

Vacuna de hepatitis A: conceptos básicos

Alonso Pérez, Nancy C.¹
Marcos Cabrera, Liliana¹
Reyes Gómez, Ulises²
Coria Lorenzo, José de Jesús³
Reyes Hernández, Katy Lizeth⁴
Espinosa Sotero, María del Carmen⁵
Vargas Mosso, María Elena⁵
Pérez Pacheco, Ofelia²
López Cruz, Gerardo²

Hepatitis A vaccine: basic concepts

Fecha de aceptación: junio 2024

Resumen

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus con cápside icosaédrica, diámetro de 25 nanómetros sin envoltura, genoma de ácido ribonucleico de una cadena, con un serotipo, perteneciente a la familia Picornaviridae; aislado en 1967 en Costa Rica. Es una causa común de hepatitis de origen viral, se transmite por fecalismo y su periodo de incubación en promedio es de 30 días. La eliminación del virus por vía fecal puede ocurrir hasta 20 días después de que tuvo lugar la infección. La transmisión es muy alta desde la fase preictérica y hasta dos semanas después de que inició la ictericia y el ataque al estado general. Siete a nueve de cada diez personas se contagian a través de alimentos contaminados, por la vía fecal oral, por mal saneamiento, fecalismo a ras del suelo, agua contaminada, mediante personas que trabajan en guarderías, o personas que trabajan con alimentos y vendedores de alimentos o cocineros; existen otros modos de transmisión menos frecuentes, como por transfusiones de sangre o hemoderivados, uso compartido de jeringas o determinadas prácticas sexuales. El aumento de casos de hepatitis de origen desconocido nos obliga a revisar las indicaciones precisas, edades, contraindicaciones e información básica de la vacuna específica contra la hepatitis A, aun cuando ésta no se incluye en la cartilla nacional de vacunación, los médicos de primer contacto deben indicarla.

Palabras clave: medicina preventiva primaria, niños, vacuna, virus hepatitis A, hepatitis desconocida.

Abstract

Hepatitis A virus (HAV) is a virus with an icosahedral capsid, diameter of 25 nanometers without envelope, single-stranded ribonucleic acid genome, with one serotype, belonging to the Picornaviridae family; isolated in 1967 in Costa Rica. It is a common cause of hepatitis of viral origin, it is transmitted by fecalism and its incubation period is on average 30 days. Shedding of the virus via the faeces can occur up to 20 days after infection. Transmission is very high from the pre-icteric phase and up to two weeks after the onset of jaundice and malaise. Seven to nine out of ten people are infected through contaminated food, by the fecal-oral route, poor sanitation, ground-level fecalism, contaminated water, by people who work in daycare centers, or by people who work with food and vendors. Other less frequent transmission routes, are blood or blood products transfusion, shared use of syringes or certain sexual practices. The increase in cases of hepatitis of unknown origin forces us to review the precise indications, ages, contraindications and basic information of the specific hepatitis A vaccine, and even when it is not included in the national vaccination card, it is important as doctors of first contact indicate this vaccine.

Keywords: primary preventive medicine, children, vaccine, hepatitis A virus, unknown hepatitis.

¹ Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, Ciudad de México

² Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto Pedagógico San Rafael, San Luis Potosí

³ Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

⁴ Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

⁵ Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A.C. (GIIP)

Correspondencia: Dra. Nancy C. Alonso Pérez
Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, Sección de Infectología

Avenida Industria Militar 1057, Colonia Lomas Hermosa, C.P. 11200, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Dirección electrónica: any121oct@hotmail.com

Introducción

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus con cápside icosaédrica, diámetro de 25 nanómetros sin envoltura, genoma de ácido ribonucleico de una cadena, con un serotipo, perteneciente a la familia Picornaviridae; aislado en 1967 en Costa Rica.¹ El virus se replica en los hepatocitos, se libera en la secreción biliar y se encuentra en altas concentraciones en las heces. El VHA como tal no tiene un efecto citopático, las lesiones de los hepatocitos probablemente se deban a la respuesta inmunitaria mediada por células.²

