericia de piel y mucosas, al comienzo poco manifiesta, con hipo o acolia. La duración total es de 2 a 3 semanas en las formas comunes, que representan la gran mayoría de los casos. Es común hallar hepatomegalia, que se registra en el 85% de los casos, así como dolor del hipocondrio derecho, y esplenomegalia en el 5 a 15% de los casos. Se puede acompañar de anorexia, astenia, fiebre y prurito. La acolia solo se presenta en los mayores de 6-7 años, en los niños de menor edad podemos solo encontrar un ascenso de enzimas hepáticas en el laboratorio.

En la convalecencia se recupera el estado general, en forma gradual. El 60 – 70% de los pacientes normalizan los test de función hepática en dos a tres semanas. En el 90% de los niños las pruebas de función hepática se normalizan dentro de los 3 meses, aunque hasta el 10 o 15% de los niños pueden presentar anomalías bioquímicas entre 6 meses y 1 año.

Los niños sintomáticos pueden cursar con o sin ictericia. Los signos y síntomas de la forma anictérica son semejantes a los de la icterica, aunque pueden ser de menor intensidad y duración.

La hepatitis fulminante es una complicación rara de la enfermedad, pero lo suficientemente grave como para requerir en algunos casos trasplante hepático.

Epidemiología

El virus es de distribución universal con grandes diferencias de incidencia en las diferentes regiones del mundo y a su vez también en un mismo país.

Según la OMS las áreas de incidencia de la enfermedad se clasifican en:

Alta incidencia: los casos ocurren en los primeros años de vida cuando los niños han perdido la protección de los anticuerpos maternos. Dada esta situación, la mayoría de los casos cursan en forma asintomática por lo que hay una endemia alta y sostenida.

Una población se considera de alta endemicidad cuando más del 80% de los menores de 10 años presenta IgG anti-HAV en suero.

En estas áreas no es habitual la aparición de brotes ya que los casos de hepatitis A ocurren tempranamente y es habitualmente asintomática. Las familias que viven en estas áreas son de bajo nivel socioeconómico, con dificultades de acceso a la provisión de agua potable y adecuada eliminación de excretas. Los países del África muestran alta endemicidad con infección dentro de los primeros años de vida y escasos recursos



disponibles para inversión en salud La Organización Mundial de la Salud considera hasta el presente, que en estas regiones la vacunación masiva no estaría indicada.

Incidencia intermedia: en estas áreas los casos ocurren en los niños preescolares o escolares, la aparición de brotes es habitual ya que coexisten niños con regular o mal medio socioeconómico (fuentes de infección activa) con otros de mejor situación socioeconómica (generalmente susceptibles), medida ésta por la posibilidad de acceder a agua segura y adecuada eliminación de excretas.

Una población se considera de endemidad intermedia cuando se encuentra el 80% de positividad de IgG anti HAV a los 25 años de edad.

Los brotes epidémicos, se producen cada 5 a 10 años. Situaciones que generan irregularidades en el suministro de agua y saneamiento, favorecen estos brotes. La OMS considera que en estas áreas, junto con una política de saneamiento ambiental debería considerarse la vacunación en la población infantil.

Baja incidencia: los casos ocurren en niños adolescentes o adultos jóvenes que al vivir en condiciones socioeconómicas más favorables, llegan a esta edad como susceptibles.

Una población se considera de baja endemidad cuando se encuentra más del 80% de IgG anti HAV positivos en los mayores de 50 años.

La aparición de brotes no es habitual ya que los casos son adecuadamente diagnosticados y controlados evitando la diseminación del virus.

La OMS consideraba que la política de vacunación debe estar dirigida exclusivamente a grupos de riesgo. La efectividad de la vacuna y los menores costos de la misma, obligando a revisar esta indicación. Algunos países ya han introducido la vacuna en forma universal.

Argentina, previo a la introducción de la vacuna contra la hepatitis A, era considerado un país de endemidad intermedia, con grandes áreas de alta endemidad y otras de baja endemidad. Muchos de los casos notificados como sin especificar corresponden a casos de hepatitis A (aproximadamente 95%) ya que en ellos no ha podido establecerse un diagnóstico confirmatorio por laboratorio o nexo epidemiológico. La situación epidemiológica se modificó sustancialmente a partir de la vacuna. Las coberturas de vacunación, si bien no homogéneas en el país, fueron creciendo rápidamente a partir de la introducción de la vacuna universal en la infancia

Agente inmunizante

Las vacunas hepatitis A son vacunas a virus inactivados. Las vacunas disponibles en nuestro medio son:



- Cepa viral HM175: la actividad antigénica es referida a un ensayo de inmunoenzimología (ELISA), siendo entonces expresada en Unidades ELISA (UE). La cepa viral crece en MRC-5, es inactivada luego con formalina y adsorbida en hidróxido de aluminio. Tiene 2-fenoxietanol como preservativo. Cada dosis pediátrica es una solución que contiene al menos 720 UE y la dosis para adultos 1.440 UE del antígeno HAV.
- Cepa viral CR326: el virus es purificado en sobrenadante de los cultivos en células MRC-5. La actividad está referida en unidades de radioinmunoensayo teniendo la dosis pediátrica 25 U, que contienen 400 nanogramos de virus adsorbido en 300 µg de aluminio. No tiene ésta última preservativos.
- Cepa viral GBM: esta cepa ha sido aislada de pasajes en células de riñón humano y luego en chimpancé. La vacuna se produce en células diploides humanas MRC-5. El antígeno es inactivado con formalina y adsorbido con hidróxido de aluminio en dosis de 80 U y 160 U.
- Cepa viral RG-SB: consiste en una formación de esferas lipídicas (liposomas) que transportan el virión de la hepatitis A y los antígenos potenciadores del virus de la Influenza, es decir es una vacuna virosómica constituida por virus ensamblados en una estructura lipoproteica. La hemaglutinina del virus de la Influenza actúa como adyuvante. Contiene como mínimo 500 unidades RIA de antígeno de HAV.

