

La hepatitis A en la provincia de Guadalajara: aspectos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos. Recomendaciones para la vacunación.



D. Alejandro González Praetorius.

Directora: Dra. Dña. Carmen Rodríguez-Avial López-Doriga.

Julio de 2000.

24645



INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

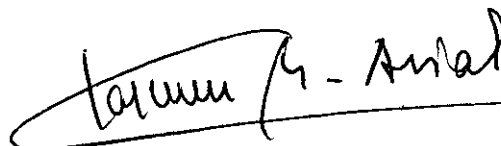
CARMEN RODRIGUEZ-AVIAL LOPEZ-DORIGA, PROFESORA TITULAR DE UNIVERSIDAD DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA: Que el Trabajo titulado "La Hepatitis en la provincia de Guadalajara: Aspectos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos. Recomendaciones para la vacunación" ha sido realizado bajo mi dirección y reúne los requisitos exigidos para su defensa como Tesis Doctoral.

VºBº
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____
(Fecha y firma)



Fdo. CARMEN RODRIGUEZ-AVIAL LOPEZ-DORIGA
(Fecha y firma)

DNI

DNI 50.277.813

12-7-2.000

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

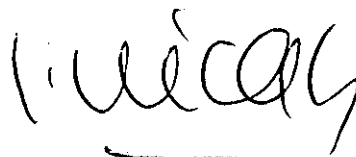
JUAN J. PICAZO DE LA GARZA, CATEDRÁTICO DE MICROBIOLOGIA Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA I DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID,

INFORMA: Que una vez examinado el Trabajo presentado por D. ALEJANDRO GONZALEZ PARETORIUS, titulado: "LA HEPATITIS A EN LA PROVINCIA DE GUADALAJARA: ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS, CLINICOS Y MICROBIOLOGICOS. RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACION", dirigido por la Profa. Carmen Rodríguez-Avial López-Dóriga, este Departamento da su conformidad para que dicho Trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

13-VII-2000

El Director del Departamento



Fdo.: JUAN J. PICAZO DE LA GARZA
(Fecha y firma) 13-7-2.000

Abreviaturas.....	6
Introducción	
1. Reseña histórica.....	7
2. Clasificación y estructura del virus de la hepatitis A.....	7
3. Epidemiología.....	9
3.1. Vías de transmisión.....	9
3.2. Incidencia de la infección por el VHA.....	11
3.3. Prevalencia de la infección por el VHA.....	12
3.4. Patrones epidemiológicos de prevalencia.....	13
3.5. Grupos de riesgo.....	14
4. Manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas.....	15
4.1. Fases de la enfermedad.....	15
4.2. Complicaciones.....	16
4.3. Alteraciones bioquímicas.....	17
5. Respuesta inmunológica.....	18
6. Diagnóstico microbiológico.....	19
6.1. Diagnóstico directo.....	19
6.2. Diagnóstico indirecto.....	21
7. Prevención.....	22
7.1. Aspectos generales.....	22
7.2. Inmunización pasiva.....	23
7.2.1. Recomendaciones.....	24
7.2.2. Mecanismo de acción.....	25
7.3. Inmunización activa.....	25
7.3.1. Vacunas con VHA atenuado.....	25

7.3.2. Vacunas con VHA inactivado.....	26
7.3.2.1. Inmunogenicidad.....	28
7.3.2.2. Efectos adversos.....	30
7.3.2.3. Contraindicaciones.....	30
7.3.2.4. Otras vacunas con virus inactivados.....	30
7.3.2.5. Estudios serológicos en vacunados.....	31
7.3.2.6. Indicaciones.....	31
Objetivos.....	35
Material y Métodos.	
1. Estudio demográfico.....	37
1.1. Población.....	37
1.2. Organización sanitaria.....	38
2. Estudio de la incidencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.....	39
2.1. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis A.....	40
2.2. Definiciones.....	41
2.3. Factores de riesgo.....	42
2.4. Relación entre la edad y el factor de riesgo.....	45
2.5. Distribución mensual de los casos de hepatitis A.....	45
2.6. Alteraciones analíticas y características clínicas de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.....	45
3. Estudio de la prevalencia de hepatitis A.....	46
3.1. Población estudiada.....	46
3.2. Determinaciones serológicas.....	47
4. Estudio estadístico.....	48

Resultados.

1. Estudio de la incidencia de hepatitis A en el área sanitaria de Guadalajara entre los años 1991 y 1999.....	50
1.1. Características de los casos de hepatitis A diagnosticados cada año.....	50
1.1.1. Año 1991.....	52
1.1.2. Año 1992.....	53
1.1.3. Año 1993.....	54
1.1.4. Año 1994.....	55
1.1.5. Año 1995.....	56
1.1.6. Año 1996.....	57
1.1.7. Año 1997.....	58
1.1.8. Año 1998.....	59
1.1.9. Año 1999.....	60
1.2. Incidencia de hepatitis A.....	
1.3. Características epidemiológicas de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis A.....	60
1.4. Factores de riesgo.....	62
1.4.1. Contacto personal.....	62
1.4.1.1. Brote de Molina de Aragón.....	68
1.4.1.2. Otros brotes.....	
1.4.1.3. Contacto personal no incluidos en brotes.....	68
1.4.2. Viajes a zonas de endemia elevada.....	69
1.4.3. Usuarios de drogas por vía parenteral.....	70
1.4.4. Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales.....	70
1.4.5. Pacientes con malas condiciones higiénico-sanitarias.....	70
1.4.6. Relacionado con la ingestión de alimentos o bebidas.....	70
1.4.7. Relacionado con su actividad profesional...	71
1.4.8. Causa desconocida.....	71

1.5.Relación entre la edad y el factor de riesgo.....	71
1.6.Distribución mensual de los casos de hepatitis A en el periodo de estudio.....	72
1.7.Alteraciones analíticas de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.....	73
1.8.Características clínicas de los casos de hepatitis A diagnosticados en el periodo de estudio.....	74
1.9.Valor de la IgM anti-VHA en los pacientes diagnosticados de hepatitis A.....	76
1.10.Evolución del valor de IgM en los pacientes.....	76
1.11.Casos evitables por vacunación en grupos de riesgo.....	77
2.Estudio de prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.....	78
2.1.Prevalencia por grupos de edad.....	78
2.2.Resultados de prevalencia por sexos.....	79
2.3.Resultados de prevalencia según el lugar de residencia.....	80
Figuras.....	82
Discusión.	
1.Incidencia de hepatitis A.....	93
1.1.Incidencia en el área sanitaria de Guadalajara entre los años 1991 y 1999.....	93
1.2.Características epidemiológicas de los casos diagnosticados: edad, sexo, distribución estacional y área de residencia.....	96
1.3.Factores de riesgo de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.....	100

1.4. Análisis individualizado de cada factor de riesgo.....	103
1.4.1. Contacto personal.....	103
1.4.2. Viajes a zonas de alta endemia.....	105
1.4.3. Usuarios de drogas por vía parenteral	107
1.4.4. Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales.....	109
1.4.5. Deficientes condiciones higiénico-sanitarias.....	109
1.4.6. Transmisión por consumo de agua o alimentos que contengan el VHA.....	109
1.4.7. Actividades profesionales con mayor riesgo de infección por el VHA.....	110
1.4.8. Homosexuales.....	112
1.4.9. Pacientes sin factor de riesgo conocido.....	113
1.5. Brotes de hepatitis A y manipuladores de alimentos.	113
1.6. Alteraciones analíticas de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.....	117
1.7. Características clínicas y complicaciones de los pacientes con hepatitis A.....	119
1.8. Diagnóstico serológico de la infección por el VHA..	124
2. Prevalencia de hepatitis A.....	126
3. Papel de la vacunación frente al VHA.....	131
Conclusiones.....	134
Bibliografía.....	137

ABREVIATURAS UTILIZADAS.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

ARN: Ácido ribonucleico.

EDO: Enfermedades de declaración obligatoria.

EIA: Enzimoimmunoanálisis.

GGT: Gammaglutamil transpeptidasa.

GMT: Media geométrica del título.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

ICI: Límite inferior del intervalo de confianza.

ICS: Límite superior del intervalo de confianza.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

OR: Odds ratio.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

ROC (Receiver Operating Characteristic): Representación gráfica de la probabilidad de obtener verdaderos positivos en función de la probabilidad de observar falsos positivos.

RR: Riesgo relativo.

VHA: Virus de la hepatitis A.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Introducción.

1. Reseña histórica.

Los primeros datos que se tienen de “ictericia epidémica” corresponden a Hipócrates y a la antigua China. Los síntomas descritos incluían la aparición brusca de malestar, náuseas, anorexia, fiebre de bajo grado, dolor abdominal y oscurecimiento de la orina. Sin embargo, estas y otras descripciones posteriores pueden corresponder a enfermedades diferentes. Los primeros brotes de hepatitis que se considera debidos al virus de la hepatitis A ocurrieron en Europa durante los siglos XVII y XVIII y afectaron a diversos ejércitos recibiendo la enfermedad nombres diversos^{13,68,143}.

A mediados del siglo XIX la enfermedad era conocida como “ictericia catarral” por la creencia de que era debida a la inflamación del tracto biliar como consecuencia de la obstrucción por moco del conducto biliar común. La primera hipótesis de la implicación de un virus en la etiología de este cuadro corresponde a principios del siglo XX. Unos años después, se especulaba con el diferente origen de la “ictericia catarral” y de la “hepatitis sérica”, descrita esta última a mediados del siglo XIX. En 1947 MacCallum propuso que se diferenciaron en hepatitis A y hepatitis B^{13,68,143}. En 1973 Feinstone, usando la técnica de inmunomicroscopia electrónica, observó partículas parecidas a virus de 27 nm en heces de voluntarios infectados y demostró que estas partículas se agregaban al añadir suero obtenido en la fase convaleciente de la enfermedad⁶⁷.

2. Clasificación y estructura del virus de la hepatitis A.

El virus de la hepatitis A (VHA) es un virus de 27 nm, icosaédrico, sin envoltura, perteneciente a la familia *Picornaviridae*. Inicialmente fue incluido dentro del género *Enterovirus* como enterovirus 72, pero actualmente es el único miembro del género *Hepatovirus*²²⁸. Las características que diferencian al VHA del resto de

picornavirus son, entre otras, el hepatotropismo, la tendencia a establecer una infección persistente en los cultivos celulares, la gran estabilidad frente a los ácidos y el calor, la estructura antigénica monotípica, la forma de procesamiento de los precursores de las proteínas de la cápside y la organización del genoma^{110, 123, 137, 143, 182}.

Cápside

Está compuesta por múltiples copias de cuatro polipéptidos denominados VP1, VP2, VP3 y VP4. Las proteínas superficiales VP1 y VP3 son las que presentan más lugares de afinidad por los anticuerpos. La VP4 es una proteína interna, de menor tamaño que las de otros picornavirus.

Genoma

Está constituido por una sola cadena de ARN de 7.48 kb, lineal, con polaridad positiva. Este genoma ha sido secuenciado y copiado en ADN complementario mediante transcripción inversa y clonado. El producto de la traducción de la molécula de ARN es una poliproteína de gran longitud que contiene once polipéptidos estructurales y no estructurales que, posteriormente, son individualizados por la acción de enzimas proteolíticas. En el genoma se distinguen tres regiones:

- Región 5' no codificante con función reguladora.
- Región 3' no codificante.
- Región de lectura abierta en la que a su vez se diferencian 3 regiones (P1, P2 y P3) que dan lugar a las once proteínas. La región P1 da lugar a las proteínas estructurales que forman la cápside (VP1, VP2, VP3 y VP4). Las regiones P2 y P3 codifican siete proteínas no estructurales entre las cuales algunas poseen actividad enzimática (proteasas, ARN polimerasas).

El genoma posee una estructura estable, con una variación genética muy pequeña. Las secuencias genómicas de cepas de VHA de diversos aislados en diferentes zonas geográficas muestran una elevada conservación, con una homología del 90-98%.

El VHA posee varios genotipos¹⁷³ pero un sólo tipo antigénico, un solo serotipo^{110,174}. Esto tiene implicaciones de cara al diagnóstico, a la vacunación y a la epidemiología.

3. Epidemiología.

El VHA puede producir enfermedad en humanos y en diversas especies de monos en los que el cuadro es mas leve. Debido a ello, y a la inexistencia de portadores crónicos, en nuestro medio el reservorio de la infección lo constituyen únicamente personas con infección aguda que eliminan el virus en las heces durante el periodo de incubación hasta, aproximadamente, 15 días después de la aparición de la sintomatología^{123, 137, 182}. Recientemente se ha detectado la eliminación prolongada de virus en algunos pacientes mediante P.C.R.²²⁹.

3.1. Vías de transmisión.

La transmisión fecal-oral es la vía principal de diseminación de la enfermedad. Esta transmisión puede ser directa entre personas o a través de vehículos contaminados como el agua y alimentos no cocinados^{33, 110, 188}.

La transmisión entre personas ocurre en los contactos estrechos especialmente en núcleos familiares y en centros escolares. Es habitual la afectación de niños debido a que:

- Carecen de anticuerpos protectores en una elevada proporción.
- Carecen de hábitos higiénicos.

Teniendo en cuenta, además, que la infección en este grupo de edad es a menudo asintomática y que hay eliminación del virus en heces durante el periodo de incubación, los niños suponen una importante fuente de diseminación de la enfermedad. Así se han descrito infecciones en adultos relacionados profesionalmente con niños (guarderías, unidades de cuidados intensivos neonatales)^{29, 89}.