El virus de hepatitis A es una causa común de hepatitis de origen viral, se transmite por fecalismo y su periodo de incubación en promedio es de 30 días. La eliminación del virus por vía fecal puede ocurrir hasta 20 días después de que tuvo lugar la infección. La transmisión es muy alta desde la fase preictérica y hasta dos semanas después de que inició la ictericia y el ataque al estado general.¹

Siete a nueve de cada diez personas se contagian a través de alimentos contaminados, por la vía fecal oral, por mal saneamiento, fecalismo a ras del suelo, agua contaminada, mediante personas que trabajan en guarderías, o personas que trabajan con alimentos y vendedores de alimentos o cocineros; existen otros modos de transmisión menos frecuentes, como transfusiones de sangre o hemoderivados, uso compartido de jeringas o determinadas prácticas sexuales.¹⁻³

A lo largo de los años, con la mejora de la sanitización y de las medidas de higiene, aunado a la introducción de la vacuna contra hepatitis A en 1995, el número de personas infectadas ha disminuido. Sin embargo, en años recientes se han presentado brotes asociados con el consumo drogas, incremento en el número de indigentes, hombres que tienen sexo con hombres y consumo de alimentos contaminados; también se han reportado brotes en guarderías y en personas no inmunizadas que viajaron a zonas endémicas, lo cual subraya la importancia de la transmisión de persona a persona.^{4,5}

Generalmente el curso de la enfermedad es autolimitado, se caracteriza por síntomas digestivos como fiebre, malestar general, vómitos e ictericia, los cuales pueden remitir de forma espontánea y sin complicaciones, lo que da lugar a una inmunidad duradera.

La hepatitis A no tiende a la cronicidad, pero entre 10 y 15% de los pacientes pueden presentar una colestasis persistente y/o una hepatitis recidivante tras la infección inicial, que suele resolverse entre dos y seis meses, pero hay que considerarla infecciosa y con capacidad de transmisión. En 0.015 a 0.5% de los casos puede dar lugar a una hepatitis fulminante.^{1,2}

La transmisión del VHA es fecal-oral, por lo que el lavado de manos constituye la principal medida preventiva.⁴

Con base en la epidemiología, existen tres tipos de incidencia que tienen que ver con el número de casos: alta, intermedia o baja. México es un país de alta incidencia y endemidad intermedia (la endemidad tiene que ver con el riesgo de adquirir la enfermedad, de acuerdo con el número de casos y las condiciones del país). La endemidad intermedia se refiere a una zona de alta incidencia, pero en un país donde se tienen diferentes comportamientos, dependiendo de la región geográfica. Solamente entre cinco o

seis de cada diez niños tienen anticuerpos contra hepatitis cuando entran a la escuela, de manera que cuatro de cada diez no tienen protección y presentan riesgo de infección; más aún, los que siguen sin protección en la adolescencia o como adultos, tienen mayor probabilidad de padecer hepatitis fulminante.¹

La gravedad está relacionada con la edad, ya que a partir de los 11 años puede haber mayor destrucción hepática. La segunda condición de gravedad es la hepatopatía previa, pues estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatitis fulminante.

Fuera del hígado el virus puede producir rash, artralgias, vasculitis, glomerulonefritis, artritis, insuficiencia renal, miocarditis, trombocitopenia y afección en la médula ósea, lo que condiciona anemia aplásica y producción de crioglobulinas; estas patologías son más frecuentes en mujeres. La mortalidad va aumentando con la edad: desde 0.03 en menores de cinco años hasta 1.7 en mayores de 45 años.^{1,2,6}

En mayo 2016, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la primera estrategia mundial del sector de la salud contra hepatitis víricas, 2016-2021, en la que destaca el papel fundamental de la cobertura sanitaria universal y cuyas metas están alineadas con las de los objetivos de desarrollo sostenible. El objetivo último de la estrategia es eliminar las hepatitis víricas como problema de salud pública. Con ese propósito, fija como metas mundiales para 2030 reducir en 90% las nuevas infecciones por virus de la hepatitis y en 65% la mortalidad por las enfermedades que causan, asimismo define las medidas que han de adoptar los países y la Secretaría de Salud Pública de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para alcanzar estas metas.²