Conservación: la vacuna se debe conservar entre 2º y 8º C en la parte central de la heladera. No debe congelarse ni exponerse a la luz.

Indicaciones

Considerando los países como la Argentina y Latinoamérica de mediana endemicidad con regiones de alta endemicidad (siempre hablando del periodo previo a la introducción de la vacuna, la indicación universal de la vacuna a partir del año de vida dependerá de la magnitud del problema, prioridades sanitarias del país, percepción de la gravedad del problema por el equipo de salud y la comunidad, costo-efectividad de la vacuna que incluye las acciones derivadas de la falta de vacunación (atención de pacientes con falla hepática aguda y trasplante), la factibilidad económica de destinar recursos públicos a la prevención y la fortaleza de los Programas Nacionales de Inmunizaciones.

Argentina decidió incorporar la vacuna HA (dosis única) en forma universal en mayo de 2005 (cohorte 2014)

La vacuna puede ser indicada a partir de los 12 meses de vida. En edades más tempranas pudiera ser interferida por los anticuerpos maternos de pasaje tras placentario en madres inmunes a la enfermedad.

Los grupos de riesgo que deben recibir la vacuna contra la hepatitis A:

- a. Viajeros a áreas de alta o mediana endemicidad (ver profilaxis pre-exposición)
- b. Pacientes con enfermedad hepática crónica. Estos pacientes corren el riesgo de desarrollar una hepatitis A con mayor morbilidad que en la población general



- c. Drogadictos.
- d. Conductas sexuales de riesgo.
- e. Riesgo ocupacional: personal médico (especialmente en áreas pediátricas y de laboratorio) En nuestro país se recomienda la vacunación con serología previa.
- f. Personal que trabaja en jardines maternos y jardines de infantes.
- g. Instituciones penitenciarias: empleados y residentes.
- h. Trabajadores de la salud: como recomendación general está indicado en brotes como profilaxis post-exposición (esta situación no corresponde en un país como el nuestro donde la mayoría de la población adulta tiene anticuerpos contra la hepatitis A) En estos casos la indicación debe realizarse con criterio individual.
- i. Personas que manipulan alimentos (en instituciones tales como hospitales, centros de salud y educación. En los países de baja endemicidad para hepatitis A los brotes de transmisión alimentaria se asocian a la contaminación de alimentos no cocidos por parte de un individuo que está cursando la enfermedad. La indicación de la vacuna en este tipo de personal dependerá de la naturaleza del alimento, las características demográficas, la duración promedio del empleo y del número de personas que manipulan los alimentos.
- j. Personal de limpieza de servicios sanitarios de instituciones de salud y educación.
- k. Trabajadores de sistemas cloacales.
- l. Personas con enfermedades tales como hemofilia que reciben concentrados de factores tratados con solventes-detergentes.
- m. Personas VIH positivas.
- n. Huéspedes inmunocomprometidos en general.

Aún en países desarrollados con baja endemicidad, tales como Estados Unidos, los resultados luego de la introducción de la vacuna en forma universal, han disminuido también las tasas de incidencia de notificación de la enfermedad de manera significativa. La experiencia del estado de Nevada es elocuente con respecto a ello.

Esquema. Vía y dosis.

La vacuna contra la hepatitis A puede administrarse a partir del año de vida (coincidente con el momento de la deambulación), por lo que la aplicación de la misma corresponde en la región deltoides por vía intramuscular.

Si bien el régimen de 2 dosis de la vacuna inactivada contra la hepatitis A se utiliza en muchos países, otros países pueden considerar la inclusión de una vacuna de hepatitis A inactivada de dosis única en sus programas de inmunización (pe Argentina).

Cuando se utiliza la vacuna contra la hepatitis A combinada con la vacuna contra hepatitis B en el mismo vial, las dosis a utilizar tanto en la presentación pediátrica como de adultos son tres.

Cuando se interrumpe el esquema de vacunación debe completarse con las dosis faltantes, no importando el tiempo transcurrido entre dosis.



Vacunas anti-hepatitis A disponibles.

Vacuna	Edad	Dosis	Esquema
Cepa viral HM 175 *	1-18 años	720 UE **	0-6 a 12 meses
	≥ 19 años	1440 UE	0-6 a 12 meses
Cepa viral CR326	1-17 años	25 U	0-6 a 18 meses
	≥ 18 años	50 U	0-6 a 18 meses
Cepa viral GBM	1-17 años	80 U	0-6 a 12 meses
	≥ 18 años	160 U	0-6 a 12 meses
Cepa viral RG-SB	≥ 1 año	500 RIA	0-6 a 12 meses

* Está disponible también en forma combinada con vacuna contra hepatitis B.

** Si por disponibilidad de dosis es necesario utilizar la forma de presentación de 720 UE en la población ≥ 19 años, el esquema consiste en 3 dosis con intervalo 0-1-6 a 12 meses.

