

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A HEPATITIS A EN GRUPOS DE RIESGO

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Abril 2017



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

Elaboración y revisión del documento

Elaboración del documento

Grupo de Trabajo hepatitis A 2017:

- Aurora Limia Sánchez y Silvia Rivera Ariza*. (SPSyE, MSSSI) *Asistencia Técnica TRAGSATEC
- M^a José Sierra Moros (CCAES, MSSSI)
- Inmaculada Vera Gil (SSE, MSSSI)
- M^a Carmen Varela Martínez y Rosa Cano Portero (CNE, ISCIII)
- José Antonio Navarro Alonso y Jaime Jesús Pérez Martín (Murcia)
- Luis Urbiztondo Perdices (Cataluña)
- Manuel Méndez Díaz (Aragón)
- José Antonio LLuch Rodrigo, Antonio Portero Alonso y Eliseo Pastor Villalba (C. Valenciana)
- María Luisa García Gestoso (Andalucía)

Coordinación del trabajo: Aurora Limia Sánchez (Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad).

Revisión y aprobación

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 9 marzo 2017 y 19 abril 2017.

Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. 5 abril 2017.

Comisión de Salud Pública. 10 mayo 2017.

La información contenida en este documento debe ser referenciada en caso de su utilización.

Referencia sugerida de este documento

Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional, 2017.

Índice

Acrónimos utilizados	3
Resumen ejecutivo	4
<i>Executive summary</i>	4
1. Introducción	5
2. Vacunas comercializadas frente a HA	5
3. Programa de vacunación frente a HA.	7
4. Seroprevalencia de anticuerpos en la población	8
5. Recomendaciones de utilización de vacuna frente a hepatitis A en adultos.....	10
6. BIBLIOGRAFÍA	11

ACRÓNIMOS UTILIZADOS

CCAA: Comunidades autónomas

CISNS: Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud

EDO: Enfermedad de Declaración Obligatoria

HA: Hepatitis A

HB: Hepatitis B

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

PID: Personas que se inyectan droga

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

VHA: Virus de la hepatitis A

VHB: Virus de la hepatitis B

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

RESUMEN EJECUTIVO

Teniendo en cuenta que España es un país de baja endemicidad de hepatitis A, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud recomienda la vacunación selectiva frente a hepatitis A en grupos de riesgo. La vacunación sistemática no se recomienda, aunque Cataluña y las ciudades de Ceuta y Melilla incluyen esta vacunación en niños.

Este documento actualiza las recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo.

EXECUTIVE SUMMARY

Spain is considered a low endemic country for hepatitis A and only immunization for risk groups is recommended from the Interterritorial Council of the National Health System. Routine immunization is not recommended but it is included in the immunization programme in Catalonia and the cities of Ceuta and Melilla.

This document updates the recommendations for immunization against hepatitis A in risk groups.

1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis A (HA) es una enfermedad aguda causada por el virus de la hepatitis A (VHA), que pertenece al género Hepatovirus, familia Picornaviridae.

El virus se replica en los hepatocitos, se libera en la secreción biliar y se encuentra en altas concentraciones en las heces¹. La transmisión ocurre principalmente por vía fecal-oral a través del consumo de agua o comida contaminada o por contacto directo de persona a persona^{2,3,4}.

Los síntomas clínicos típicos incluyen ictericia, acolia y coluria. Estos pueden ir acompañados de anorexia, náuseas, vómitos intermitentes, fiebre, dolor abdominal, heces pálidas y pérdida de peso⁵. La gravedad de la enfermedad aumenta con la edad. Los niños pequeños suelen ser asintomáticos mientras que los adultos tienden a presentar síntomas más graves como la ictericia^{6,7}. La insuficiencia hepática fulminante y la muerte son raras (aproximadamente 0,2% de los casos clínicos) y suelen ocurrir en las personas mayores o con una enfermedad hepática crónica⁸. Los casos con síntomas graves pueden requerir varios días de hospitalización, lo que ocasiona un aumento de los costes médicos y la pérdida de productividad debido al absentismo del trabajo o de la escuela⁹.

El período de incubación medio es de 28 días (rango: 15-50 días) y la infectividad máxima ocurre 2 semanas antes del inicio de la ictericia y disminuye rápidamente después¹⁰. La enfermedad se diagnostica mediante la detección de marcadores serológicos (IgM anti-VHA) o moleculares (ARN del VHA) de la infección aguda por el VHA^{11,12}.