Tipos de vacuna y contenido

En México existen cuatro vacunas de virus de hepatitis A inactivado: Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals, Research Triangle Park, Carolina del Norte, Estados Unidos), Vaqta (Merck & Co Inc, Whitehouse Station, Nueva Jersey, Estados Unidos), Nothav (Chiron S.P.A.) y Avaxim (Sanofi Pasteur). Las vacunas actualmente autorizadas son preparadas de VHA inactivados con formaldehído; tres de ellas utilizan aluminio como adyuvante y en otra se usan liposomas como adyuvante. Vaqta no contiene conservantes. Havrix contiene 0.5% de 2-fenoxietanol como conservante^{3,6} (cuadros 1-4). Havrix y Vaqta se pueden intercambiar como dosis de refuerzo.⁷

La edad mínima autorizada para su administración es a partir de los 12 meses de edad, aunque puede estar justificada su aplicación a partir de los seis meses en determinadas circunstancias.^{2,8}

La vacuna contra hepatitis A se puede encontrar en combinación con la vacuna contra hepatitis B (Twinrix), o bien en combinación con la vacuna contra fiebre tifoidea (Tyavax).²

Asociación de vacunas

La asociación concomitante de otras vacunas en lugares distintos y con jeringas diferentes no se considera que pueda interferir con la respuesta a la vacuna antihepatitis A.

- Las diferentes vacunas disponibles contra hepatitis A se pueden administrar con la vacuna contra fiebre amarilla y la vacuna antitifoidea de polisacáridos.

- En niños se puede aplicar con las vacunas triple viral (sarampión, paperas y rubeola), antineumocócica heptavalente conjugada y poliomielitis inactivada.²
- Si se utiliza la vacuna combinada de hepatitis A+B, es necesario administrar tres dosis (cero, uno y seis meses) o bien un esquema de cuatro dosis (cero, siete, 21-30 días y 12 meses), se indica principalmente en adultos con riesgo elevado de infección.^{2,3}
- Esta dosis repetida (la tercera dosis) se administra en cualquier momento alrededor de seis meses después de la primera dosis, el esquema puede considerarse completo.

Cuadro 1.
Características de Havrix^{6,9,10}

Laboratorio productor de Bélgica GlaxoSmithKline (GSK)	Havrix® 720 Junior	Havrix® 1440 Adulto
Presentación	Pediátrica (0.5 ml)	Adulto (1.0 mL)
Número de dosis	Dosis inicial y un refuerzo 6 a 12 meses después	
Edad recomendada	1-18 años	≥ 19 años
Suspensión de virus inactivados de hepatitis A cepa HM 175, propagado en células diploides humanas MRC5	720 U.EL*	1440 U.EL
Hidróxido de aluminio	0.250 mg	0.5mg
Residuos de sulfato de neomicina	<10 nanogramos	<20 nanogramos
Formaldehído, fosfato disódico, fosfato monopotásico, polisorbato 20, cloruro de potasio, cloruro de sodio, agua inyectable		
Presentación y reconstitución	Suspensión inyectable en jeringa precargada	

Cuadro 2.
Características de Vaqta^{2,6,11}

Laboratorio productor de EUA Merck Sharp&Dohme Corp. (MSD)	VaqtaPed®	Vaqta®
Presentación	Pediátrica (0.5 ml)	Adulto (1.0 mL)
Número de dosis	Dosis inicial y un refuerzo 6 a 18 meses después	
Edad recomendada	1-17 años	≥ 18 años
Suspensión de virus inactivados de hepatitis A cepa CR 326, propagado en células diploides humanas MRC5	25 unidades del antígeno del virus de la hepatitis A	50 unidades del antígeno del virus de la hepatitis A
Sulfato hidrofosfato de aluminio amorfo	0.225 mg	0.45 mg
Formaldehído	<0.8µg/mL	
Trazas de neomicina, albúmina		
Cloruro de sodio		
Látex en el tapón del vial		
Presentación y reconstitución	Suspensión inyectable en jeringa precargada	