Administración con otras vacunas: la vacuna contra la hepatitis A puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas, pero en sitio de inyección diferente. Está disponible una vacuna hepatitis A combinada con hepatitis B (presentación para uso pediátrico y para adultos).

Dosis y Esquemas de administración de vacuna combinada hepatitis A y B.

Edad *	Dosis	Esquema
1-15 años	360 UE para hepatitis A 10 µg para hepatitis B	0-1-6 meses
≥ 16 años	720 UE para hepatitis A 20 µg para hepatitis B	0-1-6 meses

* Según laboratorio productor.



Inmunogenicidad y eficacia clínica

La aplicación de la 1ª dosis de vacuna muestra una seroconversión de 88-93% a los 15 días y de 94-99% al mes. La inmunidad de la vacuna 30 días después de aplicada la 2ª dosis es del 100%. Las diferentes vacunas contra hepatitis A tienen similar inmunogenicidad.

La efectividad de la vacuna en situaciones clínicas de brote o epidemia es del 94 al 100%.

La inmunoglobulina M puede ser detectada en los primeros 15 días de aplicación de la vacuna. No ha sido detectada más allá del mes de la aplicación de la misma.

La respuesta de la vacuna en los pacientes inmunocomprometidos incluidos los pacientes VIH puede ser sub-óptima.

La inmunogenicidad puede ser menor con la administración simultánea de gammaglobulina, pero esta situación parece no ser clínicamente relevante. En el caso de ser necesario la aplicación simultánea de vacuna + gammaglobulina, debe aplicarse la dosis mínima de esta última: 0,02 ml/kg de peso.

Utilidad de la realización de la serología pre-vacunación: en países de endemicidad intermedia o alta, la realización de serología pre-vacunación puede ser útil para evitar vacunación innecesaria. Esta está en relación con la edad de la persona, y riesgo de exposición. En nuestro país, la serología pre-vacunación en adolescentes y adultos es altamente recomendable.

No obstante en caso de haber padecido hepatitis A, la aplicación de la vacuna, sin determinación serológica previa, no provoca mayores efectos adversos en el individuo inmune a la misma.

Utilidad de la realización de la serología post-vacunación: Debido a la elevada inmunogenicidad de la vacuna en el huésped inmunocompetente, no es necesario realizar serología post-vacunación. En estudios de campo en Israel, se ha demostrado no encontrar ningún caso de hepatitis A en niños vacunados con 2 dosis de vacuna, luego de la introducción de la misma en el Calendario Nacional a partir de 1999. Se justifica la serología post-vacunación en el huésped inmunocomprometido, especialmente en aquellos con patología hepática y riesgo de exposición a la hepatitis A. En los casos de encontrarse ausencia de anticuerpos se recomienda la repetición del esquema de vacunación, preferentemente en momento de menor inmunosupresión.

Revacunación: por lo que hasta el momento no está indicada la revacunación si recibió el esquema completo.



Efectos adversos

Como vacunas virales inactivadas, tiene escasos efectos adversos generalmente leves y de corta duración.

- Locales: los efectos adversos locales incluyen dolor y/o tumefacción en el sitio de inyección que ocurren generalmente dentro de los 3 días de aplicada la vacuna. Estos son más frecuentes en adultos que en niños. En adultos, la induración en el sitio de inyección puede ocurrir en más del 50% de los casos.
- Generales: el efecto adverso más referido son las cefaleas (14%) y malestar general (7%) en adultos. En niños puede agregarse dificultades para la alimentación. También han sido referidos náuseas, vómitos y mareos con resolución en pocos días.
- Efectos adversos graves: es de destacar que los potenciales efectos adversos graves de la vacuna contra hepatitis A denunciados en la etapa post-comercialización de la misma, lo han sido en el marco de aplicación simultánea con otras vacunas en un 30% de los casos. Para aquellos efectos adversos coincidentes con la aplicación de la vacuna, la tasa de incidencia de enfermedad grave tal como síndrome de Guillain-Barré no es superior a la tasa de incidencia de esta enfermedad en la población, lo cual no implica ningún riesgo atribuido a la vacuna.

Contraindicaciones

Se contraindica la vacuna si existiera una reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a sus componentes (Ej.: aluminio, fenoxietanol)

Precauciones:

- Enfermedad aguda moderada o grave con o sin fiebre.
- Embarazo. No hay datos de seguridad de la aplicación de la vacuna en el embarazo, pero al ser una vacuna inactivada el riesgo se considera bajo o nulo, si por razones epidemiológicas es importante evitar la enfermedad en este periodo.

Uso de la vacuna en situaciones de brote y manejo de contactos

La aparición de brotes se realiza por la transmisión por vía fecal-oral de esta infección a través de:

- Contacto de persona a persona
- Por contaminación del agua.
- Por alimentos



Es necesario tener en cuenta algunas definiciones:

1. Definición de caso

Caso sospechoso: Caso que reúne la descripción clínica y epidemiológica.

Caso probable: Caso sospechoso con transaminasas elevadas.

Caso confirmado: Caso sospechoso confirmado por laboratorio específico (IgM anti -VHA) en pacientes agudos o convalecientes, o caso probable con nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Caso secundario: Es todo caso confirmado o probable de infección por virus de hepatitis A, que aparece entre los 15 y 50 días de la detección del caso primario o caso índice.

2. Definición de brote

Jardines maternos e infantiles (menores de 5 años): la presencia de un caso confirmado.