Se estima que en el mundo se producen, anualmente, alrededor de 1,5 millones de casos de hepatitis A¹³. Existen grandes diferencias geográficas en el nivel de endemidad de la hepatitis A que varía según las condiciones sanitarias, el desarrollo socioeconómico y la disponibilidad de vacunas

España es un país de baja endemidad de hepatitis A; entre 2012 y 2015 la tasa de incidencia anual fue de menos de 1,5 casos notificados por 100.000 habitantes. Los niños entre 5 y 9 años suelen ser el grupo más afectado. La mayor incidencia ocurre en general en las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla¹⁴. Desde el año 2016 se está observando un aumento de casos de HA que afecta fundamentalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH) entre 18 y 64 años de edad.

La hepatitis A es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España¹⁵. Desde 1997 se notifican a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) datos básicos de hepatitis A, y a partir de 2015 se incorporaron nuevas variables a notificar como: datos sobre el vehículo de la infección, antecedentes de viaje, ámbito de exposición e identificación de la muestra clínica en caso de su envío al Laboratorio Nacional de Referencia.

2. VACUNAS COMERCIALIZADAS FRENTE A HA

En la tabla 1 se presentan las vacunas actualmente autorizadas para su comercialización en España. En la actualidad se comercializan en España vacunas inactivadas frente a hepatitis A de las compañías GSK (Havrix 1440 para adulto y Havrix 720 para personas entre 1 y 18 años) y MSD (Vaqta 50 para adultos y Vaqta 25 para personas entre 1 y 17 años). Además, con motivo de la reciente disolución de la compañía Sanofi-Pasteur-MSD, la compañía Sanofi Pasteur Europe es titular del registro de la vacuna Avaxim (solo para mayores de 16 años).

Por otra parte, también están autorizadas vacunas con antígenos frente a los virus de hepatitis A y B: Twinrix, en presentación pediátrica y para adulto, de la compañía GSK, y Ambirix, para menores de 16 años, también de la compañía GSK. Esta última vacuna no se ha comercializado en los últimos años y por eso no se comentan más datos de esta vacuna.

Tabla 1 – Vacunas comercializadas actualmente en España frente a hepatitis A: composición, presentación, volumen y edad de administración

NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	PRESENTACIÓN	VOLUMEN Y EDAD ADMINISTRACIÓN	
AVAXIM SANOFI PASTEUR EUROPE	Una dosis de 0,5 mililitros contiene: Virus de la hepatitis A de la cepa GBM (inactivados) ^{1,2} 160 U ³ ¹ Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ² Adsorbidos en hidróxido de aluminio, hidratado (0,3 miligramos de Al) ³ En ausencia de una referencia estandarizada internacional, el contenido de antígeno se expresa utilizando una referencia interna.	Suspensión inyectable en jeringa precargada.	0,5 ml	≥16 años
HAVRIX 720 GLAXOSMITHKLINE, S.A.	Una dosis (0,5 ml) de Havrix 720 contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,2} 720 Unidades ELISA ¹ Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ² Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,25 mg Al ³⁺	Suspensión inyectable en jeringa precargada	0,5 ml	>1 año - 18 años
HAVRIX 1440 GLAXOSMITHKLINE, S.A.	Una dosis (1,0 ml) de Havrix 1440 contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,2} 1440 Unidades ELISA ¹ Producidos en células diploides humanas (MRC-5) ² Adsorbido en hidróxido de aluminio hidratado Total: 0,50 mg Al ³⁺	Suspensión inyectable en jeringa precargada	1 ml	≥19 años
VAQTA 25 MSD	Una dosis (0,5 ml) contiene: Virus de la Hepatitis A (cepa CR 326F) (inactivados) ^{1,2} , 25 U ³ ¹ Producidos en fibroblastos (MRC-5) diploides humanos. ² Adsorbidos en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,225 mg de Al ³⁺). ³ Unidades medidas de acuerdo al método interno del fabricante - Merck Sharp & Dohme Corp.	Suspensión inyectable en jeringa precargada	0,5 ml	12 meses-17 años
VAQTA 50 MSD	Una dosis (1 ml) contiene: Virus de la Hepatitis A (cepa CR 326F) (inactivados) ^{1,2} , 50 U ³ ¹ Producidos en fibroblastos (MRC-5) diploides humanos. ² Adsorbidos en sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (0,45 mg de Al ³⁺). ³ Unidades medidas de acuerdo al método interno del fabricante - Merck Sharp & Dohme Corp.	Suspensión inyectable en jeringa precargada	1 ml	≥18 años
TWINRIX PEDIÁTRICO GLAXOSMITHKLINE, S.A.	1 dosis (0,5 ml) contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,2} 360 Unidades ELISA Antígeno de superficie de hepatitis B ^{3,4} 10 microgramos ¹ Producido en células diploides humanas (MRC-5) ² Adsorbido en hidróxido hidratado de aluminio 0,025 miligramos Al ³⁺ ³ Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) ⁴ Adsorbido en fosfato de aluminio 0,2 miligramos Al ³⁺	Suspensión inyectable en jeringa precargada	0,5 ml	>1-15 años
TWINRIX ADULTO GLAXOSMITHKLINE, S.A.	1 dosis (1 ml) contiene: Virus de la hepatitis A (inactivados) ^{1,2} 720 Unidades ELISA Antígeno de superficie de la Hepatitis B ^{3,4} 20 microgramos ¹ Producido en células diploides humanas (MRC-5) ² Adsorbido en hidróxido hidratado de aluminio 0,05 miligramos Al ³⁺ ³ Producido por tecnología de ADN recombinante en células de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) ⁴ Adsorbido en fosfato de aluminio 0,4 miligramos Al ³⁺	Suspensión inyectable en jeringa precargada	1 ml	≥16 años