Cuadro 3.
Características de Avaxim^{2,6,11}

Laboratorio productor de Francia (Sanofi Pasteur S.A.)	Avaxim 80®	Avaxim 160®
Presentación	Pediátrica (0.5 ml)	Adulto (0.5 mL)
Número de dosis	Dosis inicial y un refuerzo 6 a 36 meses después	
(Se puede administrar dentro de los siete años posteriores a la primera dosis)		
Edad recomendada	1-15 años	≥ 12 años
Suspensión de virus inactivados de hepatitis A cepa GBM, propagado en células diploides humanas MRC5	80 U.EL	160 U.EL
Hidróxido de aluminio	0.15 mg	0.3 mg
Formaldehído		
2-fenoxietanol		
Medio 199 Hanks		
Presentación y reconstitución	Disponible en viales uni y multidosis. Jeringa precargada	

* Unidades Elisa (U.EL): unidades de antígeno del virus de la hepatitis A.

Cuadro 4.
Características de Nothav⁴

Laboratorio productor de Italia (Chiron S.P.A.)	Nothav®
Presentación	Pediátrica (0.5 mL)
Suspensión de virus inactivados de hepatitis A cepa HM 175, propagado en células diploides humanas MRC5	12 U.EL
Formaldehído	
Liposomas como adyuvante enriquecida con proteínas del virus de la influenza: hemaglutinina y neuraminidasa	

Cuadro 5.
Características de la vacuna contra hepatitis A+B²

	Twinrix adultos	Twinrix pediátrica
Laboratorio fabricante	GSK	GSK
Adyuvante	Hidróxido de aluminio Fosfato de aluminio	Hidróxido de aluminio Fosfato de aluminio
Dosis de antígeno VHA Formulación para adultos	Twinrix adultos ≥ 16 años 720 unidades ELISA	
Dosis de antígeno VHA Formulación para niños y adolescentes		Twinrix pediátrica 1-15 años 360 unidades ELISA
Dosis µg de *HBSAG ²	20	10
Presentación y reconstitución	Suspensión inyectable en jeringa precargada	Suspensión inyectable en jeringa precargada
Volumen por dosis (ml)	1 ml	0.5 ml

* HBSAG: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

Cuadro 6.
Indicaciones para la aplicación de la vacuna contra hepatitis A^{2,4,7}

Indicación	Descripción
Todos los niños \geq un año de edad	
Personas que viajan a zonas de alta endemicidad o países de endemicidad intermedia	Principalmente África, América Central y Sudamérica y el sur y sudeste de Asia
Niños entre seis a 11 meses pueden recibir la vacuna antes del viaje a zonas endémicas, esta dosis no debe considerarse dentro de las dosis que deberán aplicarse después de los 12 meses de edad	
Personas que presentan estilos de vida que suponen un mayor riesgo de infección	Hombres que tienen sexo con hombres
Personas que usan drogas intravenosas y no intravenosas	
Personas sin hogar o vivienda inestable	
Personas con riesgos ocupacionales	Personas que trabajan en laboratorios con el vHA o con primates infectados con vHA
Personas que prestan atención médica a usuarios de drogas intravenosas y las no intravenosas	
Personas que trabajan en casas hogar para personas con capacidades diferentes	
Personas que trabajan en centros penitenciarios	
Mujeres embarazadas	Si tienen riesgo de infección
Personas VIH positivas	Personas a partir de los 12 meses de edad con infección por el virus de inmunodeficiencia humana
Pacientes con enfermedad hepática crónica (personas con infección por el virus de la hepatitis B y C, cirrosis, hígado graso, enfermedad hepática alcohólica, hepatitis autoinmune o niveles de alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa superiores al doble del límite superior normal)	Si tiene riesgo de desarrollar hepatitis fulminante y no está inmunizado
A partir del 3 de julio 2020, los trastornos de la coagulación ya no se consideran una indicación para la aplicación de la vacuna	
Miembros del hogar y contactos cercanos de niños provenientes de países con endemicidad intermedia o alta	En caso de una adopción internacional, la vacunación debe iniciar al menos dos semanas antes de la llegada del adoptado
Personas expuestas recientemente a hepatitis A	
(Contactos en el hogar, drogas intravenosas compartidas, cuidadores que no utilizan equipo de protección personal, contacto sexual con personas de riesgo o exposición a una fuente común)	La vacuna debe administrarse al mismo tiempo que la inmunoglobulina dentro de las dos semanas posteriores a la exposición
Los pacientes índices deben tener confirmación serológica antes de la administración de inmunoglobulina	
Si se administró una dosis de la vacuna contra hepatitis A más de un mes previo a la exposición, no es necesaria la aplicación de inmunoglobulina	
Pacientes que han recibido o están a la espera de recibir un trasplante hepático	
Personas con síndrome de Down y sus cuidadores	El síndrome de Down no implica un mayor riesgo de infección por el virus de hepatitis A, pero se recomienda la vacunación por las deficiencias que presentan en su sistema inmunológico, la frecuente asistencia a centros de atención especializada y su predisposición a padecer formas crónicas por el virus de hepatitis B, circunstancia que implica riesgo de una enfermedad grave por el virus de hepatitis A en caso de coinfección
Personas que solicitan la vacuna y no han sido inmunizadas previamente	