La transmisión a través del agua es frecuente en países no desarrollados pero rara en países desarrollados. La cloración del agua y la ebullición eliminan el agente. Se han descrito infecciones relacionadas con el consumo de alimentos poco o no cocinados (ostras, pescado) que han estado en contacto con aguas residuales. También se han descrito brotes a partir de múltiples alimentos no cocinados (ensaladas) o manipulados tras su elaboración (hamburguesas, pasteles) en relación con manipuladores de alimentos infectados y con mala higiene personal¹⁴.

Además de la vía fecal-oral se han descrito otras con mucha menor frecuencia:

- Transmisión mediante transfusiones sanguíneas. El VHA puede detectarse en sangre durante el periodo de incubación por lo que es posible la transmisión por esta vía. Sin embargo, debido a que la duración de la virémia es corta, a la baja concentración de virus en sangre y a la inexistencia de portadores crónicos el contagio por este mecanismo es excepcional y no está justificado el cribado sistemático de los donantes de sangre. Se han descrito brotes asociados con la administración de productos con fines terapéuticos (concentrados de factor VIII, interleuquina 2 y células asesinas activadas con linfoquinas cultivadas en medios tisulares suplementados con suero humano)^{102, 107}.
- Transmisión sexual. Mediante prácticas sexuales anales. Esto explicaría la mayor tasa de seroprevalencia entre homosexuales.

- Transmisión vertical. Es una vía de transmisión excepcional y en ella se implica a la viremia de la gestante²¹⁷.

En un número elevado de casos el origen de la infección es desconocido no pudiendo ser documentada ninguna de las posibilidades anteriormente descritas.

3.2. Incidencia de la infección por el VHA.

La incidencia de la infección por el VHA es muy variada dependiendo de la zona geográfica. En nuestro medio se puede conocer esta incidencia al ser esta enfermedad de declaración obligatoria a partir del año 1.997. Antes se declaraban conjuntamente las hepatitis virales¹⁴⁸. Así las hepatitis agudas declaradas (por 100.000 habitantes) durante el periodo de estudio fueron (datos aportados por la Delegación Provincial de Sanidad de Guadalajara):

Tabla 1: Incidencia de hepatitis víricas/hepatitis A según el registro de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

	Guadalajara	Castilla- La Mancha	España
1.991*	6.91	17.77	41.09
1.992*	14.51	10.91	40.57
1.993*	25.57	8.91	32.19
1.994*	28.33	11.06	29.73
1.995*	8.29	7.78	22.23
1.996*	5.72	4.15	18.99
1.997**	1.91	1.58	4.55
1.998**	1.91	1.57	5.12
1.999**	0.64	3.33	3.40

* Hepatitis víricas, **Hepatitis A.

Algunos autores proponen que para conocer la incidencia real a partir de los casos declarados, debe calcularse que se declara un caso por cada 5-10 casos reales de enfermedad²⁶. Según esto la incidencia real en España en los años 1997 y 1998 estaría entre 25-50 casos /100.000 habitantes y en la provincia de Guadalajara entre 5-20 casos/100.000 habitantes.

3.3. Prevalencia de la infección por el VHA.

Los estudios de prevalencia de la infección por el VHA se basan en la persistencia de los anticuerpos de la clase IgG frente a dicho virus tras la infección. La utilidad de los estudios de prevalencia es variada. Por una parte, es un indicador de la presencia del VHA en una determinada área geográfica^{75, 109, 127}. También muestra la mayor exposición al virus de determinados colectivos (deficientes condiciones higiénicas^{42, 84}, trabajadores de empresas de limpieza¹⁵⁵, etc.). Recientemente, se han realizado estudios de prevalencia para conocer la susceptibilidad de la población joven a la infección de cara a una estrategia vacunal^{30, 80, 88}).

Sin embargo, los estudios de prevalencia que aportan una información más completa son los realizados sobre población general estratificada por edad. En España existen diversos estudios con estas características^{3, 18, 27, 32, 161, 162, 180, 200, 201, 208, 209}. En todos ellos se observa una gran diferencia de prevalencia entre la población más joven y la de mayor edad reflejando la evolución del país hacia la situación de Europa Occidental.

3.4. Patrones epidemiológicos de prevalencia.

El VHA tiene una distribución universal, pero debido a las diferencias sociales, higiénicas y sanitarias entre los países se describen tres patrones epidemiológicos^{33, 44} :

- Patrón A. Se observa en países con malas condiciones higiénicas y con mala eliminación de las aguas residuales, donde la infección es endémica. La exposición al VHA es universal antes de los diez años de edad. Las infecciones son con gran frecuencia subclínicas. Prácticamente la totalidad de los adultos presentan anticuerpos frente al VHA. La mayoría de las infecciones ocurren en visitantes que provienen de países con baja prevalencia (cooperantes, misioneros, militares, turistas).
- Patrón B. Se observa en países que han mejorado sus condiciones higiénicas. El riesgo de infección es bajo por lo que se observa un lento aumento con la edad del índice de seropositividad. Puede ocurrir que la población anciana presente anticuerpos en un alto porcentaje como consecuencia de infecciones ocurridas en su infancia por las diferentes condiciones higiénicas de aquella época.
- Patrón C. Se observa en comunidades cerradas en las que no circula el VHA. Se han descrito brotes como consecuencia de la introducción del virus y de la susceptibilidad de la población que carece de anticuerpos.

A pesar de la clara clasificación por patrones epidemiológicos, en algunos países coexisten varios patrones debido a las diferencias sociales existentes. También se observan patrones mixtos como consecuencia de la instauración de medidas higiénicas (procesamiento de aguas residuales) en un momento dado. En estos países conviven adultos con seroprevalencia próxima al 100% junto con niños y adolescentes

susceptibles a la infección. De forma paradójica a medida que las condiciones higiénicas mejoran puede ocurrir que las hepatitis clínicas aumenten debido a la afectación de adolescentes y adultos jóvenes que sufren hepatitis sintomáticas en mayor proporción^{60, 163}.

3.5. Grupos de riesgo.

Considerando las vías de transmisión antes expuestas, existen determinados grupos de alto riesgo:

- Personas que viajan a zonas endémicas por motivos profesionales o de ocio.
- Personas pertenecientes a grupos socio-económicos deprimidos con malas condiciones higiénicas^{42, 192}.
- Homosexuales o personas que realicen prácticas sexuales anales con múltiples parejas¹⁰.
- Usuarios de drogas por vía parenteral en los que aparte del uso compartido de jeringuillas suelen vivir en condiciones higiénicas deficientes.
- Receptores de sangre o productos derivados del plasma.
- Profesiones con mayor riesgo. Entre estas se incluiría al personal de centros de atención a deficientes mentales debido a las escasas condiciones higiénicas de estos. También estarían incluidos el personal de guarderías, colegios y centros pediátricos por el mismo motivo que en el punto anterior²⁹. Aunque en ambos casos se han descrito brotes, el número de personas afectadas es pequeño si consideramos la cantidad de centros existentes⁶⁸. Las personas relacionadas profesionalmente con aguas residuales en países endémicos⁵⁴ tienen un mayor riesgo de infección por el VHA. Sin embargo, este hecho no ha sido confirmado en algunos estudios⁶⁸.

4. Manifestaciones clínicas y alteraciones bioquímicas.

El VHA es el agente responsable de la hepatitis A aguda. El cuadro clínico de ésta es muy variado desde formas asintomáticas a formas fulminantes, y por otra parte es indistinguible de la infección aguda producida por otros virus de hepatitis. Entre los factores responsables de la severidad de la enfermedad está la edad del paciente. Así, la infección suele ser asintomática en niños mientras que en adultos provoca generalmente hepatitis icterica^{13, 74}.

4.1. Fases de la enfermedad.

Periodo de incubación. Es el tiempo que transcurre entre el contacto con el virus y la aparición de síntomas. En la hepatitis A este periodo dura alrededor de un mes, pero se han descrito periodos entre dos y siete semanas. Esta variación podría depender del inóculo. La importancia del periodo de incubación radica en que personas asintomáticas son contagiosas por la eliminación del virus en heces.

Periodo prodrómico. Es el periodo en el que aparecen los primeros síntomas, que suelen ser inespecíficos. Suele durar entre 3 y 5 días pero en ocasiones es más prolongado. Generalmente el paciente no solicita ayuda médica. Los síntomas que aparecen son fiebre, astenia, náuseas, vómitos, pérdida de apetito con intolerancia a las grasas, dolor en hipocondrio derecho y cefalea. En ocasiones se describen síntomas atípicos, más frecuentes en niños, como diarrea, tos, coriza, artralgias, fotofobia o faringitis.

Periodo de estado. Es la fase en la que aparecen signos específicos de hepatitis y el paciente acude a un centro médico. Los signos que aparecen son ictericia (cuando no

está presente se denomina hepatitis anictérica), coluria y acolia. En ocasiones se observa hepatomegalia y, menos frecuentemente, esplenomegalia.

Periodo de convalecencia. Es la fase de resolución de la enfermedad en la que los signos y síntomas desaparecen.

4.2. Complicaciones.

Hepatitis colestásica. Se caracteriza por una intensa ictericia que persiste varios meses y cifras muy elevadas de bilirrubina. Se observa un aumento de las enzimas gammaglutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina. El paciente refiere síntomas asociados a la colestasis como prurito. Aunque el pronóstico es bueno se recomienda la administración de un curso corto de corticosteroides.

Hepatitis recurrente. En algunos pacientes se ha observado que, tras la resolución inicial de los síntomas, se produce una o varias recaídas que coinciden con una nueva elevación de las enzimas hepáticas y la eliminación del virus en las heces. No se conoce el motivo de esta evolución, aunque podría haber determinados factores predisponentes como la ausencia de reposo, el tratamiento con corticosteroides o el consumo de alcohol. El pronóstico de esta forma clínica generalmente es bueno⁸⁵.

Hepatitis fulminante. Es una complicación poco frecuente en la hepatitis A. Sin embargo, si se han descrito en infecciones mixtas con el virus de la hepatitis E en zonas endémicas con mal pronóstico⁷. Se caracteriza por un deterioro de la función hepática que conduce a una encefalopatía y disminución del tiempo de protrombina por debajo del 40%. La mortalidad es elevada. Se ha descrito una mayor mortalidad y un elevado

porcentaje de hepatitis fulminante en pacientes diagnosticados de hepatopatías crónicas²¹⁰.

Manifestaciones extrahepáticas. Son poco frecuentes. Entre las manifestaciones asociadas a la infección por VHA se han descrito alteraciones electroencefalográficas, urticaria, encefalitis, pancreatitis, anemia hemolítica etc.

4.3. Alteraciones bioquímicas.

Los hallazgos de laboratorio, aunque característicos de hepatitis aguda, son similares en las enfermedades agudas producidas por los diferentes agentes etiológicos^{13, 185}.

En las hepatitis agudas se produce un daño del parénquima hepático que se manifiesta por una gran elevación, habitualmente más de ocho veces, de las transaminasas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). Los niveles de transaminasas siempre están elevados cuando aparecen los síntomas, llegando a su máximo nivel al inicio de la fase icterica. Con la recuperación de la enfermedad caen rápidamente, pero se mantienen algo elevados durante varias semanas.

En las hepatitis agudas colestásicas se observa un aumento de las enzimas que traducen una obstrucción biliar como fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa (GGT). La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) también suele estar levemente elevada.

El nivel de bilirrubina está elevado en las hepatitis agudas ictericas. Esta elevación se observa en ambas fracciones (directa e indirecta).

El tiempo de protrombina suele ser normal en la hepatitis aguda típica, aunque siempre está prolongado en la hepatitis fulminante. El tiempo de protrombina es un marcador pronóstico de la enfermedad de manera que cualquier aumento debe considerarse un signo de gravedad. El tiempo parcial de tromboplastina no es un marcador tan sensible como el tiempo de protrombina.

5. Respuesta inmunológica.

Se han descrito varios genotipos en el VHA que producen patología en humanos comparando las secuencias del ARN en la zona que corresponde a la unión VP1/2A. Sin embargo, parece existir un único serotipo. Por ello la inmunoglobulina administrada a personas que viajan a diferentes zonas geográficas ejerce un efecto protector. Esto tiene una gran importancia en el desarrollo de vacunas.

Se consideraba que los anticuerpos formados en la infección se dirigían contra las proteínas de la cápside del virus completo, pero no reaccionaban bien contra péptidos individuales. En el suero de pacientes en la fase convaleciente de la enfermedad también se detectan, en pequeña cantidad, anticuerpos dirigidos contra proteínas no estructurales¹⁰¹.

Recientemente se ha demostrado que la respuesta inicial con anticuerpos de la clase IgM se dirige fundamentalmente contra la proteína estructural VP1. Posteriormente los anticuerpos de la clase IgG se dirigen contra todas las proteínas estructurales de la cápside, VP1, VP3 y VP0 (VP2 + VP4)²¹⁶.

La intensidad de la respuesta inmune, mediada por el título de anticuerpos, es independiente de la gravedad de la lesión. Los anticuerpos se detectan en suero antes de que las transaminasas alcancen su valor máximo, durante los primeros días de la enfermedad. Los primeros son de la clase IgM, que tras alcanzar rápidamente su pico

descienden hasta hacerse indetectables a los seis meses¹⁰⁵. Los anticuerpos de la clase IgG aparecen algo más tarde, aumentan hasta alcanzar su nivel máximo entre los seis y doce meses, manteniéndose toda la vida^{110, 123, 137, 163}.