Fuente: Fichas técnicas de Havrix 720, Havrix 1440 Vaqta 25, Vaqta 50, Twinrix pediátrico y Twinrix adulto. AEMPS y EMA.

En España está autorizada y comercializada una inmunoglobulina humana inespecífica con indicación frente a HA (Beriglobina P de CSL BEHRING S.A.). Esta Ig inespecífica presenta títulos suficientes para proteger frente a HA ante una exposición, por lo que esta indicación figura en su ficha técnica (tabla 2).

Tabla 2 – Inmunoglobulina humana inespecífica autorizada y comercializadas actualmente en España frente a hepatitis A: composición, presentación e indicación.

NOMBRE COMERCIAL	COMPOSICIÓN	PRESENTACIÓN	INDICACIONES
BERIGLOBINA P CSL BERING S.A.	1 mL contiene: Proteína humana 160 mg - Inmunoglobulina humana contenido mínimo 95% - Anticuerpos antihepatitis A contenido mínimo 100 U.I.	Solución inyectable	1. Terapia de sustitución para pacientes con síndrome de deficiencia de anticuerpos, derivados de problemas en la síntesis de anticuerpos, de tipo primario o secundario. 2. Profilaxis de la hepatitis A antes de la exposición en el caso de viajeros que se desplacen a zonas endémicas de hepatitis A o durante 2 semanas después del contacto. 3. Profilaxis o atenuación del sarampión en personas expuestas previamente en un plazo inferior a una semana, si no se dispone de IgG específica del sarampión. 4. Profilaxis de la rubéola en mujeres susceptibles embarazadas dentro de las 72 horas después de la exposición, si no se dispone de la inmunoglobulina específica de la rubéola. No existe una seguridad clínica completa sobre la eficacia de esta medida. Los síntomas en la madre podrían ser suprimidos, mientras que la replicación vírica continúa produciéndose en el feto.

Fuente: Ficha técnica Beriglobina P. AEMPS¹⁶.

3. PROGRAMA DE VACUNACIÓN FRENTE A HA

Desde el CISNS se recomienda la vacunación selectiva frente a HA en grupos de riesgo¹⁵, estando este programa implementado en todas las CCAA. No se recomienda la vacunación sistemática¹⁷, aunque Cataluña y las ciudades de Ceuta y Melilla incluyen la vacunación sistemática en niños (tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en algunas CCAA (año de introducción)

CCAA	Edad de vacunación HA (año de comienzo)
Cataluña	12 meses y 6 años (2014)* Programa piloto en 6º curso de primaria (1998)
Ceuta	15 y 24 meses; HA+HB, 13 años (2000)
Melilla	15 y 24 meses; HA+HB, 13 años (2000)

*Cataluña: desde 2016 se vacuna a los 15 meses y 6 años

Fuente: Revisión del Calendario de Vacunación. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. CISNS. MSSSI¹⁷.