Profilaxis antes de la exposición

Lactantes de seis a once meses de edad que viajarán a países de endemicidad alta, deberán ser vacunados previo al viaje. Esta dosis aplicada no cuenta dentro del esquema de vacunación recomendado, por lo que a los 12 meses se deberá iniciar el programa completo de inmunización primaria de dos dosis contra hepatitis A.⁷

Profilaxis después de la exposición

- Los pacientes no inmunizados que tuvieron una exposición reciente (durante las últimas dos semanas) al VHA deberán ser vacunados tan pronto como sea posible; inmunodeprimidos o con enfermedad hepática crónica deberán recibir también una dosis de inmunoglobulina.^{3,7}
- En casos de hacinamiento, la administración de la primera dosis de la vacuna debe realizarse lo antes posible (menos de 14 días) y se deben alcanzar coberturas de vacunación $\geq 80\%$, ya que se ha demostrado que esto limita el avance de un brote.^{2,7,8}

Vacunación en situaciones especiales

- A los pacientes a quienes se planee iniciar quimioterapia deben vacunarse al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento, y a aquellos a los que se les administraron vacunas inactivadas mientras recibían quimioterapia, deben revacunarse al recuperar la competencia inmunológica.
- En pacientes con hemodiálisis o inmunodeficiencias es posible que no se obtengan las concentraciones adecuadas de anticuerpos antihepatitis A después de recibir el esquema primario de inmunización, por lo que se requieren dosis complementarias.^{2,6}
- En pacientes con hemofilia (riesgo de hemorragia después de una inyección intramuscular) se recomienda antes de la aplicación de la vacuna una dosis del factor que le corresponda (factor VIII o IX); para la administración de la vacuna deberá utilizarse una aguja fina (calibre 23 o menor) y aplicar una presión firme en el sitio de aplicación durante al menos dos minutos (sin frotar) e informar al paciente sobre el riesgo de un hematoma en el sitio de aplicación.⁷ Cabe mencionar que el etiquetado de los productos canadienses (Vaqta) sugiere que pueden administrarse por vía subcutánea en este tipo de pacientes, sin embargo, esto conlleva a un mayor riesgo de reacciones locales como la formación de un nódulo en el sitio de la inyección. En personas sanas en quienes se administró una dosis inicial subcutánea de Vaqta, la seroconversión fue más lenta que la observada después de la aplicación intramuscular.⁷

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Todas las vacunas contra VHA son muy inmunógenas. Más de 95% de los adultos desarrollarán anticuerpos protectores superiores a 20 mUI/ml dentro de las cuatro semanas de una dosis única de cualquiera de las vacunas, y alcanzarán el 100% al recibir la dosis de refuerzo. Entre los niños y adolescentes,

más de 97% serán seropositivos al mes de la primera dosis y el 100% desarrollará anticuerpos protectores después de la segunda dosis. En ensayos clínicos, todos los receptores tenían niveles protectores de anticuerpos después de dos dosis, títulos semejantes a los obtenidos tras la infección natural. Aunque poco después de la segunda dosis las concentraciones de anticuerpos declinan rápidamente, se estima que concentraciones superiores a 20 mUI/ml persistirán un mínimo de 20 a 25 años, lo que asegura una larga duración de la protección conferida por la vacuna.^{1,2,7}