6. Diagnóstico microbiológico.

6.1. Diagnóstico directo.

Se basa en la detección de partículas víricas o del virus completo fundamentalmente a partir de las heces del paciente. Esta muestra contiene virus desde dos semanas antes a pocos días después de la aparición de los síntomas⁸. Debido a la inexistencia del estado de portador crónico la presencia de partículas víricas o de virus en heces indica infección aguda. Sin embargo, debido a la corta duración de la eliminación del virus y a que la mayoría de las técnicas utilizadas son poco sensibles la ausencia de detección del VHA en heces no excluye el diagnóstico de hepatitis A aguda^{137, 228}.

a) Microscopía electrónica.

El examen directo mediante microscopía electrónica no es útil debido a la baja concentración de partículas víricas eliminadas en heces. Por este motivo, se emplea la inmunomicroscopía electrónica que facilita la visualización al añadir anticuerpos dirigidos específicamente contra el virus que forman agregados. Esta fue la primera técnica empleada para la identificación del VHA.

b) Detección de antígeno.

Debido a que el VHA es altamente antigénico se han desarrollado una variedad de técnicas que emplean anticuerpos para la detección de antígeno vírico en heces. Entre las técnicas empleadas está el enzimoimmunoanálisis (EIA) y el radioimmunoanálisis (RIA). El problema de estas técnicas es su baja sensibilidad.

c) Cultivo.

El VHA ofrece dificultad para su aislamiento y propagación *in vitro*. Entre las líneas celulares empleadas se incluyen las de riñón de mono *rhesus* fetal (FRhMK), Vero, linfoblastos humanos, células transformadas de hígado embrionario de mono, células de carcinoma hepatocelular primario humano y fibroblastos humanos (MRC-5). Las muestras utilizadas incluyen heces, bilis y suero. El rendimiento del cultivo es muy pobre porque la replicación es muy lenta y no citopática.

d) Detección del ARN.

La detección del ARN vírico puede realizarse mediante hibridación con sondas marcadas, siendo esta técnica más sensible que la inmunomicroscopía electrónica o el RIA. También puede detectarse mediante P.C.R. aumentando la sensibilidad y haciendo posible la detección a partir de heces e incluso de sangre. La P.C.R. se ha utilizado además, con fines epidemiológicos para conocer el genotipo de las cepas implicadas en un brote^{5, 153} o para la detección del VHA en alimentos^{100, 129}. Debido a la elevada sensibilidad de las técnicas de amplificación se ha podido observar que en algunos pacientes se elimina el virus en las heces durante meses, pudiendo ser origen de nuevas infecciones²²⁹. Recientemente, basándose en este hecho, así como en el hallazgo de alteraciones histológicas de hepatitis crónica y en la persistencia en suero de IgM anti

VHA, se ha especulado con la posibilidad de que este virus sea capaz de producir infecciones crónicas⁹⁸.

6.2. Diagnóstico indirecto.

La detección de anticuerpos específicos frente al VHA es el método habitual de diagnóstico de hepatitis A aguda en los laboratorios de microbiología clínica^{39, 73, 137}. Esto es debido a varias razones:

- Sencillez (existen equipos comerciales).
- Elevada sensibilidad comparada con los métodos directos.
- La presencia de anticuerpos de la clase IgM cuando aparecen los primeros síntomas lo que permite un diagnóstico rápido. Sin embargo, se han descrito casos de aparición tardía de IgM, en algunos de ellos relacionado con una inmunodeficiencia del paciente²⁹.

Los anticuerpos de la clase IgG se producen unos días después del comienzo de los síntomas, alcanzan su máximo nivel a las pocas semanas y disminuyen lentamente hasta alcanzar un nivel basal que se mantiene durante toda la vida.

La presencia de IgG, por tanto, puede estar ligada a infección actual o a infección pasada. Estas situaciones podrían diferenciarse porque en el primer caso se acompaña de la presencia de IgM y porque el título de IgG en la infección aguda aumenta al menos cuatro veces entre dos muestras obtenidas en un intervalo de 15 días.

La detección de IgG o de anticuerpos totales (IgG + IgM) tiene dos utilidades fundamentales:

- Estudios epidemiológicos para conocer el porcentaje de seroprevalencia de una determinada población.
- Estudio del estado de protección frente al VHA en un sujeto determinado.

Existen diversas técnicas para la detección de anticuerpos frente al VHA, siendo las más utilizadas el EIA y el RIA.

En los laboratorios de microbiología clínica es habitual la realización de varios marcadores de hepatitis (perfiles). La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomienda para el diagnóstico de hepatitis aguda realizar de forma rutinaria los siguientes marcadores⁷⁶:

- anti-HAV IgM
- HBsAg y anti-HBc IgM
- anti-HCV
- anti-HDV IgM (en pacientes ADVP)

7. Prevención.

La prevención de la hepatitis A se realiza en tres direcciones:

7.1. Aspectos generales.

Son medidas dirigidas a la población general y se basan en el conocimiento de las vías de transmisión de la enfermedad. Así deben realizarse campañas de educación sanitaria que hagan hincapié en las normas de higiene personal¹⁰³. Por otro lado, deben

tomarse las medidas necesarias para el saneamiento de las aguas residuales. Los países que han mejorado el procesamiento de estas han experimentado un descenso en la incidencia de hepatitis A. También deben controlarse los alimentos como posible vehículo de la infección y sus manipuladores. Es importante recordar que a medida que mejoran las condiciones higiénico-sanitarias aumenta la población susceptible a la infección.

En el hospital deben aislarse entéricamente los pacientes ingresados diagnosticados de hepatitis A. Las personas que vayan a realizar un viaje a una zona endémica deben recibir recomendaciones acerca de la forma de evitar la infección (ingerir solamente alimentos bien cocinados y agua embotellada o hervida) además de informarse sobre la existencia de la vacuna.

7.2. Inmunización pasiva.

La primera demostración de la eficacia de la administración de inmunoglobulina es de 1944¹⁹⁷. Esta inmunoglobulina se extraía de sueros purificados de adultos sanos. La inmunoglobulina es más eficaz si se administra antes de la exposición, pero también es eficaz si se administra en el periodo de incubación, evitando la enfermedad o al menos disminuyendo la gravedad del cuadro. La duración del efecto protector es limitada (entre uno y seis meses).

7.2.1. Recomendaciones.

a) Profilaxis preexposición.

Viajeros susceptibles a zonas endémicas especialmente si se dirigen a zonas con malas condiciones higiénicas y van a tener contacto estrecho con la población. En el caso de personas que vayan a residir durante un tiempo en una zona endémica la inmunoglobulina debe administrarse de forma regular. La posibilidad reciente de la inmunoprofilaxis activa ha hecho que esta indicación sea válida únicamente para los viajeros que no dispongan de vacuna¹³.

b) Profilaxis postexposición.

No se recomienda el cribado serológico previo porque retrasa la administración de la inmunoglobulina y por motivos económicos. Debe realizarse profilaxis en aquellas personas que hayan mantenido contacto estrecho con el caso índice (convivientes y parejas sexuales). El personal que trabaja en guarderías debe recibir profilaxis si algún niño, algún empleado o dos o más convivientes de personas del centro, son diagnosticados de hepatitis A. No está indicada la profilaxis en personas que tengan contacto con el caso índice dentro de colegios o de hospitales, aunque ante la presencia de un brote debe valorarse la conveniencia de su administración¹³.

En el caso de la existencia de una fuente común de infección (alimentos o agua) la administración de inmunoglobulina puede ser eficaz si la localización de esta fuente se ha hecho a tiempo. Si se diagnostica una hepatitis A en un manipulador de alimentos deben recibir profilaxis los manipuladores de alimentos que compartan trabajo con el caso índice.

7.2.2. Mecanismo de acción.

La vía de administración de la inmunoglobulina es la intramuscular y la duración máxima de la eficacia se calcula en seis meses. Aunque se desconoce el título mínimo eficaz parece que la presencia de bajos niveles de anticuerpos neutralizantes proporciona protección.

El mecanismo de acción es desconocido pero pudiera estar relacionado con la alteración de la relación entre virus y célula o prevenir la liberación de ARN vírico.

Los efectos adversos son leves y relacionados con molestias en la zona de aplicación. No existen contraindicaciones.

7.3. Inmunización activa.

7.3.1. Vacunas con VHA atenuado.

El desarrollo de vacunas con virus vivo atenuado puede ser de gran utilidad para los países que no disponen de grandes recursos económicos debido a su menor precio comparadas con las vacunas con virus inactivado. La dificultad de estas vacunas se basa en conseguir virus que mantengan su capacidad inmunogénica pero pierdan su capacidad de producir enfermedad a través de sucesivos pases en cultivos celulares.

En China se ha desarrollado una vacuna a partir de la cepa H2. La administración subcutánea pero no la oral, induce la formación de anticuerpos en casi la totalidad de los individuos vacunados¹³⁶. Los contactos seronegativos de las personas vacunadas no seroconvirtieron evidenciando que el virus de la vacuna no se transmite, a pesar de su eliminación con las heces. Esta vacuna ha demostrado un efecto protector

del 100% durante un periodo de cuatro años y un descenso del número de casos cuando se realizan campañas de vacunación a gran escala. En la actualidad, están en desarrollo otras vacunas con virus atenuado.

7.3.2. Vacunas con VHA inactivado.

Existen varias vacunas que utilizan virus inactivado^{79, 164, 170, 198} y que están disponibles comercialmente. En general se trata de vacunas obtenidas a partir de distintas cepas de virus atenuado e inactivado con formaldehído y que pueden estar o no preparadas con algún conservante como el 2-fenoxietanol. También existe una vacuna que incorpora partículas víricas inmunogénicas del VHA. Las vacunas pueden almacenarse a 4°C hasta dos años sin pérdida de actividad.

La vía de administración es intramuscular, en el músculo deltoides en adultos y en la cara anterolateral del muslo en niños muy pequeños. En pacientes hemofílicos o con trombocitopenia debe administrarse por vía subcutánea. No se han observado diferencias en cuanto a actividad dependiendo de estas vías de administración⁷⁰. Nunca deben administrarse por vía intravenosa. La dosis varía en función de la edad del paciente y de la vacuna concreta. En cuanto al número de dosis recomendado para obtener una protección de larga duración no se han observado diferencias estadísticamente significativas entre las pautas de dos y tres dosis^{38, 70, 121, 206, 212, 221}.

En la actualidad existen en España cuatro vacunas frente al virus de la hepatitis A cuyas características diferenciales son^{4, 24, 86, 115, 145, 167, 168, 220}.

- HAVRIX (SmithKline Beecham). Contiene la cepa HM 175 inactivada con formaldehído. Tiene dos presentaciones:

- HAVRIX 1440 con un contenido de 1440 unidades ELISA de antígeno vírico en 1 ml de volumen. Está indicada para adultos a partir de 19 años. Debe administrarse 1 ml en dosis única y para asegurar protección a largo plazo una dosis de recuerdo entre los 6 y 12 meses tras la vacunación primaria.

-HAVRIX 720 con un contenido de 720 unidades ELISA de antígeno vírico en 0.5 ml de volumen. Es la presentación recomendada para personas entre 1 y 18 años. En este caso la dosis es de 0.5 ml para la vacunación primaria y una dosis de recuerdo entre los 6 y 12 meses después.

- TWINRIX (SmithKline Beecham). Es una vacuna combinada frente a los virus de la hepatitis A y B. Tiene dos presentaciones, para adultos con 720 unidades ELISA de antígeno de hepatitis A y con una posología recomendada de 3 dosis de 1 ml los meses 0, 1 y 6. La presentación infantil consta de 360 unidades de antígeno de hepatitis A y la posología es de 0.5 ml en tres dosis al igual que la presentación para adultos.
- AVAXIM (Pasteur Mérieux). Cada dosis de 0.5 ml contiene 160 unidades de antígeno de la cepa GBM inactivada. Está indicada para adultos y adolescentes a partir de los 16 años de edad. Se recomienda una dosis única para la vacunación primaria y una dosis de refuerzo entre los 6 y los 12 meses después. Se admite como título protector de anticuerpos 20mUI/ml.
- VAQTA (MSD). Tiene dos presentaciones una para adultos y otra pediátrica. En la primera cada dosis de 1 ml contiene 50 unidades de antígeno, y en la pediátrica cada dosis de 0.5 ml contiene 25 unidades de antígeno (cepa CR326F inactivada). La pauta recomendada consiste en dos dosis, administrándose la dosis de refuerzo a los 6 meses en los adultos y entre 6 y 18 meses en los menores de 17 años. No se recomienda la vacunación a niños menores de dos años.