Escuelas: dos casos confirmados o uno confirmado y otro probable sin nexo familiar. De acuerdo a esta definición, la aparición de 2 o más hermanos o convivientes con infección por virus de hepatitis A, no define brote en esa escuela.

Comunidad: cuando se duplica la tasa de incidencia media en el área considerada.

Metodología para el manejo de brote

1. **Definición de caso:** (ver definiciones ya mencionadas)
2. **Definición de brote:** (de acuerdo a que los casos se presenten en jardines maternos, colegios o comunidades).
3. **Búsqueda de nuevos casos:**
 - Búsqueda de casos que pasaron inadvertidos. (no deben realizarse estudios de laboratorio en forma indiscriminada)
 - Vigilancia en el hogar del enfermo a los fines de detectar nuevos casos. En un brote de fuente común, búsqueda de las personas expuestas al mismo riesgo.
4. **Definición de contacto.**
5. **Aplicación de las medidas de control:**
6. **5 A. Generales:**



5 A1. Para el paciente:

Precauciones entérica en las primeras dos semanas de la enfermedad. Estas precauciones deben considerar los siguientes aspectos:

- Adecuada higiene personal con lavado meticuloso de manos.
- Utilización de utensilios personales.
- Adecuado manejo de la eliminación de materia fecal.

5 A2. Para el ambiente inmediato:

Se recomienda el lavado intensivo con agua lavandina al 1% de locales sanitarios, vajilla, prendas, ropa interior, todo material o ambiente que pueda estar en contacto con materia fecal.

5 A3. Para la comunidad:

- Educación sanitaria con relación a higiene personal, manipulación de alimentos y disposición final de excretas.
- Uso de agua segura, y sistemas adecuados de distribución y de eliminación de aguas servidas. Si no se dispone de agua potable clorar la misma con 2 gotas de lavandina por litro de agua.
- En la industria alimenticia se aconseja la identificación del personal susceptible (anti-VHA negativo) y vacunación a los susceptibles.

5 B. Medidas específicas.

5 B1. Contactos personales o jardines maternos.

5B1a: Contactos personales íntimos de un caso confirmado:

- grupo conviviente (familiares y no familiares)
- contactos sexuales
- usuarios de drogas

Se recomienda el uso de gammaglobulina y/o vacuna para:

- Neonatos hijos de madres infectadas por el virus de hepatitis A. La transmisión perinatal es rara. Algunos expertos recomiendan administrar gammaglobulina al neonato de madre que haya adquirido la hepatitis A entre 2 semanas antes y 2



semanas después del momento del parto. La enfermedad grave en lactantes sanos es infrecuente. No debe suspenderse la lactancia materna.

- Menores de un año de vida.
- Embarazada.
- Contactos domiciliarios y sexuales no vacunados.
- Inmunocomprometidos en general, enfermedad hepática crónica, o todo aquel individuo con enfermedad de base donde que justifique la aplicación de la gammaglobulina en estos casos puede asociarse con la administración de la vacuna.

5B1b: Contactos en Jardines maternales

- En Salas de niños menores de 1 año: se recomienda la aplicación de gammaglobulina cuando se presenta uno o más casos de hepatitis A, a todos los niños del jardín que compartan el área de cambio de pañales o de preparación de biberones. (unidad epidemiológica) Hasta los 14 días.
- En Salas de niños de 1 año o más: se recomienda el uso de vacuna solamente dado que la eficacia es semejante a la gammaglobulina + vacuna cuando se aplica dentro de los 14 días de producido el contacto.

Inmunización pasiva:

El uso de la gammaglobulina debe ser prudente, recordar que una vez aplicada contraindica la utilización de vacunas a virus vivos por tres a cinco meses según la dosis administrada. En este grupo, es muy importante recordar que cuando un niño recibió gammaglobulina, no se debe administrar vacunas con agentes vivos atenuados (sarampión-rubéola-parotiditis y varicela) por 3-5 meses de acuerdo a la dosis administrada y a la vacuna que corresponda. No interfiere con la vacuna poliomielítica oral ni contra la fiebre amarilla. No debe administrarse gammaglobulinas antes de las 2 semanas de la aplicación de la vacuna triple viral o 3 semanas de la aplicación de vacuna varicela. Si se hubiese administrado dentro de dicho período debe revacunarse luego del período correspondiente.

En áreas donde ha habido una gran ocurrencia de casos de hepatitis A, no se aconseja el uso de gammaglobulina en forma rutinaria y en todos los grupos de edad, dado que gran parte de la población ya no es susceptible y tiene inmunidad natural.

El personal docente no debería recibir, dada estas consideraciones, gammaglobulina en forma rutinaria.

La gammaglobulina se administra por vía IM profunda. Posee una eficacia mayor del 85% para prevenir la infección sintomática.



La concentración máxima de anticuerpos séricos se logra 48 – 72 horas después de su administración.

Inmunoprofilaxis post-exposición de la infección por Hepatitis A

Tiempo desde la exposición	Edad del paciente	Profilaxis recomendada
≤ 14 días	< 1 año	Ig 0,02 a 0,06 ml/kg
	----- ≥ 1 año	Vacuna anti HAV
> 14 días	< 1 año	Ninguna profilaxis
	≥ 1 año	Ninguna profilaxis *

* Se puede indicar vacuna anti-HAV en el paciente no vacunado previamente ya que lo protegerá para futuros episodios. (Criterio individual)

Los pacientes que, por su enfermedad de base (por ejemplo: enfermedad de Kawasaki), recibieron gammaglobulina endovenosa a dosis altas, están protegidos para hepatitis A durante por lo menos 6 meses.