Dada la elevada inmunogenicidad de la vacuna, no se recomienda rutinariamente la determinación de anticuerpos posteriores a la vacunación, aunque podría considerarse en pacientes con inmunodeficiencias. El comité asesor sobre prácticas de inmunización (junio 2019) recientemente recomendó la medición de anticuerpos, al menos, un mes después de la vacunación contra hepatitis A; en pacientes inmunodeprimidos, personas VIH positivas, receptores de trasplantes de médula ósea y en pacientes que reciben quimioterapia. Se puede considerar la posibilidad de revacunar a estas personas si no tuvieron una respuesta inmune adecuada ($\text{IgG} \geq 10 \text{ mUI/ml}$) después de la primovacuna. En estos casos, las pruebas serológicas posteriores a la revacunación con dos dosis deben realizarse, al menos, un mes después de la segunda dosis. Si la respuesta a la revacunación aún no es adecuada ($< 10 \text{ mUI/ml}$), no se recomienda vacunación adicional.^{2,13,14}

Contraindicaciones

- Antecedente de reacción alérgica o de hipersensibilidad a la vacuna del virus de hepatitis A o alguno de sus componentes, incluyendo neomicina.⁶
- Alergia a látex, ya que el embalaje de algunas vacunas incluye este material.⁷

Cuadro 7.
Contraindicaciones y precauciones^{7,14}

Contraindicaciones	Reacción alérgica grave después de una dosis previa o a un componente de la vacuna
Precauciones	La vacunación no debe retrasarse en pacientes con enfermedad aguda leve (con o sin fiebre) La enfermedad febril depende de la gravedad de los síntomas y la etiología de la enfermedad. Se debe aplazar la administración en pacientes con enfermedad aguda moderada o grave (con o sin fiebre)
Condiciones en las que se deben administrar las vacunas, si está indicado	Debe evaluarse el riesgo beneficio para la vacunación de mujeres gestantes; en general la aplicación de vacunas inactivas no se asocia con mayores riesgos para el feto Se recomienda aplicar la vacuna en pacientes embarazadas en riesgo de infección por hepatitis A o a pacientes que están en riesgo de presentar complicaciones graves si adquieren la infección durante el embarazo

Advertencias/precauciones

- Lesión en el hombro relacionada con la administración de la vacuna. Si la vacuna se aplica muy alta en la parte superior del brazo puede causar lesiones en el hombro (por ejemplo, bursitis o tendinitis del hombro), las cuales ocasionan dolor y limitación de los arcos de movimiento, por lo que debe aplicarse correctamente en el músculo deltoides (inyectar en el centro, en la parte más gruesa del músculo) para reducir el riesgo de lesiones asociadas a la aplicación de la vacuna.
- Síncope. Se ha relacionado la presencia de síncope con la aplicación de vacunas inyectables en los siguientes 15 minutos posteriores a su aplicación, lo podría ocasionar lesiones graves de forma secundaria (fractura de cráneo, hemorragia cerebral), por lo que si se produce una actividad similar a una convulsión asociada con el síncope, se deberá mantener al paciente en decúbito supino o en posición de Trendelenburg para establecer una adecuada perfusión cerebral.^{3,7}

Cuadro 8.
Lesiones causadas por la vacuna⁷

Vacuna	Enfermedad, discapacidad, lesión o afección cubierta	Periodo desde el primer síntoma o manifestación de comienzo o desde el agravamiento significativo tras la administración de la vacuna
Vacunas contra la hepatitis A	Lesión de hombro relacionada con la administración de la vacuna	≤ 48 horas
	Síncope vasovagal	≤ 1 hora

Reacciones secundarias

La frecuencia de los eventos adversos varía de acuerdo con la edad, el producto utilizado y la aplicación concomitante de otras vacunas, sin embargo, los más comunes en el sitio de la aplicación de la vacuna son el dolor y el eritema, son frecuentes la inflamación y la formación de un nódulo. Los eventos son autolimitados y no requieren tratamiento.^{1,6}