7.3.2.1. Inmunogenicidad.

Los estudios comparativos realizados con las diversas vacunas con virus inactivados muestran una gran similitud en cuanto a inmunogenicidad^{81, 87}. Tras la inoculación intramuscular de dos o más dosis, la concentración sérica de anticuerpos alcanza niveles similares a los obtenidos tras la enfermedad^{72,232}. Sin embargo, en algunos casos el nivel de anticuerpos obtenidos por vacunación, así como los obtenidos tras transferencia pasiva, pueden ser de 10 a 100 veces menores que los desarrollados tras la infección natural^{33, 57, 77, 117}. Incluso, podrían estar por debajo del nivel umbral de detección de los equipos de diagnóstico serológico disponibles en los laboratorios de Microbiología. Para la detección de niveles menores de anticuerpos se han desarrollado inmunoensayos más sensibles que se correlacionan mejor con la presencia de anticuerpos neutralizantes. La concentración de anticuerpos se expresa en miliunidades internacionales / mililitro, utilizando como referencia la inmunoglobulina de la O.M.S. El límite inferior de detección de los equipos habituales es de 100 mUI/ml, mientras que los ensayos modificados pueden detectar hasta 10-12 mUI/ml. Por ello, un resultado positivo obtenido por un equipo estandar indica protección pero un resultado negativo no indicaría ausencia de la misma. Por otra parte no hay un valor límite definido de anticuerpos que confiera protección; aunque la mayoría de los ensayos clínicos se basan en un nivel mínimo de 20 mUI/ml. La presencia de niveles bajos de anticuerpos podrían no ser suficientes para evitar la infección aunque si afectaría a la clínica y a la eliminación de virus²²¹. Se ha propuesto la detección de anticuerpos frente a proteínas específicas para diferenciar la inmunización natural de la vacunación^{101,194}.

En adultos en regimenes de vacunación de dos dosis se observan niveles de anticuerpos protectores (>20 mUI/ml) en el 75-90% de los pacientes a los 15 días de la primera dosis y del 95-100% al mes de la primera dosis^{43, 145}. Esta observación determina que la vacunación con una sola dosis sea una alternativa a la administración de inmunoglobulina para los viajeros a zonas endémicas. La administración de una segunda dosis produce un aumento significativo de la media geométrica del título –

GMT- de anticuerpos con respecto a la primera dosis y alcanza niveles de protección en prácticamente el 100% de los sujetos vacunados^{22, 206, 212}.

En cuanto a las personas entre 2 y 18 años se observa una respuesta similar a la de los adultos^{9,120,150, 221}. En niños menores de dos años no se recomienda la administración de la vacuna debido a la escasez de estudios realizados en niños de esta edad. En algún estudio debido a la presencia de anticuerpos adquiridos pasivamente se ha observado que el título de anticuerpos obtenido tras vacunación es significativamente menor³³. Esta situación sólo afectaría al primer año de vida, siendo la vacunación eficaz durante el segundo año de vida^{33, 44, 95, 110}.

Se estima que la duración de la protección tras la vacunación es larga⁵¹, aunque la experiencia es limitada porque estas vacunas están disponibles comercialmente desde hace poco tiempo. Se ha observado un descenso progresivo de los niveles de anticuerpos en el tiempo tras la vacunación aceptándose que la duración de la protección es de al menos diez años⁸⁷ aunque se supone que es a partir de los veinte años cuando se comenzaría a perder la protección⁴³. Se desconoce si otros mecanismos como la memoria celular podrían contribuir a una protección más duradera²²².

Entre los factores asociados con una menor inmunogenicidad se ha descrito un descenso significativo del título de anticuerpos en aquellas personas que reciben de forma simultánea la vacuna con la inmunoglobulina²³⁰, aunque se desconoce si este hecho tiene alguna importancia clínica ya que siempre estarían por encima del nivel de protección.

Otros factores asociados a una menor inmunogenicidad serían la edad superior a los 40 años (en cuanto a GMT)¹⁷¹ y la infección por el VIH (en cuanto a GMT y a porcentaje de personas que responden a la vacunación)⁹².

No se ha observado interferencias con la administración de otras vacunas^{24, 82}.

7.3.2.2. Efectos adversos.

Son vacunas bien toleradas¹⁸³. Los efectos adversos suelen ser leves y los más frecuentes son reacciones locales en la zona de inoculación^{145, 168}. También se ha descrito cefalea y malestar general²²¹. Se han comunicado pocos casos de efectos adversos graves incluyendo anafilaxia, vasculitis¹¹, síndrome de Guillain Barré y otras alteraciones neurológicas¹⁵². Sin embargo, debido a que algunos de estos cuadros han ocurrido en viajeros que habían recibido varias vacunas es difícil determinar la causa de estas reacciones.

7.3.2.3. Contraindicaciones.

No deben administrarse en persona con historia de hipersensibilidad al aluminio o al 2 fenoxietanol en el caso de la vacuna HAVRIX. No se ha determinado su seguridad en la gestación.

7.3.2.4. Otras vacunas con virus inactivado.

Existe además de las descritas previamente una vacuna, no disponible en España, en forma de virosomas^{2, 130}. A partir de la cepa RG-SB de hepatitis A y tras inactivación con formalina se forman los virosomas que contienen además, fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina y hemaglutinina procedente del virus de la influenza A. Cada dosis de 0.5 ml contiene 500 unidades de radioinmunoensayo de antígeno de hepatitis A. Los efectos secundarios observados tras su administración son de carácter leve. Su eficacia es muy elevada, similar a las otras vacunas preparadas con virus inactivado. Sin embargo, se ha observado que los niveles máximos de anticuerpos aparecen tardíamente, a los 6 meses, tras la administración. Esta diferencia parece

debida a la diferente presentación del antígeno del virus de la hepatitis A y permite una mayor duración del efecto protector tras una sola dosis¹⁶⁶.

7.3.2.5. Estudios serológicos en vacunados.

- Cribado serológico prevacunal: Sólo estaría indicado por motivos económicos valorando el coste de la vacunación, el coste del estudio serológico y la prevalencia esperada²⁸. Esta depende de la zona geográfica y de la edad de los sujetos. Algunos autores recomiendan realizar un cribado prevacunal en aquellos grupos donde la prevalencia esperada sea superior al 27%¹⁵¹ lo que en nuestro medio equivaldría a personas mayores de 30 años¹⁴⁷.
- Estudio serológico postvacunal: La aparición de IgM tras vacunación puede no ser detectada por los equipos diagnósticos convencionales³³. La detección de anticuerpos protectores (IgG) de manera sistemática tras vacunación no está indicada debido al elevado número de respuestas (próximo al 100%). Por otra parte, la ausencia de anticuerpos detectables por los equipos de uso habitual no descarta la existencia de protección.

7.3.2.6. Indicaciones.

- Estrategia de vacunación universal. La vacunación universal constituye el único procedimiento que permitirá conseguir la erradicación de la infección. Sin embargo, esta posibilidad no ha sido considerada debido al coste elevado de la vacuna y a la naturaleza generalmente benigna de la enfermedad. El problema de limitar la

vacunación a los grupos de riesgo es que los casos de hepatitis A sin factor de riesgo conocido suponen el 30-40% del total, por lo que el impacto sobre la incidencia global puede ser limitado. En el caso de plantearse un programa de vacunación universal en niños no estaría justificado el cribado previo debido a que la prevalencia de anti-VHA en nuestro país es, en este grupo de edad, baja.

- Vacunación en grupos de riesgo. El objetivo de la vacunación de personas pertenecientes a un grupo de riesgo es la reducción de la incidencia de la enfermedad. Este planteamiento tiene la limitación de que un gran porcentaje de casos ocurre en personas sin factores de riesgo conocidos. A pesar de este hecho debe indicarse la vacunación para conseguir estos objetivos:

- Disminuir la incidencia en adultos debido a que es en este grupo de edad donde son más frecuentes las complicaciones.

- Disminuir el riesgo de brotes epidémicos.

- Prevenir la enfermedad en personas que, debido a su situación, pueden tener una evolución desfavorable.

Entre los grupos de riesgo candidatos a vacunación están:

a) Viajeros internacionales.

El riesgo de hepatitis A en los viajeros a países en desarrollo está demostrado y se relaciona con la incidencia de hepatitis A en el área, la duración de la estancia y los hábitos del viajero. La indicación de la vacunación frente al VHA está establecida en todos los países del mundo occidental para viajeros a zonas endémicas. Se recomienda para los adultos una dosis única al menos dos semanas antes de realizar el viaje¹¹³. Sin embargo, es preferible la vacunación un mes antes

del viaje ya que el índice de seroconversión tras vacunación no es del 100% en dos semanas^{114, 226}. En las personas mayores de 30 años sería conveniente realizar un estudio prevacunal. Para obtener una protección duradera es preciso administrar el resto de dosis recomendadas.

b) Poblaciones definidas geográfica o étnicamente con mayor riesgo de infección.

Existen grupos que presentan una mayor prevalencia que el resto de la población (aborígenes australianos, nativos de Alaska, gitanos en España⁴²). El motivo de esta mayor prevalencia es que viven en peores condiciones higiénico sanitarias donde es más fácil la propagación de la infección.

c) Homosexuales y drogadictos.

Está demostrado un mayor índice de seroprevalencia en estos dos grupos relacionado con el riesgo de infección mediante prácticas sexuales anales en los primeros y las deficiencias higiénicas en los segundos. Sin embargo, en España no está cuantificado este riesgo por lo que no pueden hacerse recomendaciones concretas en cuanto al uso de la vacuna.

d) Receptores de hemoderivados.

Se han descrito casos de hepatitis A asociados a la contaminación de concentrados de factores de coagulación. En esta situación la vacuna debe ser administrada por vía subcutánea en lugar de intramuscular.

e) Personal de guarderías infantiles.

En Estados Unidos representa una fuente reconocida de infección, siendo mayor el riesgo en aquellos centros con niños menores de 2 años y especialmente aquellos que utilizan pañales⁸⁹. En España hay pocos datos epidemiológicos relacionados con este factor de riesgo. Sin embargo, parece una práctica razonable recomendar la vacunación al personal joven que trabaja en estos centros. No parece adecuada, por el contrario, la recomendación de la vacunación al personal sanitario incluyendo al personal que atiende a niños. Se han descrito brotes de hepatitis A en este tipo de personal pero se han debido a la no adopción de las medidas higiénicas adecuadas^{29, 217}.

f) Trabajadores de estaciones de depuración y del alcantarillado.

Debido al contacto con aguas residuales este tipo de trabajadores tiene un mayor riesgo de infectarse con el virus de la hepatitis A. Sin embargo, no existe acuerdo sobre la indicación de vacunación a este colectivo^{31, 54}.

g) Personas que no presentan un mayor riesgo de infección.

Existen colectivos en los que está indicada la vacunación a pesar de no pertenecer a ningún grupo de riesgo:

- Manipuladores de alimentos. Es recomendable su vacunación debido a que pueden ser el origen de un brote relacionado con el consumo de alimentos manipulados sin las medidas necesarias de higiene por personas con una infección asintomática.
- Pacientes con hepatopatías crónicas. En estos pacientes está recomendada la vacunación debido a que está descrita una mayor gravedad clínica, incluyendo una mayor mortalidad que en los pacientes previamente sanos^{16, 210}.

Objetivos.

En la actualidad son bien conocidos los aspectos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de la infección por el virus de la hepatitis A. Sin embargo, dos cuestiones y la relación entre ambas hacen que la infección por este virus vuelva a despertar interés en la comunidad científica:

- Por un lado las mejoras de las infraestructuras en España realizadas en los años 60 y 70 supusieron un descenso en la incidencia de la infección por este virus. Como consecuencia de esto, en la actualidad, coexisten dos poblaciones con porcentajes de seropositividad muy diferente. Por un lado la población de mayor edad ha tenido contacto con el virus en una proporción muy elevada, mientras que para la población más joven se trata de una infección no muy frecuente. Este hecho, puede tener consecuencias en cuanto a la población susceptible a la infección, candidatos a la vacunación, modificación de las vías de transmisión de la enfermedad y a un posible aumento de las hepatitis con manifestaciones clínicas.
- La existencia de diversas vacunas en el mercado que proporcionan protección a prácticamente el 100% de los vacunados. Sin embargo, hasta el momento no hay unanimidad acerca de las indicaciones de esta vacunación.

Por todo ello, el planteamiento de este trabajo es conocer la situación actual de la infección por el virus de la hepatitis A en una zona concreta de la geografía española e intentar revisar las recomendaciones de la vacunación teniendo en cuenta los datos encontrados. Para ello se plantean unos objetivos específicos:

- Conocer la incidencia de la infección por el virus de la hepatitis A en el área sanitaria de Guadalajara entre los años 1991 y 1999.
- Estudiar los factores de riesgo asociados a la infección en todos los casos del periodo de estudio.

- Analizar si existen grupos de población con mayor incidencia de hepatitis A según la edad, el sexo o el hábitat (rural o urbano).
- Determinar la gravedad de los casos diagnosticados en función de la mortalidad y del porcentaje de casos que requirieron ingreso hospitalario.
- Calcular la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti virus de la hepatitis A en la población de Guadalajara.
- Observar la influencia de la edad, el sexo y el hábitat (rural o urbano) en la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti virus de la hepatitis A.
- Deducir qué grupos de población son los que están más expuestos a la infección por el virus de la hepatitis A en nuestro medio.
- Proponer las indicaciones de la realización de IgM anti virus de la hepatitis A en función de los datos epidemiológicos, analíticos y clínicos encontrados.
- Realizar unas recomendaciones acerca de las personas que deberían recibir la vacuna frente al virus de la hepatitis A.

Material y Métodos.

1. Estudio Demográfico.

Tanto el estudio de la incidencia de hepatitis A como el de seroprevalencia se circunscriben al área sanitaria de Guadalajara, que comprende la provincia de Guadalajara.