Los niños y los adultos con HAV deben ser excluidos de la institución hasta 1 semana después del comienzo de la enfermedad o hasta que se haya iniciado el programa de profilaxis, en los contactos.

Los receptores de gammaglobulina o vacuna pueden regresar al jardín maternal o jardín de infantes inmediatamente después de recibir las mismas.

Consideraciones particulares:

- Si hubiese nuevos ingresos de niños o personal durante las 6 semanas posteriores al último caso detectado, se administrará gammaglobulina o vacuna según corresponda.
- La protección de la gammaglobulina se extiende por 5 meses. Si hubiera una nueva exposición al virus de hepatitis A pasado dicho lapso y la persona no hubiera sido vacunada, debe recibir nuevamente gammaglobulina o vacuna según edad y condición de base.



- En el caso de los docentes y personal de la institución, la utilización de gammaglobulina o vacuna (según condición de base) es controvertida, debido a la alta prevalencia de anticuerpos para hepatitis A en la población adulta en la Argentina. En condiciones ideales sería recomendable que el personal de estas instituciones conociera su estado inmunitario.

Inmunización activa: se puede indicar a partir del año de edad. La aplicación de vacuna para situaciones de brote considera 1 sola dosis. La dosis de refuerzo, con criterio individual garantiza la inmunidad del individuo a largo plazo.

5B2. Contactos en Escuelas

Se debe valorar la situación epidemiológica local:

- Si se producen casos probables y/ o confirmados con diferencias en el inicio de los síntomas entre uno y otro caso, mayor a 50 días; se extremarán los cuidados de higiene personal y ambiental. No se debe utilizar gammaglobulina ni vacuna.
- Si ocurren dos o más casos de alumnos o personal de un mismo grupo familiar que concurren a la misma escuela, sólo se vacunará al grupo familiar.
- Si ocurren dos o más casos en niños o personal no familiares que concurren a la misma escuela (dentro del mismo período de incubación), o si se detectara la propagación de la enfermedad por la ocurrencia de uno o más casos secundarios, se evaluará si concurren al mismo turno o al mismo grado; en esos casos se vacunará todo el turno o sólo el grado respectivamente, siempre y cuando no haya recibido la vacuna correspondiente al Calendario Nacional.
- Cuando ocurren 2 o más casos en niños o personal de diferentes turnos se deberá vacunar a toda la institución.

Vacunación en instituciones educativas: en la última década se ha afianzado la posibilidad de utilizar vacuna inactivada para atenuar un brote de hepatitis A, cuando éste no haya tomado dimensiones alarmantes. La utilización de vacuna en el ámbito de los Jardines de Infantes, colegios, institutos de menores, responde a la posibilidad de cortar un brote en una institución, en tanto complemento de medidas básicas de higiene respecto a la provisión de agua, preparación de alimentos y adecuada eliminación de excretas que conllevan a extremar las medidas antes de considerar la aplicación de la vacuna en forma indiscriminada.

5B3. Contactos en Instituciones cerradas y hospitales: cuando ocurre un brote en una institución cerrada se recomienda a los contactos gammaglobulina y/o vacuna según corresponda por edad o condición de base y características del brote. En las instituciones hospitalarias se debe enfatizar las medidas generales de control cuando hay pacientes con hepatitis.



Introducción de la vacuna contra la hepatitis A

en el Calendario Nacional en 2005

En Argentina, el Ministerio de Salud decidió en 2005, la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional en el mes de junio con 1 dosis a los 12 meses de vida. Hoy, 11 años después, tenemos algunas respuestas.

Para esto se diseñaron dos estudios:

1. Evaluación de la seroprevalencia de anticuerpos anti HAV en niños luego de la implementación de la vacunación universal, cuyo objetivo general fue: evaluar el impacto luego de 4 años, de la introducción de una dosis de vacuna hepatitis A en el calendario nacional de inmunizaciones en Argentina.

Los objetivos específicos por otra parte fueron:

- Estimar la seroprevalencia de anticuerpos anti-HAV en niños que recibieron 1 dosis de vacuna HAV al año de edad, y que tengan por lo menos 4 años de vacunados.
- Analizar la tendencia de la notificación de hepatitis A, hepatitis fulminante y trasplante hepático en Argentina antes y después de la introducción de la vacuna HAV en el calendario nacional de inmunizaciones.

2. Evaluación de la circulación del virus HAV en Argentina.

El objetivo general es evaluar la circulación del virus hepatitis A en Argentina y su objetivo específico es estimar la prevalencia de anticuerpos anti-HAV en niños de 12 meses, no vacunados con vacuna hepatitis A.

Estos dos estudios nos permitirán tener acceso a datos que puedan establecer diferentes políticas de vacunación con la vacuna de hepatitis A .

La SAGE (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization) recomienda la incorporación de la vacuna contra hepatitis A en los programas nacionales de inmunización si estos estuvieran sostenidos por carga de la enfermedad, los patrones epidemiológicos y los datos económicos. La vacunación contra hepatitis A debe ser parte de un plan que abarque el control y la prevención de las hepatitis virales. Aquellos países que con el desarrollo socioeconómico puedan pasar de tasas de alta endemidad a tasas de mediana endemidad, son países a los que se les recomienda considerar la inclusión de la vacuna hepatitis A.