Referencias

1. Romero, C.R., *Vacuna y vacunación. Fundamentos y manejo de las inmunizaciones*, México, Editorial Panamericana, 2013, pp. 94-98.
2. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP), "Hepatitis A", *Manual de vacunas en línea de la AEP*, Madrid, AEP, 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-28>.
3. Kimberlin, W.D., Brady, T.M. y Jackson, M.A., *Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría*, México, Editorial Panamericana, 31ª ed., 2018, pp. 457-466.
4. Desai, N.A. y Kim, Y.A., "Management of hepatitis A in 2020-2021", *JAMA*, 2020: E1-E2.
5. Foster, M.A., Hofmeister, M.G., Kupronis, B.A. et al., "Increase in hepatitis A virus infections-United States, 2013-2018", *Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68 (18): 413-415.
6. Secretaría de Salud, *Manual de vacunación 2017*, Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Consejo Nacional de Vacunación.
7. "Hepatitis A vaccine (hepa): pediatric drug information".

En más de 10% de los casos se reportó:

- Sistema nervioso central: somnolencia, cefalea e irritabilidad
- Gastrointestinal: disminución del apetito
- Neuromuscular y esquelético: debilidad
- Misceláneos: fiebre mayor de 38 °C dentro de los primeros cinco días después de la vacunación

Únicamente de 1 a 10% de los casos:

- Sistema nervioso central: escalofríos, fatiga, insomnio y malestar general
- Dermatológicos: erupción cutánea
- Endocrinológico: sangrado menstrual
- Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, constipación, gastroenteritis, náusea y vómito
- Local: hematoma y/o induración en el sitio de aplicación
- Neuromuscular y esquelético: dolor en el brazo o en la espalda, mialgias o rigidez
- Oftálmico: conjuntivitis
- Otitis: otitis media
- Respiratorio: asma, tos, congestión nasal, rinoфаринgitis, rinitis, rinorrea, infección del tracto respiratorio superior
- Misceláneos: llanto persistente, fiebre ≥ 38.8 °C (dentro de los siguientes cinco días posteriores a la aplicación de la vacuna)

En menos de 1% de los casos:

- Anafilaxia, angioedema, artralgias, ataxia, bronquiolitis, broncoconstricción, laringotraqueitis, deshidratación, dermatitis, mareo, disgeusia, disnea, encefalitis, eritema multiforme, irritación ocular, hiperhidrosis, reacción de hipersensibilidad, hipertonía, hipoestesia, síndrome de Guillain-Barre, elevación de transaminasas séricas (transitorio), insomnio, ictericia, linfadenopatías, esclerosis múltiple, mielitis, neuropatía, fotofobia, neumonía, convulsiones, urticaria, trombocitopenia, vasculitis, sibilancias, exantema viral, erupción en el sitio de la aplicación, síncope.^{7,14}

- En Calderwood S (ed.), *UpToDate*, Waltham, Mass., UpToDate, 2020. Consultado en 2020. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-a-vaccine-hepa-pediatric-drug>.
8. Aldea, N.M., Bayas, R.J. y Moraga, L.P., "Programas de vacunación universal contra la hepatitis A en el mundo", *Vacunas*, 2012; 13: 150-162.
 9. Havrix (hepatitis A vaccine) (precribing information), Research Triangle Park, NC, GlaxoSmithKline, diciembre de 2018.
 10. Havrix (hepatitis A vaccine) (producto monograph), Mississauga, Ontario, Canadá, GlaxoSmithKline, noviembre de 2018.
 11. Vaqta (hepatitis A vaccine, inactivated) (precribing information), Whitehouse Station, NJ, Merck &Co, diciembre de 2018.
 12. Avaxim (hepatitis A vaccine) (Canadian product monograph), Toronto, Ontario, Canadá, Sanofi Pasteur Limited, junio de 2019.
 13. Doshani, M., Weng, M., Moore, K.L. *et al.*, "Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of Hepatitis A vaccine for persons experiencing homelessness, *Morb Mortal Wkly Rep*, 2019, 68 (6): 153-156.
 14. Centro Nacional de Inmunización y Enfermedades Respiratorias, "Recomendaciones generales sobre inmunización: recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP)".
 15. *MMWR* Recomm Rep, 2011, 60 (29): 993; *MMWR* Recomm Rep, 2011; 60 (2): 1-64. [PubMed 21293327].