1.1. Población.

La provincia de Guadalajara consta, según el Padrón Municipal de Habitantes actualizado a 1 de mayo de 1996, de 157.255 habitantes.

Estos habitantes se distribuyen en 287 municipios. Según el número de habitantes la población de la provincia se ha dividido en dos áreas:

- 1) Urbana: se incluyen los municipios con más de 10.000 habitantes y corresponde a las poblaciones de Guadalajara y Azuqueca de Henares, con un total de 83.121 habitantes (52.8%).
- 2) Rural: se incluyen los 285 municipios de la provincia de Guadalajara con menos de 5.000 habitantes. La población de este área es de 74.134 habitantes (47.2%).

En cuanto a la distribución por sexos, hay en la provincia censados 79.412 varones (50.5%) y 77.843 mujeres (49.5%) que se distribuyen de la siguiente manera:

- Área urbana: 41.130 varones (49.5%) y 41.991 mujeres (50.5%).
- Área rural: 38.282 varones (51.6%) y 35.852 mujeres (48.4%).

La distribución de la población por edad se ha obtenido a partir de datos de 1992 con una población total de 145.593 habitantes en la provincia y con la siguiente distribución:

Area urbana:

- de 0 a 14 años: 16.416 habitantes.
- de 15 a 29 años: 18.869 habitantes.
- de 30 a 44 años: 16.793 habitantes.
- de 45 a 59 años: 11.093 habitantes.
- de 60 a 74 años: 8.608 habitantes.
- 75 o más años: 3.494 habitantes.

Area rural:

- de 0 a 14 años: 9.246 habitantes.
- de 15 a 29 años: 14.046 habitantes.
- de 30 a 44 años: 10.800 habitantes.
- de 45 a 59 años: 11.049 habitantes.
- de 60 a 74 años: 15.984 habitantes.
- 75 o más años: 9.195 habitantes.

1.2. Organización Sanitaria.

La provincia de Guadalajara constituye una única área sanitaria y consta de 27 Centros de Salud de Atención Primaria distribuidos por la provincia y un Hospital. El diagnóstico serológico de las hepatitis víricas de todo el área sanitaria se realiza en la Sección de Microbiología del Hospital.

2. Estudio de la incidencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.

Se contabilizaron todos los casos de hepatitis A diagnosticados serológicamente en la provincia de Guadalajara entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1999. Se hizo una revisión de cada caso a partir de:

- Las Historias Clínicas de los pacientes ingresados en el Hospital.
- Las Historias Clínicas de los pacientes de los Centros de Salud de la provincia en los casos en los que no fue necesario su ingreso.
- En aquellos casos en los que estas estaban incompletas se envió una ficha tipo (figura 1) al médico que atendió estos casos o bien se realizó una encuesta directamente con el paciente o con familiares cercanos si aquel era menor de edad.

Los datos que se buscaron en todos los casos fueron:

- Epidemiológicos: edad, sexo y lugar de residencia habitual del paciente; si fue necesario o no su ingreso en el Hospital; factor o factores de riesgo que pudieran explicar el origen de la infección.
- Clínicos: Síntomas y signos clínicos asociados a la infección por el virus de la hepatitis A; evolución del paciente.
- Analíticos: Parámetros bioquímicos y hematológicos alterados en el momento del diagnóstico.

2.1. Diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis A.

El diagnóstico serológico de la infección por el virus de la hepatitis A se realizó mediante la detección de la IgM anti VHA por petición específica de este marcador o dentro del perfil serológico de hepatitis aguda. La muestra utilizada fue suero conservado a 4°C hasta un máximo de 7 días antes de su análisis.

La detección de anticuerpos IgM frente al virus de la hepatitis A se realizó mediante un ensayo de inmunoenzimología de micropartículas (MEIA) utilizando los aparatos IMX y AXSYM (Abbott). Las micropartículas empleadas están recubiertas de anticuerpos de cabra específicos frente a las IgM humanas (cadenas μ). Los anticuerpos IgM de la muestra, una vez diluida, se unen a las micropartículas, realizándose un lavado para eliminar todo el material que no se ha unido a la micropartícula. Posteriormente se añade antígeno de hepatitis A. Si hay anticuerpos IgM en la muestra, el antígeno se une al complejo formado por la micropartícula y el anticuerpo. A continuación se añade el conjugado formado por anticuerpos monoclonales frente al VHA marcados con fosfatasa alcalina que se unirán al antígeno ligado al complejo IgM-antiIgM-micropartículas. Finalmente se adiciona el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato. La fosfatasa alcalina del conjugado cataliza la disociación del grupo fosfato formándose un producto fluorescente, 4-metilumbeliferona, que se mide con el sistema óptico MEIA.

La presencia o ausencia de anticuerpos IgM frente al VHA en la muestra se determina comparando la tasa de formación de producto fluorescente de la muestra y la tasa media del calibrador. Las muestras con valores index superiores a 1.20 se consideran positivas para la presencia de anticuerpos. Las muestras con valores index inferiores a 0.80 se consideran negativas. Y las muestras con valores index situados en el rango comprendido entre 0.80 y 1.20 se consideran indeterminadas y se recomienda su monitorización para comprobar el aumento o disminución de los mismos porque

podiera tratarse de una infección en fase aguda o una recuperación de la infección respectivamente.

Una vez diagnosticados los casos de hepatitis A se midió el valor de IgM de cada uno respecto del punto de corte (unidad) y se compararon con los valores obtenidos en aquellos casos que finalmente se clasificaron como falsos positivos para conocer la existencia de diferencias entre ellos.

En aquellos casos en los que se realizaron varias determinaciones de IgM anti-VHA se observó la evolución del valor de IgM en el tiempo.

2.2. Definiciones.

Los criterios utilizados en el estudio fueron:

1. **Hepatitis A:** Presencia de IgM anti virus de la hepatitis A y uno de los siguientes:
 - Aumento de la cifra de ALT.
 - Clínica compatible con hepatitis aguda.
 - Contacto estrecho con personas infectadas en ausencia de datos clínicos y analíticos.
2. **Falso positivo:** Presencia de IgM anti virus de la hepatitis A en ausencia de clínica de hepatitis aguda y con pruebas funcionales hepáticas normales.
3. **Brote:** situación epidémica localizada en la que se detecta un número de personas infectadas por el virus de la hepatitis A con una frecuencia claramente superior a la esperada en condiciones normales, en un ámbito geográfico y periodo de tiempo determinados. Se definió tasa de ataque como el número de personas afectadas en relación al número de personas expuestas.

2.3. Factores de riesgo.

El estudio de los factores de riesgo se realizó agrupando a los pacientes según la posible vía de adquisición de la enfermedad y también según la existencia de un mayor riesgo de infectarse debido a la situación concreta del paciente.

- *Contacto personal.* Se incluyeron en esta categoría a todas aquellas personas que comentaron la existencia de otros casos con signos o síntomas similares a los que ellos presentaban y que fueron diagnosticados de hepatitis agudas debidas al virus de la hepatitis A. En aquellos casos en los que varias personas relacionadas entre sí estuvieran expuestas claramente a una fuente de contagio no humana no se incluyeron en este apartado.

- *Viajeros a zonas de endemia elevada o contacto con residentes de estas zonas.* En este apartado se incluyeron a todos aquellos pacientes diagnosticados de hepatitis A aguda que en los dos meses previos al inicio de los síntomas:

- Visitaron alguna zona geográfica de elevada endemia.
- Mantuvieron contacto estrecho con personas residentes en un país de alta endemia en ausencia de otro factor de riesgo reconocido.

Para determinar el grado de endemia de cada país se siguieron las indicaciones del CDC y la OMS que definen tres categorías^{34, 227}:

a) Zona con índice elevado de hepatitis A:

Se caracterizan por una prevalencia entre el 30 y 40% en niños menores de 5 años y de 70-100% en personas mayores de 15 años. El rango de edad de la mayoría de los casos diagnosticados está entre 5 y 14 años. La incidencia anual se situaría entre 700 y 1.000 casos/ 100.000 habitantes. En esta zona se incluye Méjico, Centroamérica, Sudamérica, Africa y Asia (excepto Japón y los países de la antigua URSS).

b) Zona con índice intermedio de hepatitis A:

La prevalencia en esta zona se sitúa entre el 10-25% en niños menores de 5 años y en menos del 50% en mayores de 15 años. La mayoría de los casos de infecciones ocurren entre los 5 y los 29 años. La incidencia anual se encuentra entre 50 y 200 casos por cada 100.000 habitantes. Dentro de esta zona se incluirían los países del sur de Europa (incluido España), los países de Europa del Este y los países que corresponden a la antigua URSS.

c) Zona con índice bajo de hepatitis A:

Tanto la prevalencia como la incidencia son bajas. En esta zona se incluye los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón y Europa del Norte y Occidente.

- *Usuarios de droga por vía parenteral (UDVP)*. Se incluyeron en este apartado tanto a los UDVP como a los convivientes de estos.

- *Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales*. Se incluyeron en este grupo a aquellas personas que estuvieran ingresados en alguna institución o que su enfermedad favoreciera la infección por VHA debido a su mala higiene personal.

- *Pacientes con malas condiciones higiénico-sanitarias*. Se consideró que pertenecían a este grupo los pacientes que vivían en condiciones de hacinamiento (campamentos, chabolas...) con deficientes estructuras higiénico-sanitarias.

- *Pacientes cuya infección se relacionó con la ingestión de alimentos o bebidas*. Se incluyen en este grupo todos aquellos pacientes que en el momento de requerir atención médica reconocieron el consumo de agua no controlada o alimentos en mal estado que puedan ser vehículo del virus de la hepatitis A.

- *Pacientes cuya infección pudiera estar relacionada con su actividad profesional*. Las actividades profesionales que se consideró pudieran estar relacionadas con un mayor riesgo de padecer infección por el VHA fueron:

- Aquellas que conllevaban una relación con grupos de riesgo (personal sanitario, personas relacionadas con sectores marginales de la sociedad, profesores o cuidadores en contacto con niños pequeños).
- Personas cuyo trabajo implicaba el contacto con aguas residuales.

No se incluyeron en este grupo aquellos trabajadores que por motivos laborales debían realizar viajes a países de elevada endemia.

- *Infección por el virus de la hepatitis A de causa desconocida.* Dentro de este grupo se incluyeron tanto los pacientes en los que no constaba ningún dato acerca de la posible vía de contagio como aquellos en los que constaba la ausencia de datos epidemiológicos de interés.

Los factores de riesgo citados se clasificaron en función de dos objetivos:

a) Factores de riesgo: indicación de detección de la IgM específica.

Se incluyen todos los anteriores excepto los de causa desconocida.

b) Pacientes que podrían haber estado incluidos en una campaña de vacunación dirigida a grupos de riesgo..

- Viajeros a zonas de alta endemia.
- Personas expuestas al virus debido a su actividad profesional.
- Pacientes que recibían productos derivados del plasma.
- Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales.

Además se incluyeron otras indicaciones de vacunación que no son propiamente factores de riesgo:

- Manipuladores de alimentos.
- Pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica.

2.4. Relación entre la edad y el factor de riesgo.

Debido a la posible existencia de diferencias en cuanto a la frecuencia de los factores de riesgo según la edad de los pacientes se establecieron dos grupos divididos por la mediana de la edad y se estudió la frecuencia de los factores de riesgo en cada grupo.

2.5. Distribución mensual de los casos de hepatitis A.

Para conocer la posible diferencia de la incidencia en las distintas épocas del año se contabilizaron los casos ocurridos agrupándolos según los meses en los que se diagnosticó la infección.

2.6. Alteraciones analíticas y características clínicas de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

Se recogieron los parámetros bioquímicos y hematológicos alterados de cada paciente cuando figuraban en la historia clínica. Se consideró que estos parámetros estaban alterados cuando se situaban fuera del rango de normalidad establecido por el equipo utilizado en cada momento.

Se estudió la frecuencia de los signos y síntomas de los pacientes atribuibles a la infección. Se consideraron posibles complicaciones de la enfermedad la mala evolución del cuadro o la aparición de cualquier alteración atípica sin que existiera otra causa que las justificase.

Se clasificó a los pacientes según fueran ingresados o no en el Hospital General de Guadalajara. Se estudió si existía relación entre ingreso hospitalario y edad del paciente, y entre ingreso hospitalario y alteración de la coagulación medida como alteración del tiempo de protrombina.

3. Estudio de prevalencia de hepatitis A.

3.1. Población estudiada.

Se seleccionaron muestras de suero conservadas a 4°C en un centro de salud de Guadalajara que recibe todas las muestras de la provincia excepto las de las personas hospitalizadas o aquellas que acuden a las consultas externas del Hospital General de Guadalajara. Una vez conocidas la edad, el sexo y la población de origen de los pacientes cuyas muestras fueron seleccionadas, se procedió a clasificarlas en grupos en función de la edad, el sexo y el lugar habitual de residencia de manera que se obtuvo la siguiente distribución, reflejada en la tabla 2.

Tabla 2: Distribución de personas según edad, residencia y sexo para el cálculo de seroprevalencia frente al VHA.

Edad	Urbana		Rural		
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer	
0-14 años	15	15	12	14	56
15-29 años	15	15	15	15	60
30-44 años	15	15	15	15	60
45-59 años	15	15	15	15	60
60-74 años	12	12	12	12	48
	72	72	69	71	
	144		140		284

El número de hombres fue de 141 y el de mujeres de 143.