Para estimar la carga nacional de la enfermedad hepatitis A, los países deben escoger examinar sus datos de los registros vitales, supervisión de la enfermedad aguda, estudios de prevalencia de anticuerpos en diferentes poblaciones e informaciones del sistema de salud que documenten los casos fulminantes y aquellos que requieran trasplante hepático. Todos estos datos la Argentina los tuvo antes de considerar la incorporación de la vacuna en 2005.

Luego de la introducción de la vacuna, la documentación del impacto de la vacuna es importante, utilizando información de tasas de incidencia de morbilidad y mortalidad generadas por los estudios de vigilancia epidemiológica y también por trabajos en particular.

Deben ser también considerados en países donde las tasas de incidencia son bajas, la vacunación de grupos especiales, como beneficiarios individuales de la vacuna. Los sistemas de salud con la capacidad de seguimiento individual de los casos documentados y su entorno, deben considerar la profilaxis post-exposición con vacuna en los casos relacionados en vez de la utilización de la gammaglobulina como medida preventiva en aquellos pacientes que la puedan recibir.

En Noviembre 2011 la SAGE realizó recomendaciones sobre el uso de las vacunas contra la hepatitis A y también recomendó que se elaborara un documento de posición revisado sobre esta vacuna. Sobre la base de la información derivada de un ensayo aleatorizado controlado en Nicaragua y de la evaluación del uso a escala nacional de una vacuna anti-hepatitis A de dosis única en la Argentina, el SAGE destacó que una pauta de dosis única puede ser una opción eficaz y costo-eficaz para los programas de inmunización. En abril 2012 Argentina presentó información detallada sobre el seguimiento de la repercusión de su programa de vacunación contra la hepatitis A con la vacuna de dosis única, incluida la repercusión en materia de trasplante hepático en los niños. Los resultados indicaron que la vacuna inactivada contra la hepatitis A de dosis única puede proporcionar seroprotección a largo plazo durante hasta 10,6 años y proteger contra la hepatitis A. Se verificó una respuesta anamnésica durante un periodo de hasta 10 años, independientemente de la edad. Seis años después de la adopción en todo el país del esquema de dosis única para niños de 12 meses en la Argentina, un estudio a escala nacional indicó una repercusión duradera, con una reducción general de la incidencia de hepatitis A y ausencia de casos detectados entre los vacunados, mientras que sigue habiendo algunos casos entre la población no vacunada, lo que indica exposición continua al virus de la hepatitis A. El SAGE concluyó que a pesar de que el régimen de dos dosis de vacuna contra la hepatitis A se usa actualmente en algunos países, los programas de inmunización nacionales podrían optar por incluir las vacunas inactivadas de dosis única en los calendarios de vacunación. La protección a largo plazo con el régimen de dos dosis o de dosis única debe ser periódicamente controlada por los países y examinada por el SAGE. El SAGE felicitó a la Argentina por su enfoque innovador, que generó datos valiosos en favor de este régimen de dosis única potencialmente costoeficaz y alentó al país a continuar vigilando la repercusión de este programa de vacunación contra la hepatitis A y presentar informes anuales a la OMS. En abril 2012 dicha



estrategia es avalada por la SAGE.(Reunión de abril de 2012 del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico sobre inmunización. Conclusiones y recomendaciones http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/april/SAGE_report_April_2012_ES.pdf?ua=1)

Día Mundial contra la Hepatitis 2018 la OMS y sus asociados El primero de ellos es el Día Mundial contra la Hepatitis 2018, que se celebró el pasado 28 de julio bajo el lema “Diagnosticar-Tratar-Hepatitis”

En mayo de 2015, la Asamblea Mundial de la Salud, creó el Sector estratégico de Salud Global y hepatitis virales 2016-2021. Éste llama a la eliminación de las hepatitis virales como un problema de Salud Pública hacia el 2030. (Reducir las nuevas infecciones el 90% y la mortalidad el 65%).



BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. En: Pickering LK, ed. 2015 Redbook: Enfermedades infecciosas en Pediatría 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009; Págs.329-337.
2. André F, Van Damme P, Safary A, Banatvala J. Inactivated hepatitis A vaccine: immunogenicity, efficacy, safety and review of official recommendations for use. Exp Rev Vaccines 2002; 1(1):9-23.
3. Beck B R, Hatz C, Bronnimann R, Herzog C. Successful booster antibody response up to 54 months after single primary vaccination with virosome formulated, aluminum-free hepatitis A vaccine. Clin Infect Dis 2003; 37(9):e126-8. Epub 2003 Sep 30.
4. Bell BP, Negus S, Fiore AE, et al. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:116-22.
5. Belmaker I, Dukhan L, Yosef Y, et al. Elimination of hepatitis A infection outbreaks in day care and school settings in southern Israel after introduction of the national universal toddler hepatitis A immunization program. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 36-40.
6. Blanco Fernández MD, Torres C, Riviello-López et al. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction. Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 18:e548-e551.
7. Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, Luque, C et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. Hepatic Medicine: Evidence and research 2011; 3:99-106.
8. Chironna M, Prato R, Sallustio A et al. Hepatitis A in Puglia (South Italy) after 10 years of universal vaccination: need for strict monitoring and catch-up vaccination. BMC Infect Dis; 2012: 271.
9. Ciocca M, Ramonet M, Cuarterolo M, López S, Cernadas C, Álvarez F. Prognostic factors in pediatric acute liver failure. Arch Dis Child 2008; 93:48-51.
10. Comité Nacional de Infectología. Prioridades para la incorporación de vacunas al calendario nacional; 2011. Capítulo 6 - Hepatitis A, pág. 83-95. Fundasap Ediciones 2011.
11. Comité Nacional de Infectología. Hepatitis A. Libro Azul de Infectología Pediátrica, 4º ed. Sociedad Argentina de Pediatría 2012; pp. 302-312.