La vacunación frente a hepatitis A, tanto con vacunas pediátricas como de adultos, consiste en la administración de una única dosis. Para asegurar la protección a largo plazo se recomienda administrar una dosis de recuerdo a partir de los 6 meses. No se ha establecido la necesidad de administración de dosis de recuerdo tras la administración de dos dosis.

Se ha demostrado que tras la administración de una dosis de una marca comercial, puede completarse con la segunda dosis de otro laboratorio^{18,19,20}.

Sin embargo, no está autorizada ni existe evidencia científica de la vacunación de adultos con dos dosis de vacuna pediátrica, por lo que no se debe realizar.

Se estima que el 85-95% de los inmunocompetentes vacunados con una dosis adquieren anticuerpos protectores 10-14 días tras la vacunación y el 100% tras la administración de la dosis de recuerdo^{21,22}.

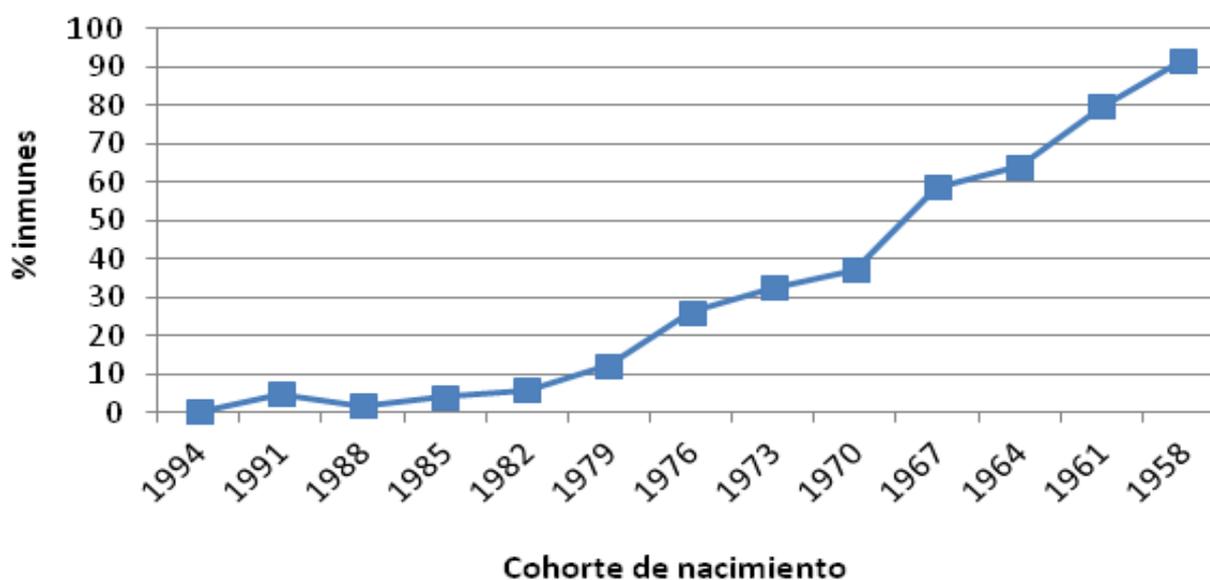
La vacunación con vacunas combinadas HA+HB consiste en la administración de tres dosis con pauta 0-1-6 meses. En situaciones excepcionales (viaje) puede utilizarse pauta acelerada 0-7-21 días con dosis de recuerdo a los 12 meses^{23,24}. La pauta de vacunación debe completarse con la misma vacuna.

La vacunación frente a hepatitis B (HB) en adolescentes se acordó en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) en el año 1992 (Cataluña comenzó en el año 1991) y en el año 1996 todas las comunidades autónomas (CCAA) lo tenían implantado. Además, se acordó la inclusión progresiva de la vacunación en recién nacidos desde ese mismo año 1996, estrategia que no se llegó a completar en todas las CCAA hasta el año 2002²⁵. Por lo tanto, podemos considerar que los **nacidos en España a partir de 1986** están vacunados frente a HB.

4. SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS EN LA POBLACIÓN

En el estudio seroepidemiológico realizado en 1996²⁶ se muestra una seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A superior al 80% en los nacidos con anterioridad a 1960 (figura 1), siendo del 77,3% en el grupo de edad nacido entre 1957 y 1966, similar a otros estudios realizados en el ámbito de las CCAA (tabla 4). En Cataluña, han recibido vacunación los nacidos a partir de 1987. Por lo tanto, se puede considerar que las personas nacidas en España antes de 1960 son mayoritariamente inmunes por infección natural, aumentando la susceptibilidad progresivamente en los nacidos en años posteriores. La vacunación en grupos de riesgo se incluyó en España en 1997, estando con anterioridad solamente indicado en viajeros que se desplazaban a países endémicos de hepatitis A¹⁵.

Figura 1. Porcentaje de población inmune a hepatitis A, por cohorte de nacimiento



Fuente: Estudio seroepidemiológico en España, 1996. CNE. ISCIII²⁶

Tabla 4. Seroprevalencia de hepatitis A en estudios realizados en España.

Ámbito del estudio	Año	Grupos de edad según cohorte de nacimiento	Seroprevalencia (%)	Población susceptible (%)
España	1996	1982-1986	4,6	95,4
		1977-1981	14,8	85,2
		1972-1976	29,1	70,9
		1967-1971	42	58
		1957-1966	77,3	22,7
Madrid	2009	1994-1998	13,4	86,6
		1989-1993	14,4	85,6
		1979-1988	33,9	66,1
		1969-1978	42,8	57,2
		1949-1968	78,1	21,9
País Vasco	2009	1995-1999	4,7	95,3
		1990-1994	6,7	93,3
		1985-1989	8,9	91,1
		1980-1984	22,5	77,5
		1970-1979	38	62
		1950-1969	75,8	24,2
Galicia	2013	1989-1995	9,3	90,7
		1984-1988	15,1	84,9
		1974-1983	32,9	67,1
		1949-1973	69,5	30,5

Fuente: adaptado de estudios de Seroprevalencia en España²⁶, Madrid²⁷, País Vasco²⁸ y Galicia²⁹.

5. RECOMENDACIONES DE UTILIZACIÓN DE VACUNA FRENTE A HEPATITIS A EN ADULTOS

1. Desde el CISNS no se recomienda la utilización sistemática de la vacuna HA. Se recomienda la **vacunación preexposición** a las personas susceptibles que tienen un mayor riesgo de infección y aquellas que tienen mayor riesgo de enfermedad grave en caso de infectarse.

Para determinar la susceptibilidad de las personas nacidas antes de 1977* incluidas en los grupos de riesgo, se realizará serología (determinación de IgG) siempre que sea posible.

Se consideran **grupos de riesgo**:

- a) Personas con hepatopatía crónica, ya que si bien esta patología no incrementa el riesgo de infección tienen un mayor riesgo de presentar una hepatitis fulminante.
 - b) Personas que han recibido o están esperando recibir un trasplante hepático.
 - c) Personas con conductas sexuales de riesgo: hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas y profesionales del sexo.
 - d) Personas que se inyectan drogas (PID).
 - e) Personas con riesgo ocupacional: personas que trabajan con primates no humanos y aquellas que trabajan en el laboratorio con el virus de la hepatitis A.
 - f) Viajeros que se desplazan a zonas de alta o moderada endemicidad de hepatitis A. Se debe considerar especialmente a los niños nacidos en España hijos de padres originarios de países de alta endemicidad. Se tendrá en cuenta, además de la edad, el lugar concreto del viaje y si las condiciones higiénico-sanitarias son deficientes, fuera de los circuitos turísticos habituales. Para que sea efectiva se debe administrar la vacuna al menos dos semanas antes del viaje.
2. La vacuna frente a HA es efectiva como **medida postexposición** para prevenir la infección en contactos estrechos de personas con hepatitis A. En estos casos, deberá administrarse en la primera semana tras la exposición (ver protocolo de vigilancia³⁰).
 3. La inmunoglobulina (Ig) se recomienda en profilaxis postexposición en niños menores de 1 año o en personas en las que está contraindicada la vacunación. También deberá considerarse su utilización en mayores de 50 años junto con la administración concomitante de la vacuna HA, especialmente en inmunodeprimidos (por infección por VIH o por fármacos) y hepatópatas crónicos (incluyendo infección crónica por virus de hepatitis B y virus de hepatitis C). La inmunoglobulina también se utilizará en los otros supuestos incluidos en el protocolo de vigilancia³⁰.