3.2. Determinaciones serológicas.

El estudio de prevalencia de hepatitis A se realizó mediante la detección de anticuerpo total frente al virus de la hepatitis A con un enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA) utilizando el equipo AXSYM (Abbott).

En este procedimiento, la muestra, suero, se mezcla con las micropartículas recubiertas con antígeno del VHA. Si hay anticuerpos en la muestra, estos se unen a las micropartículas recubiertas, formándose un complejo antígeno-anticuerpo.

Posteriormente se añade anticuerpo anti-VHA marcado con fosfatasa alcalina (conjugado) que se unirá al antígeno fijado a las micropartículas que se encuentre libre. Finalmente se dispensa el sustrato, 4-metilumbeliferil fosfato. La fosfatasa alcalina cataliza la disociación del grupo fosfato del sustrato, formándose 4-metilumbeliferil que es fluorescente midiéndose con un sistema óptico.

Para la interpretación de los resultados en primer lugar se calcula el punto de corte dividiendo la tasa media del calibrador por 2. El resultado de cada muestra se obtiene como cociente tasa de la muestra/tasa del punto de corte. Las muestras con valores situados en el rango entre 1.001 y 3.000 se consideran negativas. Las muestras con valores en el rango entre 0.000 y 1.000 se consideran positivas. Las muestras con valores superiores a 3.000 se consideran inválidas y deben repetirse.

4. Estudio estadístico.

Diseño: estudio transversal.

Población diana: Tipo de pacientes. Tamaño muestral.

Definición de variables dependientes. Tipos de definiciones.

Definición de protocolo de variables independientes.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias y las prevalencias en % con su intervalo de confianza exacto binomial al 95%. La edad se resume en su media, desviación estándar (DE) y su rango. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se estimó la odds ratio junto a su intervalo de confianza al 95% según el método de Cornfield. Se realizó un análisis estratificado para evaluar confusión e interacción entre la edad y el área de residencia. Se ajustó un modelo de regresión logística.

Se analizó el comportamiento de la variable cuantitativa (edad) por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías).

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 9.0.

Resultados.

1. Estudio de la incidencia de hepatitis A en el área sanitaria de Guadalajara entre los años 1991 y 1999.

1.1. Características de los casos de hepatitis A diagnosticados en cada año.

En la tabla 3 se resumen las características epidemiológicas de los casos de hepatitis A diagnosticados entre 1991 y 1999 en la provincia de Guadalajara.

Tabla 3: Resumen de las características epidemiológicas de los casos de hepatitis A.

Año	Incidencia	Edad media	% hombres	%urbano	% hospitaliz.
1991	4.45	12.85	57	71	57
1992	26.07	16.39	66	24	17
1993	15.89	18	48	16	20
1994	3.81	22.66	50	67	67
1995	1.90	20.66	67	67	0
1996	3.81	18.66	100	67	50
1997	4.45	18.57	71	57	43
1998	3.17	21	20	60	60
1999	0.63	38	100	0	0

La incidencia se expresa en casos/100.000 habitantes.

1.1.1. Año 1991.

Durante el año 1991 fueron diagnosticados 7 casos de hepatitis A, lo que corresponde a una incidencia de 4.45 casos/100.000 habitantes. Se trataba de 4 varones y tres mujeres con un rango de edad entre 2 y 29 años (media de 12.85 ± 10.28). Cinco procedían de medio urbano y los otros dos de medio rural. Cuatro pacientes fueron ingresados en el hospital.

En cuanto a los factores de riesgo:

- Dos niños de 6 años que son compañeros de colegio y relatan la existencia de más casos en el mismo.
- Dos niños de 9 y 2 años son hermanos.
- Un caso se relaciona con la ingestión de mejillones poco cocinados.
- Un caso se relaciona con la permanencia en un campamento en verano.
- En el último caso no pudo establecerse ningún factor de riesgo.

Los síntomas y signos clínicos referidos, en orden de frecuencia, fueron: dolor abdominal (5), ictericia (5), anorexia (4), coluria (4), fiebre (3), astenia (3), hepatomegalia (2), vómitos (2), convulsión (1), faringoamigdalitis (1) y acolia (1). Los 7 casos siguieron una buena evolución sin describirse ninguna complicación.

Los parámetros analíticos bioquímicos o hematológicos alterados registrados en las historias clínicas fueron, por orden de frecuencia: transaminasas (7), fosfatasa alcalina (6), GGT (5), bilirrubina total (5) y LDH (2).

El valor la de IgM anti virus de la hepatitis A fue, con respecto al punto de corte:

- En 1 caso mayor de 6.
- En 2 casos entre 5 y 6.
- En 2 casos entre 4 y 5
- En 2 casos entre 3 y 4.

Durante 1991 se detectó un falso positivo con un valor de IgM dentro de la zona gris.

1.1.2. Año 1992.

En el año 1992 se diagnosticaron 41 hepatitis A agudas lo que corresponde a una incidencia de 26.07 casos/100.000 habitantes. Estos casos correspondieron a 27 varones y 14 mujeres con edades comprendidas entre 5 y 78 años (media: 16.39 ± 11.97). En tres casos no fue posible conocer la edad. Diez pacientes procedían de ambiente urbano y 31 de ambiente rural. Solamente 7 pacientes fueron ingresados en el hospital.

En cuanto a los factores de riesgo:

- Veintiocho pacientes fueron incluidos en un brote ocurrido en Molina de Aragón.
- Cuatro pacientes no relacionados con el brote tuvieron contacto personal con personas infectadas.
- En dos casos la infección podría estar relacionada con su actividad profesional. Se trataba de una A.T.S. que trabajaba en un hospital de Madrid y de una voluntaria que colaboraba con una asociación de ADVP.
- Un paciente presentaba como único factor de riesgo conocido el padecer alteraciones psiquiátricas.
- En seis casos no pudo establecerse ningún factor de riesgo.

Los síntomas y signos clínicos que figuraban en las historias clínicas fueron por orden de frecuencia: astenia (27), coluria (24), anorexia (23), ictericia (23), dolor abdominal (21), vómitos (17), hepatomegalia (14), fiebre (13), acolia (10), náuseas (9), prurito (8), cefalea (5), faringoamigdalitis (3), diarrea (3), artromialgias (1), pérdida de peso (1). En nueve casos no pudo encontrarse ningún dato.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos alterados que figuraban en las historias clínicas fueron por orden de frecuencia: transaminasas (31), bilirrubina total (26), GGT (24), fosfatasa alcalina (20), LDH (8) y tiempo de protrombina (5). En 10 casos no se encontraron datos analíticos.

En cuanto a las complicaciones se observó un aborto y en otro paciente los síntomas tuvieron una duración prolongada (15 meses).

En cuanto al valor de la IgM con respecto al punto de corte:

- En 4 casos fue > 6.
- En 8 entre 5 y 6.
- En 21 entre 4 y 5.
- En 5 entre 3 y 4.
- En 1 caso entre 2 y 3.
- En 1 entre 1 y 2.
- El último se situó en la zona gris.

Se detectaron dos falsos positivos con valores en el rango de zona gris.

1.1.3. Año 1993.

En el año 1993 se diagnosticaron 25 casos de hepatitis A, lo que corresponde a una incidencia de 15.89 casos / 100.000 habitantes. Respecto a su distribución en cuanto a sexo fueron 13 mujeres y 12 varones. La edad media de los pacientes fue de 18 ± 14.88 con un rango entre 6 y 76. Veintiuno procedían de ambiente rural y 4 de ambiente urbano. Solamente 5 casos requirieron ingreso hospitalario.

En cuanto a los factores de riesgo:

- Dieciocho casos estaban relacionados con el brote de Molina de Aragón.
- En dos casos el origen fue contacto personal con personas infectadas.
- En un caso se relacionó con la ingestión de marisco poco cocinado.
- En un caso se trató de un viajero a un país de elevada endemia.
- En tres casos no se encontró ningún factor de riesgo.

Uno de los pacientes diagnosticados en 1993 era un manipulador de alimentos.

Con respecto a los síntomas y signos clínicos detallados en las historias clínicas y reflejados por orden de frecuencia: coluria (14), dolor abdominal (12), ictericia (11), anorexia (11), vómitos (11), astenia (10), fiebre (9), náuseas (8), hepatomegalia (7),

acolia (7), cefalea (2), prurito (2), artromialgias (2), diarrea (1) y faringoamigdalitis (1). Un paciente estaba asintomático. En 8 casos no constaba en la historia clínica.

En cuanto a las alteraciones analíticas reflejadas en las historias clínicas y expresadas por orden de frecuencia: transaminasas (17), GGT (15), fosfatasa alcalina (14), bilirrubina total (10), LDH (6), tiempo de protrombina (6). En 8 casos no pudo documentarse este dato.

En cuanto a las complicaciones, en un paciente se observó una duración prolongada de los síntomas (7 meses).

Los valores de IgM con respecto al punto de corte fueron:

- En 6 casos entre 5 y 6.
- En 9 casos entre 4 y 5.
- En 4 casos entre 3 y 4.
- En 3 casos entre 2 y 3.
- En 2 casos entre 1.2 y 2.
- En 1 caso en la zona gris.

En 1993 se detectaron 6 falsos positivos, 4 de los cuales tenían valores de IgM dentro de la zona gris y los otros 2, entre 2 y 3.

1.1.4. Año 1994.

Durante 1994 se diagnosticaron 6 casos de hepatitis A. Esto supone una incidencia de 3.81 casos/100.000 habitantes. La distribución en cuanto a sexo fue de 3 mujeres y 3 varones. Según el lugar de residencia hubo 4 casos en zona urbana y 2 en zona rural. La edad media fue de 22.66 ± 11.20 años y el rango entre 7 y 36. Cuatro pacientes fueron ingresados en el hospital.

Según el factor de riesgo:

- Un caso era UDVP
- Un caso se relacionó con ingestión de alimentos.
- En los otros cuatro casos no se encontró ningún factor de riesgo.

Los signos y síntomas clínicos descritos y enumerados por orden de frecuencia fueron: astenia (6), anorexia (5), dolor abdominal (4), ictericia (4), coluria (4), hepatomegalia (3), fiebre (3), pérdida de peso (1), vómitos (1).

Los parámetros analíticos alterados fueron, por orden de frecuencia: transaminasas (6), fosfatasa alcalina (4), GGT (4), bilirrubina total (4), LDH (4), tiempo de protrombina (2).

No hubo ninguna complicación. Uno de los casos estaba diagnosticado de hepatitis C crónica.

En lo que se refiere al título de IgM:

- En 1 caso fue mayor de 6.
- En 2 casos entre 4 y 5.
- En 2 entre 3 y 4.
- En 1 caso estaba en la zona gris.

No se observó ningún falso positivo.

1.1.5. Año 1995.

En este año se diagnosticaron 3 casos que correspondieron a 2 varones y 1 mujer. La incidencia fue de 1.90 casos /100.000 habitantes. Dos de los casos procedían de área urbana y el otro de área rural. Ninguno de los 3 casos necesitó ingresar en el hospital. Las edad media de los pacientes fue de 20.66 ± 13.31 años.

Los factores de riesgo recogidos en las historias clínicas fueron:

En los 3 casos no se observó ningún factor de riesgo. Sin embargo, uno de éstos convivía con un UDVP del que no se tiene constancia que padeciera hepatitis A.

Los síntomas y signos clínicos de los pacientes fueron: vómitos (3), ictericia (1), fiebre (1), astenia (1), náuseas (1), dolor abdominal (1), coluria (1), acolia (1), hepatomegalia (1).

Los parámetros analíticos alterados fueron: transaminasas (3), GGT (3), bilirrubina total (3), fosfatasa alcalina (2).

Los valores de IgM de los 3 pacientes fueron:

- En 2 casos entre 4 y 5.
- En 1 caso entre 1.2 y 2.

En este periodo de tiempo se detectaron 2 falsos positivos con valores ambos dentro de la zona gris.

1.1.6. Año 1996.

Durante 1996 se diagnosticaron 6 casos de hepatitis A aguda (incidencia de 3.81 casos/100.000 habitantes). Los 6 eran varones y 4 procedían de área urbana. La edad media fue de 18.66 ± 9.30 años (rango de 9 a 35 años). Tres casos fueron ingresados en el hospital.

Los factores de riesgo descritos fueron:

- En 3 casos contacto personal con personas infectadas.
- En 1 caso consumo de agua no controlada.
- Un caso era un UDVP.
- En 1 caso no se describe ningún factor de riesgo.

Los síntomas y signos clínicos descritos fueron: fiebre (4), coluria (4), dolor abdominal (4), astenia (4), ictericia (3), vómitos (3), anorexia (2), hepatomegalia (1), acolia (1), artomiasias (1).

Los parámetros analíticos alterados fueron: transaminasas (6), bilirrubina total (6), GGT (4), LDH (4), fosfatasa alcalina (3).

Durante 1996 no se observó ninguna complicación.

Los valores de IgM fueron:

- En 1 caso entre 4 y 5.
- En 5 casos entre 3 y 4.

No se observó ningún falso positivo.

1.1.7. Año 1997.

En 1997 se diagnosticaron 7 casos de hepatitis A aguda lo que supuso una incidencia de 4.45 casos/ 100.000 habitantes. La edad media fue de 18.57 ± 12.08 años con un rango entre 5 y 33. La distribución por sexos fue de 5 varones y 2 mujeres. Cuatro pacientes procedían de ambiente urbano y 3 de ambiente rural. Tres pacientes fueron ingresados en el hospital.