12. D'Argenio PD, Adamo B, Cirrincione R, Gallo G. The role of vaccine in controlling hepatitis A epidemics. *Vaccine* 2003; 21(19-20): 2246-9.
13. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (11): 1045-52.
14. Dagan R, Leventhal A, Anis E, et al. Incidence of Hepatitis A in Israel Following Universal Immunization of Toddlers. *JAMA* 2005; 294:202-210.
15. Dayan GH, Orellana LC, Forlenza R, Ellis A, Chaui J, Kaplan S, et al. La cobertura de la vacunación en niños de 13 a 59 meses de edad en Buenos Aires, Argentina, en 2002. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 16 (3):158-167.
16. Ellis A, Rüttimann R, Jacobs J, et al. Cost-Effectiveness of Childhood Hepatitis A Vaccination in Argentina. Is a Second Dose Warranted? *Pan Am J Publ Health* 2007; 21 (6):345-56.
17. Erhart LM, Ernst KC. The changing epidemiology of hepatitis A in Arizona following intensive immunization programs (1998-2007). *Vaccine* 2012; 30:6103-10.
18. Estripeaut D, Contreras R, Tinajeros O, Castrejón et al. Impact of Hepatitis A vaccination with a two-dose Schedule in Panama: Results of epidemiological surveillance and time trend analysis. *Vaccine* 2015; 33: 3200-7.
19. Fiore AE, Feinstone SM, Bell BP, en Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. Fifth ed. Saunders Elsevier, Inc. 2008.
20. Freeman E, Lawrence G, McAnulty J et al. Field effectiveness of hepatitis A vaccine and uptake of post exposure prophylaxies following a change to the Australian guidelines. *Vaccine*. 2014 Sep 22 ; 32(42) :5509-13.
21. Galoppo C, Ciocca M, González T, Ramonet M, Cañero Velasco M, Afazani A, et al. Autoimmune hepatitis: multicentre data at diagnosis in 245 children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39(Suppl 1):S17.
22. Gentile Á, Ramonet MD, Ciocca M. Hepatitis A immunisation in the Argentinean mandatory schedule. *Arch Argent Pediatr*. 2013 ; 111:155-61.
23. González Aguilar P, de Wouters L, Ishida S, Martorano A, Rüttimann R. Protección contra la hepatitis A en la adolescencia: asociación de seroprevalencia y antecedentes clínico-epidemiológicos. *Arch Arg Ped* 2003; 101: 85-92.
24. Guerra FA, Gress J, Werzberger A, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of VAQTA given concomitantly with other pediatric vaccines in healthy 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:912-9.



25. Gutiérrez Domingo I, Pascasio Acevedo JM, Alcalde Vargas A et al. Prevalence of hepatitis B and A virus markers and vaccination indication in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation in Spain. *Transplant Proc.* 2012; 44:1502-4.
26. Hayajneh WA, Balbeesi A, Faouri S. Hepatitis A virus age-specific sero-prevalence and risk factors among Jordanian children. *J Med Virol* 2015; 87: 569-74.
27. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, et al. Protection against hepatitis A by inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271(17):1328-34.
28. Irwin DJ, Millership S. Control of a community hepatitis A outbreak using hepatitis A vaccine. *Commun Dis Public Health* 1999; 2:184-7.
29. Iwarson S, Lindh M, Widerström L. Excellent booster response 4-6 y after a single primary dose of an inactivated hepatitis A vaccine. *Scand J Infect Dis* 2002; 34:110-11.
30. Lagos R, Muñoz A, Dumas R, et al. Immunological priming of one dose of inactivated hepatitis A vaccine given during the first year of life in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 2003; 21:3730-3.
31. Lazcano-Ponce E, Conde-Gonzalez C, Rojas R et al. Seroprevalence of hepatitis A virus in a cross-sectional study in Mexico: Implications for hepatitis A vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9:375-81.
32. Levine H, Kopel E, Anis E, Givon-Lavi N, Dagan R. The impact of a national routine immunization programme initiated in 1999 on Hepatitis A incidence in Israel, 1993-2012. *Euro Surveill* 2015; 20: 3-10.
33. Li KK, Penrice GM, Gunson RN. An outbreak of hepatitis A virus associated with a multi-national inner city nursery in Glasgow, Scotland. *J Clin Virol* 2015; 12-15.
34. Meeting of the Strategic advisory Group of Experts on immunization, April 2012- Conclusions and recommendations. *Weekly epidemiological record* 2012; N° 21, 25 May. Vol. 87:201-216.
35. Martinez A, Broner S, Sala MR, Manzanares-Laya S et al. Changes in the epidemiology of hepatitis A outbreaks 13 years after the introduction of a mass vaccination program. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 192-7.
36. Mellou K, Sideroglou T, Papaevangelou V, Katsiaflaka A et al. Considerations on the current universal vaccination policy against hepatitis A in Greece after recent outbreaks. *PLoS One* 2015; 10: e0116939.
37. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación Argentina. Boletín Integrado de vigilancia 2011; 95: 7-16.