* No se considera un límite superior de fecha de nacimiento en el que no hacer serología. Teniendo en cuenta los estudios de seroprevalencia en España la mayoría de las personas nacidas antes de 1960 son inmunes. Si bien, hay un pequeño porcentaje de adultos mayores que permanece susceptible y la edad por sí sola es un factor de riesgo de padecer una HA grave.

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Snooks, M. J., et al. (2008). Vectorial entry and release of hepatitis A virus in polarized human hepatocytes. *J Virol* 82(17): 8733-8742.
- ² Fiore, A. E. (2004). Hepatitis A transmitted by food. *Clin Infect Dis* 38(5): 705-715.
- ³ Carl, M., et al. (1983). Food-borne hepatitis A: recommendations for control. *J Infect Dis* 148(6): 1133-1135.
- ⁴ Lima, L. R., et al. (2014). Evidence of hepatitis A virus person-to-person transmission in household outbreaks. *PLoS One* 9(7): e102925.
- ⁵ Koff, R. S. (1998). Hepatitis A. *Lancet* 351(9116): 1643-1649.
- ⁶ Morais, L. M., et al. (2006). Early infection and asymptomatic spread of hepatitis A virus in a public child care center in Rio de Janeiro, Brazil: should attending children under two years of age be vaccinated? *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101(4): 401-405.
- ⁷ Lednar, W. M., et al. (1985). Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 122(2): 226-233.
- ⁸ Franco, E., et al. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol* 4(3): 68-73
- ⁹ Arteaga, A., et al. (2009). Trends of hepatitis A hospitalizations and costs associated with the hospitalization in Spain (2000-2005). *J Viral Hepat* 16(4): 286-291.
- ¹⁰ Wasley, A., et al. (2006). Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 28: 101-111
- ¹¹ Stapleton, J. T. (1995). Host immune response to hepatitis A virus." *J Infect Dis* 171 Suppl 1: S9-14.
- ¹² Nainan, O. V., et al. (2006). Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 19(1): 63-79.
- ¹³ World Health Organization (2000). Hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 75(5): 38-44.
- ¹⁴ Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (2014). "Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. ." Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2016/RENAVE_INFORME_ANUAL_2014.pdf
- ¹⁵ Ponencia de Programas y registro de Vacunaciones. Vacunación en Adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2004. Disponible en: <http://msssi.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [Consultado 7 marzo 2017].
- ¹⁶ Ficha técnica Beriglobina P. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/46456/46456_ft.pdf [Consultado 3 mayo 2017].
- ¹⁷ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ¹⁸ Ficha técnica Vaqta 25. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61602/FichaTecnica_61602.html.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ¹⁹ Ficha técnica Vaqta 50. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61601/FichaTecnica_61601.html.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ²⁰ Ficha técnica Havrix 720 y 1440. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61396/FichaTecnica_61396.html.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ²¹ Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, et al. Impact of single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2014; 33:84-87.
- ²² WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Weekly epidemiological record* 2012;87:261-276. Disponible en: http://www.who.int/wer/2012/wer8728_29.pdf [Consultado 7 marzo 2017].

- ²³ Ficha técnica Twinrix Pediátrico. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000129/WC500044248.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ²⁴ Ficha técnica Twinrix Adulto. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000112/WC500044064.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ²⁵ Grupo de trabajo hexavalentes 2014 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Valoración de la utilización de la vacuna Hexyon en el calendario de vacunación*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacHexyon.pdf> [Consultado 28 febrero 2017].
- ²⁶ Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf> [Consultado 28 febrero 2017].
- ²⁷ García Comas L, Ordobás M, Sanz JC, Ramos B, García J, Cevallos C, Verdejo J, Barranco D, Astray J, Echevarría JM, Ortiz M, del Amo J, Moreno S. IV Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Dirección General de Atención Primaria. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid 2015. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DIVSEROVI_Documento+t%C3%A9cnico_r_evisi%C3%B3n+final+22_05_2015.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352874902909&ssbinary=true [Consultado 7 marzo 2017].
- ²⁸ I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco. 2011. Disponible en: http://www.euskadi.eus/r332732/es/contenidos/informacion/vacunas_epidem/es_4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ²⁹ Encuesta gallega de seroprevalencia 2013. Boletín epidemiológico de Galicia. Vol. XXVI - nº 4. Septiembre de 2014. Disponible en: http://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/100/BEG_XXVI_4_290914.pdf [Consultado 7 marzo 2017].
- ³⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, junio de 2015. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/PROTOCOLOS_RENAVE.pdf [Consultado 7 marzo 2017].