Los factores de riesgo encontrados en estos pacientes fueron:

- En 5 casos se documentó un viaje a una zona endémica.
- Un caso se relacionó con un brote ocurrido en otra provincia y que afectó a familiares con los que convivió durante el brote.
- Un caso se relacionó con el consumo de agua no controlada.

Uno de los pacientes era manipulador de alimentos.

Los síntomas y signos clínicos descritos fueron: coluria (7), acolia (5), fiebre (4), anorexia (4), ictericia (3), dolor abdominal (1), hepatomegalia (2), vómitos (1), artromialgias (1), astenia (1).

Los parámetros analíticos alterados fueron: transaminasas (7), bilirrubina total (6), LDH (5), GGT (4), tiempo de protrombina (4), fosfatasa alcalina (3).

No se observó ninguna complicación.

Los valores de IgM fueron:

- En 5 casos entre 4 y 5.
- En 2 casos entre 3 y 4.

No se observó ningún falso positivo.

1.1.8. Año 1998

En 1998 se diagnosticaron 5 casos de hepatitis A aguda (incidencia de 3.17 casos/100.000 habitantes). Cuatro casos eran mujeres y un varón. Tres procedían de ambiente urbano y 2 de ambiente rural. La edad media fue de 21 ± 12.64 años (rango de 7 a 39 años). Tres pacientes fueron ingresados en el hospital.

Los factores de riesgo descritos fueron:

- En 2 casos viaje a zona endémica.
- En 1 caso deficientes condiciones higiénico-sanitarias.
- En 2 casos no se encontró ningún factor de riesgo.

Los síntomas y signos clínicos descritos fueron: ictericia (4), astenia (3), coluria (3), vómitos (2), fiebre (2), acolia (2), dolor abdominal (2), anorexia (1), hepatomegalia (1), náuseas (1).

Los parámetros analíticos alterados fueron: transaminasas (5), GGT (5), LDH (5), bilirrubina total (4), fosfatasa alcalina (3).

No se observó ninguna complicación.

Los valores de IgM fueron:

- En 2 casos entre 5 y 6.
- En 2 casos entre 4 y 5.
- En 1 caso entre 3 y 4.

No se observó ningún falso positivo.

1.1.9. Año 1999.

En el año 1999 solamente se diagnosticó un caso de hepatitis A aguda (incidencia de 0.63/100.000 habitantes). Este caso correspondió a un hombre de 38 años que trabajaba en un colegio con niños pequeños situado en un pueblo de la provincia de Guadalajara. El paciente comentó la existencia de una compañera de trabajo con una sintomatología similar, pero esta no acudió a ningún centro sanitario de la provincia.

Los síntomas y signos clínicos del paciente fueron astenia, coluria ictericia y acolia. En el análisis bioquímico destacó una elevación de las transaminasas, de la GGT y de la bilirrubina total. La IgM frente al VHA fue positiva con un valor entre 4 y 5 veces el punto de corte. No fue necesario el ingreso del paciente en el hospital.

Durante 1999 no se detectó ningún falso positivo.

1.2. Incidencia de hepatitis A.

El año con una incidencia menor fue 1999 con 1 caso (0.63/100.00 habitantes) y el año con mayor incidencia 1992 con 41 casos (26.07/100.000 habitantes). La incidencia media de infección por el virus de la hepatitis A durante el periodo de estudio fue de 7.13 casos/100.000 habitantes (figura 2). No se observó en el periodo de estudio una tendencia descendente de la incidencia. Esta se mantuvo dentro de unos límites estrechos si exceptuamos los años 1992 y 1993 en los que el brote ocurrido en Molina de Aragón influyó en la elevada incidencia de esos años y en el año 1.999 con un solo caso.

1.3. Características epidemiológicas de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis A.

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron 101 casos que se distribuyeron según el sexo de la siguiente forma:

- 61 varones
- 40 mujeres

$p=0.05$, riesgo relativo: 1.49 (1-2.22).

Esta diferencia no se observó en los menores de 15 años. Así sobre un total de 56 casos el 51.78% correspondió a varones y el 48.21% a mujeres.

En cuanto a su lugar habitual de residencia:

- 62 procedían de área rural
- 39 procedían de área urbana

$p=0.004$, riesgo relativo: 1.78 (1.19-2.66).

Al menos dos casos eran manipuladores de alimentos. Un paciente trabajaba en una carnicería y el otro caso era un niño que colaboraba en una panadería. No se pudo relacionar ningún caso con el consumo de productos procedentes de estos comercios.

La edad media de los pacientes osciló entre 12.85 y 22.66 años (no se incluye el año 1999 al ser diagnosticado solamente 1 caso). No se observó un aumento o descenso homogéneo de la edad media entre 1991 y 1998. Sin embargo, al dividir el estudio en dos periodos si se observó un aumento de la edad media. Así entre 1.991 y 1.993 esta fue de 16.61 (± 12.85), y entre 1.994 y 1.999 de 20.82 (± 11.07).

Las características de la edad de los pacientes durante el periodo de estudio se reflejan en la tabla 4. En 3 casos no fue posible conocer la edad.

Tabla 4: Características de la edad de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

N	98
Media	17.81
Desv. típica	12.46
Rango	2-78
Percentil 25	9
Percentil 50	14
Percentil 75	23.25

La distribución de los casos por edad no fue homogénea (figura 3) por lo que el riesgo relativo de adquirir la infección por el virus de la hepatitis A (figura 4) fue diferente dependiendo de la edad ($p < 0.001$). En la tabla 5 se calculan los riesgos relativos de infección en función de la incidencia en los diferentes intervalos de edad.

Tabla 5: Incidencia y riesgo relativo de hepatitis A según la edad.

Edad	Casos	Total- Casos	Incidencia	Riesgo rel.	IC 95%
0-14	50	25.612	1.94/1.000	57.89	14.08-237.97
15-29	34	32.881	1.03/1.000	30.69	7.37-127.78
30-44	12	27.581	0.43/1.000	12.92	2.89-57.74
>45	2	59.421	0.03/1.000	1	

Destaca el hecho de que solamente en 3 casos los pacientes tuvieron una edad menor de 4 o mayor de 40 años:

- Un caso correspondió a un niño de 2 años infectado por contacto con su hermano mayor.
- Los dos casos mayores de 40 años correspondieron a una persona de 76 años y otra de 78.

1.4. Factores de riesgo.

1.4.1. Contacto personal.

Fue el factor de riesgo reconocido con mayor frecuencia. Sesenta pacientes (59.4%) relataron en el momento de solicitar asistencia médica la presencia de síntomas parecidos en personas cercanas a ellos diagnosticados de infección por el VHA o que posteriormente se diagnosticaron como hepatitis A.

1.4.1.1. Brote de Molina de Aragón.

Dentro de este grupo destaca por su importancia el brote ocurrido en Molina de Aragón durante los años 1992 y 1993 que afectó a 46 personas (45.5% del total de personas diagnosticadas de hepatitis A aguda en el periodo de estudio).

Molina de Aragón es una población de 3.628 habitantes que es centro comercial de influencia en una zona de 12.000 habitantes. No se habían declarado brotes de hepatitis A en los últimos 10 años, pero hace 12 años hubo otro brote (dato no publicado, recogido en la Delegación Provincial de Sanidad).

De las 46 personas incluidas en el brote 39 vivían habitualmente en Molina de Aragón y los otros 7 residían en pueblos próximos y acudían regularmente a Molina de Aragón.

La distribución por sexos fue de 30 varones y 16 mujeres. No se observó diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la distribución por sexos con el resto de pacientes diagnosticados de hepatitis A entre 1.991 y 1.999 ($p=0.417$). La edad media fue de 13.76 (± 6.52) años con un rango de edad entre 6 y 36 años (figura 5). En este caso si se observó una diferencia estadísticamente significativa con la edad del resto de pacientes ($p=0.04$). La tasa de ataque considerando a los afectados que residían en Molina de Aragón y a la población total de esta ciudad fue del 1.07%

La tasa de ataque calculada respecto a la edad de la población se refleja en la tabla 6.

Tabla 6: Brote de Molina de Aragón: Tasa de ataque de la infección por grupos de edad.

Edad (años)	Afectados	Pobl.expuesta	Tasa
0-4	0	176	-
5-9	11	174	6.32%
10-14	14	233	6.00%
15-19	10	279	3.58%
20-24	1	278	0.35%
25-29	1	329	0.30%
30-34	1	253	0.39%
35-39	1	179	0.55%
>40	0	1727	-

La tasa de ataque en los varones, con una población total de 1786, fue de 1.34%. En la tabla 7 se indica con respecto a los grupos de edad.

Tabla 7: Brote de Molina de Aragón: Tasa de ataque en varones por grupos de edad.

Edad (años)	Afectados	Pobl.expuesta	Tasa
0-4	0	83	-
5-9	5	102	4.90%
10-14	9	119	7.56%
15-19	8	158	5.06%
20-24	1	157	0.63%
25-29	1	169	0.59%
≥ 30	0	1054	-

La tasa de ataque en las mujeres, con una población total de 1842, fue de 0.81%. En la tabla 8 se indica con respecto a la edad.

Tabla 8: Brote de Molina de Aragón: Tasa de ataque en mujeres por grupos de edad.

Edad (años)	Afectados	Pobl.expuesta	Tasa
0-4	0	93	-
5-9	6	72	8.33%
10-14	5	114	4.38%
15-19	2	121	1.65%
20-24	0	121	-
25-29	0	160	-
30-34	1	111	0.90%
35-39	1	81	1.23%
≥ 40	0	913	-

Cronológicamente, el brote se desarrolló de la siguiente manera (figura 6):

- A finales de febrero de 1992 se diagnosticó un caso de hepatitis A en un varón de 25 años que reside en una población próxima a Molina de Aragón. No se conoce ningún factor de riesgo. El paciente refiere la existencia de varios casos en su población, aunque esto no puede ser demostrado. La relación de este caso con el brote es dudosa al no existir más casos en los siguientes 4 meses.
- Se diagnostican 4 casos en el mes de julio: 3 varones de entre 15 y 16 años y una niña de 6 años.
- En agosto hay 2 casos más de varones de 14 y 15 años.
- En septiembre otros dos casos de 2 varones, uno de 16 años y el otro de edad desconocida.
- En noviembre se diagnostican 9 casos con edades comprendidas entre 5 y 14 años. El día 30 se declara telefónicamente la existencia de un brote a la Dirección Provincial de Sanidad de Guadalajara.
- En Diciembre se diagnostican 10 casos. De estos, 6 tienen edad escolar, una paciente 15 años, otro 19, otro 21 y la última 30 años.
- En enero de 1993 se declaran 3 nuevos casos que corresponden a 3 niños en edad escolar.
- En febrero hay 2 nuevos casos de niños de 9 años.
- En marzo se diagnostican 4 casos en niños entre 8 y 13 años.
- En abril se detectan 5 casos. En este mes las edades son más variadas 9, 17, 19, 29 y 36 años.
- En mayo hay un nuevo caso de una niña de 13 años.
- En junio se diagnostican los 3 últimos casos de niñas de entre 11 y 13 años.

Se realizó un estudio de la relación existente entre los afectados encontrándose cuatro grupos:

- En los meses del verano de 1992, antes del inicio del periodo escolar, son diagnosticados 8 casos de los cuales 7 son varones con edades comprendidas entre los 14 y 16 años (en un caso se desconoce la edad). No consta en la historia clínica de ninguno de ellos la existencia de algún factor de riesgo. El otro caso corresponde a una niña de 6 años.
- Entre los meses de noviembre de 1992 y junio de 1993 coincidiendo con el curso escolar se diagnostica la infección en 30 niños que son compañeros en la escuela de Molina de Aragón. Tres son residentes de localidades próximas y el resto de Molina de Aragón. Las edades están comprendidas entre los 5 y 15 años. La distribución por sexo es de 18 niños y 12 niñas.
- Dos casos de jóvenes de 19 y 21 años que no residen habitualmente en Molina de Aragón pero que coincidían los fines de semana con niños infectados en el polideportivo de Molina de Aragón. Uno de ellos es además hermano de un niño afectado. Ambos casos fueron diagnosticados en diciembre de 1992.
- Cinco adultos que corresponden a dos madres de niños afectados, un padre y dos hermanos mayores de una niña infectada. Uno de estos casos se diagnosticó en diciembre de 1992 y los otros 4 en abril de 1993.

Desde la Delegación Provincial de Sanidad se diseñó un plan de actuación con los siguientes puntos:

- Información a la población de Molina de Aragón de las vías de transmisión del virus de la hepatitis A y de las medidas preventivas recomendadas para evitar el contagio.
- Tratamiento y aislamiento de los casos diagnosticados.
- Desinfección.
- Cloración del agua.
- Estudio del posible origen de la infección. Se procesaron dos muestras de agua procedentes de una fuente pública y del polideportivo. Previamente se había

confirmado que varios de los afectados bebieron agua de estos orígenes. En las muestras se realizaron cultivos bacterianos y estudio con microscopio electrónico de muestras de agua concentradas para detección de partículas víricas en el CNMVIS. Las muestras procedentes de la fuente pública situada en una plaza próxima al centro escolar revelaron la presencia de abundantes bacterias coliformes por lo que fue declarada no apta para el consumo. El agua procedente del polideportivo fue catalogada como potable. No se visualizaron virus mediante microscopía electrónica.