38. MMWR Update: Prevention of Hepatitis A, After Exposure to Hepatitis A Virus and in International Travelers. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2007; 56 (41):1080-1084.
39. Oviedo M, Muñoz P, Domínguez A, et al. Evaluation of mass vaccination programme: the experience of Hepatitis A in Catalonia. Rev Esp Salud Pública 2009; 83:697-709.
40. Racznia GA, Bulkow LR, Bruce MG et al. Long-term immunogenicity of hepatitis A virus vaccine in Alaska 17 years after initial childhood series. J Infect Dis. 2013 ; 207(3) :493-6.
41. Racznia GA, Thomas TK, Bulkow LR et al. Duration of protection against hepatitis A for the current two-dose vaccine compared to a three-dose vaccine schedule in children. Vaccine. 2013 ; 31:2152-5.
42. Ramonet MD, Gómez S, Morise S, Caglio P, and Alvarez E. Acute hepatitis A virus (HAV). Association with fulminant hepatic failure (FHF) and autoimmune hepatitis (AIH) in pediatric population. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31(Suppl 2):S116.
43. Ramonet M, Ciocca M. Situación de la infección por el virus de la hepatitis A en Argentina: antes y después de la implementación de la vacunación. Gastroenterología Endoscopia Digestiva 2007; 26: 207-212.
44. Romero C, Perdomo V, Chamorro F y col. Prevención de hepatitis A mediante vacunación en Uruguay (2005-2010): Rev. Méd. Urug. 2012; 28: 115-22.
45. Sartori AM, de Soárez Pc, Novaes HM et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. Vaccine 2012; 30:7489-97.
46. Speranza AM, Fernández C, Debbag R, Bes D, Sarkis C, Torroija M, Ciocca M, Inventarza O. Fallo hepático fulminante por hepatitis A: evolución y costos. Medicina Infantil 2003; X 208-12.
47. Strikas RA ; Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years--United States, 2015. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) ; ACIP Child/Adolescent Immunization Work Group.
48. Suijkerbuijk AW, Lugné AK, van Pelt W et al. Assessing potential introduction of universal or targeted hepatitis A vaccination in the Netherlands. Vaccine 2012; 30:5199-205.
49. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. Vaccine 2000; 18:S57-60.



50. Tourinho RS, de Almeida AJ, Villar LM, Murat PG et al. Cross-Sectional Study of Hepatitis A virus Infection in the Pantanal Population before Vaccine Implementation in Brazil: Usage of Non-Invasive Specimen Collection. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 7357-69.
51. Van Damme P, Leroux-Roels G, Diaz-Mitoma F, et al. Long term persistence of antibodies induced by vaccination and safety follow-up, with the first combined vaccine against hepatitis A and B in children and adults. *J Med Virol* 2001;65:6-13.
52. Van Effelterre T, de Antonio-Suarez R, Cassidy A et al. Model-based projections of the population-level impact of hepatitis A vaccination in Mexico. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 1099-108.
53. Van Herck K, Beutels P, Van Damme P, et al. Mathematical models for assessment of long-term persistence of antibodies after vaccination with two inactivated hepatitis A vaccines. *J Med Virol* 2000; 60:1-7.
54. Van Herck K, Van Damme P. Inactivated hepatitis A vaccine-induced antibodies: Follow up and estimates of long-term persistence. *J Med Virol* 2001; 63: 1-7.
55. Verma R, Khanna P. Hepatitis A vaccine should receive priority in National Immunization Schedule in India. *Hum Vaccin Immunother*. 2012; 8:1132-4.
56. Vitral CL, Ospina FL, Artimos S et al. Declining prevalence of hepatitis A virus antibodies among children from low socioeconomic groups reinforces the need for the implementation of hepatitis A vaccination in Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012; 107:652-8.
57. Vizzotti C, Gentile A, González J, Rearte A, et al. High persistence of protective antibodies against hepatitis after universal single dose vaccination in Argentina. 14th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD) Shanghai, China, 24 de Junio 2012.
58. Vizzotti C, González J, Gentile A, et al. Impact of a Single-dose immunization Strategy against Hepatitis A in Argentina. *PIDJ* 2014; 33:84-88.
59. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of Hepatitis A in the United States in the Era of Vaccination. *JAMA* 2005; 294:194-201.
60. Weekly Epidemiological Record. WHO. Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization 2012; 21: 201-216.
61. Weekly Epidemiological Record. Relevé épidémiologique hebdomadaire. WHO position paper on hepatitis A vaccines 2012; N° 28-29; 261-276.



62. Whelan J, Sonder G, van den Hoek A. Declining incidence of hepatitis A in Amsterdam (The Netherlands), 1996-2011: second generation migrants still an important risk group for virus importation. *Vaccine* 2013; 31:1806-11.
63. WHO. Immunological basis for immunizations series. Module 18: Hepatitis A. Geneva: WHO, 2011.
64. WHO. Global Hepatitis Report 2017.
65. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021.
66. WHO. Updated position on hepatitis A vaccination. (Acceso: 23 enero 2013) Disponible en <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/publications/en/index.html>.
67. Yetman RJ, Shepard JS, Duke A, Stek JE et al. Concomitant administration of hepatitis A vaccine with measles/mumps/rubella/varicella and pneumococcal vaccines in healthy 12- to 23-month-old children. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 ; 9 :1691-7.
68. Zahdi MR, Maluf EM. Hepatitis A: the costs and benefits of the disease prevention by vaccine, Paraná, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009 ; 13:257-261.
69. WHO. Hepatitis A. Key facts

<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (accedido septiembre 2018)