Existen discrepancias en cuanto a los casos incluidos en el brote entre el estudio realizado por la Delegación Provincial de Sanidad y los del presente estudio. El criterio utilizado por el primero se basa en la declaración individual de caso por parte del médico que atendió al paciente y en su relación epidemiológica con el brote. De esta forma existen:

- 28 casos incluidos por ambos estudios.

- 18 casos incluidos solamente en el presente estudio.
- 7 casos incluidos solamente en el estudio realizado por Sanidad por no cumplir los criterios preestablecidos en el presente estudio. Estos a su vez se distribuyen de la siguiente manera:
 - 4 casos en los que no consta ningún dato clínico ni analítico en las historias clínicas. Tres eran niños de la misma escuela e incluso dos de ellos tenían un hermano afectado. El cuarto caso era un joven que compartía actividades deportivas en el polideportivo con alguno de los afectados.
 - 2 casos con clínica y analítica compatible con hepatitis aguda, relacionados epidemiológicamente con el brote pero a los que no se les realizó ninguna determinación serológica.

- 1 caso con alteración de las pruebas de función hepática, en el que no consta la clínica, relacionado epidemiológicamente con el resto y cuya determinación de anticuerpos de la clase IgM frente al VHA fue negativa.

1.4.1.2. Otros brotes.

En 1997 se diagnosticó un caso en una niña de 6 años que se relacionó con un brote ocurrido en un pueblo de la provincia de Granada y que afectó a familiares con los que convivió durante el brote.

1.4.1.3. Contacto personal con personas infectadas no incluidas en brotes..

Entre 1991 y 1999 se diagnosticaron 13 casos de hepatitis A aguda en los que se constató la existencia de contacto con otra persona infectada. Los casos incluidos en este apartado se pueden clasificar en dos grupos según el tipo de relación de los afectados:

- Hermanos: En nueve casos se trataba de hermanos, distribuidos de la siguiente manera:

- Dos hermanos de 2 y 9 años.
- Dos hermanos de 10 y 12 años.
- Dos hermanos de 12 y 22 años. Este último estaba diagnosticado además de esquizofrenia paranoide.
- Tres hermanos de 9, 16 y 17 años.

Destaca el hecho de que en todos los casos al menos uno estaba en edad escolar.

- Compañeros de escuela: En cuatro casos la relación era la de pertenecer al mismo colegio:

- Dos niños de 6 años acudían al mismo centro de la localidad de Azuqueca de Henares. En la historia clínica relatan la existencia de más casos en la misma escuela. Estos otros posibles casos no fueron diagnosticados en la provincia de

Guadalajara. Sin embargo, es posible que acudieran al hospital de Alcalá de Henares (Madrid) al estar más próximo a su población que el hospital de Guadalajara.

- Dos niñas de 8 y 12 años pertenecían al mismo colegio y además se conoció el hecho de que eran amigas.

1.4.2. Viajeros a zonas de endemia elevada.

Durante el periodo de estudio hubo 8 casos relacionados con viajes a países de elevada endemia, lo que supuso un 7.9%.

Dentro de este apartado se pueden diferenciar dos grupos claramente definidos en función de sus características epidemiológicas:

- Tres niños marroquíes residentes en la provincia de Guadalajara con edades comprendidas entre los 5 y 7 años. Dos de ellos, hermanos, presentan como único factor de riesgo conocido la visita a su país de origen.
- Cinco jóvenes con edades comprendidas entre los 25 y 32 años que visitaron como turistas algún país de alta endemia. Ninguno recibió la vacuna frente al virus de la hepatitis A o la inmunoglobulina. En tres casos se conoció el hecho de que consumieron agua no controlada durante el viaje. Dos jóvenes realizaron el viaje juntos. Los países visitados fueron Ecuador, Brasil, Perú y Egipto.

1.4.3. Usuarios de droga por vía parenteral.

En este grupo se incluyeron 3 pacientes (2.9%). Dos pacientes eran usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). Uno de ellos estaba infectado además por el virus de la hepatitis C. El tercero fue la esposa de un UDVP infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En este apartado no se han incluido dos niñas, hermanas de un UDVP infectado por el VIH, debido a que la causa probable de su infección fue el brote ocurrido en Molina de Aragón ya que pertenecían a la escuela de esta población.

1.4.4. Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales.

Durante el periodo de estudio se detectó infección por el VHA en dos pacientes psiquiátricos con diagnóstico de esquizofrenia. Una era una mujer de 78 años no colaboradora que ingresó en el hospital debido a un tumor hepático. El otro era un joven de 22 años que se incluyó en el apartado 1.4.1. debido a que una hermana suya fue diagnosticada de hepatitis A y a que no constaba su ingreso en ninguna institución.

1.4.5. Pacientes con malas condiciones higiénico-sanitarias.

En este apartado se incluyen 2 pacientes (1.9%) cuyo factor de riesgo principal fueron sus malas condiciones higiénico sanitarias. Fueron dos niños de 11 y 13 años. La primera era de raza gitana y vivía en condiciones de mala higiene. El otro era un niño que pasó parte del verano en un campamento.

1.4.6. Relacionado con la ingestión de alimentos o bebidas.

En 5 casos se relacionó la enfermedad con el consumo de alimentos o agua no controlada (5%). En dos casos los pacientes referían haber consumido agua no controlada. En los otros tres, marisco crudo o poco cocinado. En uno de estos casos se asoció al consumo de mejillones en mal estado. Estos fueron consumidos por varias personas que tuvieron molestias digestivas y todos, excepto la paciente diagnosticada de hepatitis, vómitos a las pocas horas tras el consumo del alimento en mal estado.

1.4.7. Relacionado con su actividad profesional.

En tres casos el único factor de riesgo fue su actividad profesional (2%). Se trataba de una colaboradora de una asociación que trabaja con UDVP, de una ATS de un hospital de Madrid que trabajaba en un laboratorio y de un profesor de un colegio en contacto con niños pequeños..

1.4.8. Causa desconocida.

En 19 casos (18.8%) no se encontró ningún factor de riesgo. En 11 casos constaba en la historia clínica la inexistencia de factores de riesgo y en los otros 8 no había ningún dato al respecto.

1.5. Relación entre la edad y el factor de riesgo.

Se realizó un estudio de los factores de riesgo en dos grupos diferenciados por la edad (figura 7) cuyos resultados se reflejan en la tabla 9.

Tabla 9: Factores de riesgo de hepatitis A según la edad.

	< 15 años (n= 50)	≥ 15 años (n=48)
Contacto personal	78%	37.5%
Viajes	6%	10.4%
Mala higiene	4%	0%
UDVP	0%	5.8%
Enf.psquiátricos	0%	2%
Alimentos/agua	2%	8.3%
Act. profesional	0%	6.2%
Causa desconocida	10%	29.1%

Existe una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en la distribución de factores de riesgo según la edad.

1.6. Distribución mensual de los casos de hepatitis A en el periodo de estudio.

Se contabilizaron el número de casos de hepatitis A en cada mes para observar la posible mayor incidencia en algún periodo (figura 8). El número de casos se observa en la tabla 10.

Tabla 10: Distribución mensual de los casos de hepatitis A.

Mes	Casos
Enero	7
Febrero	7
Marzo	13
Abril	10
Mayo	7
Junio	4
Julio	5
Agosto	5
Septiembre	5
Octubre	5
Noviembre	19
Diciembre	14

Parece observarse un mayor número de casos durante los meses de menor temperatura. Así entre noviembre y abril fueron diagnosticados el 69.3% de todos los casos.

1.7. Alteraciones analíticas de los pacientes diagnosticados de hepatitis

A.

Los parámetros analíticos alterados reflejados en las historias clínicas de los pacientes, por orden de frecuencia se recogen en la tabla 11.

Tabla 11: Alteraciones analíticas en los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

Transaminasas	100%	n=83
Gammaglutamil transferasa	82.7%	n=81
Bilirrubina total	81.5%	n=81
Fosfatasa alcalina	69.6%	n=79
Lactato deshidrogenasa	40.5%	n=79
Tiempo de protrombina	26.3%	n=80

n= pacientes a los que se realizó cada determinación.

Destaca el hecho de que todos los pacientes en cuyas historias clínicas consta este dato, tuvieron una alteración de la cifra de transaminasas.

1.8. Características clínicas de los casos de hepatitis A diagnosticados en el periodo de estudio.

Los síntomas y signos clínicos reflejados en las historias clínicas se recogen en la tabla 12.

Tabla 12: Signos y síntomas de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

Coluria	74.4%
Astenia	73.2%
Ictericia	67.1%
Dolor abdominal	61.0%
Anorexia	61.0%
Vómitos	48.8%
Fiebre	47.6%
Hepatomegalia	39.0%
Acolia	31.7%
Nauseas	24.4%
Prurito	11.0%
Cefalea	11.0%
Faringoamigdalitis	8.5%
Artromialgias	6.1%
Diarrea	4.9%
Pérdida de peso	1.2%
Convulsión	1.2%

n=82

Destacan varios hechos:

- La inexistencia de algún síntoma o signo presente en más del 75% de los pacientes.
- La gran variedad de signos o síntomas descritos y la presencia en la mayoría de los pacientes de varios de forma simultánea (figura 9). Así en el 82.9% de los casos en la historia clínica se describían 4 o más signos o síntomas relacionados con el cuadro de hepatitis aguda.
- La presentación clínica del caso de menor edad, un niño de dos años que acudió al Hospital por una convulsión febril y cuyo diagnóstico fue sospechado por haber sido diagnosticado un hermano mayor suyo de una hepatitis A.
- La existencia de un paciente que ingresado en el Hospital por otro motivo sufrió durante su estancia un aumento de transaminasas y se detectó IgM anti VHA por lo que fue diagnosticado de hepatitis aguda A asintomática.

En cuanto a las complicaciones descritas en estos pacientes, en dos casos se observó una duración prolongada de los síntomas (mayor de seis meses) y una mujer sufrió un aborto. No se produjo ninguna muerte atribuible a la infección por el virus de la hepatitis A.

Un paciente estaba diagnosticado previamente de hepatitis C crónica y no tuvo una mala evolución de la hepatitis A.

Veintinueve pacientes fueron ingresados en el hospital debido a la infección por el VHA lo que supuso un 29.3%. Otros dos pacientes fueron ingresados pero por otra causa no relacionada con dicha infección. La edad media de los pacientes ingresados fue de 17.5 (± 10.8) años, mientras que la edad media de los no ingresados fue de 16.1 (± 8.3) años diferencia estadísticamente significativa ($p=0.017$). En 15 de los 29 pacientes ingresados como consecuencia de la infección por el VHA (51.7%) se observó una alteración del tiempo de protrombina. En sólo 6 pacientes no ingresados se observó una alteración de la coagulación lo que supuso un 12.2% contabilizando aquellos de los que se disponen datos analíticos ($p<0.001$).

1.9. Valor de la IgM anti VHA en los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

El valor de la IgM anti VHA calculado como número de veces el punto de corte (valor unitario) en los pacientes diagnosticados de hepatitis A (figura 10) se recoge en la tabla 13.

Tabla 13: Valor de IgM anti-VHA en los verdaderos positivos y en los falsos positivos

Valor de IgM*	Número de casos	Falsos positivos
Mayor de 6	6	0
5-6	18	0
4-5	45	0
3-4	21	0
2-3	4	2
1.2-2	4	2
0.8-1.2	3	8

* Expresado en número de veces el punto de corte.

La diferencia de valores entre los verdaderos y falsos positivos fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

1.10. Evolución del valor de IgM en los pacientes.

En 8 pacientes se realizaron al menos dos determinaciones de IgM anti-VHA con resultado positivo. En función del valor de la IgM se pueden agrupar en dos tipos de respuesta:

- Pacientes cuyo título más elevado de IgM corresponde con la primera muestra extraída. En 6 pacientes se observó a partir de un primer título elevado un descenso progresivo del valor de IgM. En un caso se pudo detectar un valor de IgM positivo a los 8 meses del primer resultado.
- Pacientes cuyo título más elevado de IgM no corresponde con la primera muestra extraída. En los otros 2 pacientes fue en una segunda muestra en la que se observaron los títulos de IgM más elevados. En ambos casos la segunda muestra fue recogida antes de un mes desde la primera extracción.

1.11. Casos evitables por vacunación en grupos de riesgo.

Si existiera una vacunación sistemática de los grupos de riesgo se podrían haber evitado 14 casos (14.6%) repartidos de la siguiente manera:

- 8 personas que viajaron a países de alta endemia.
- 3 con actividades profesionales que conllevan riesgo para la infección por VHA.
- 2 manipuladores de alimentos.
- 1 paciente diagnosticado de hepatitis C crónica.

Se excluyeron 5 casos de los que se carecía de información.

2. Estudio de prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.

2.1. Prevalencia por grupos de edad.

De manera global 160 personas tenían anticuerpos frente al VHA de un total de 284 (56.3%). En la tabla 14 se desglosa el número de personas con inmunoglobulinas totales frente al VHA según la edad (figura 11) y el intervalo de confianza del 95%.

Tabla 14: Seroprevalencia de infección por VHA según la edad.

Grupo de edad	Tam.muestral	Casos positivos	Porcentaje	IC 95%
0-14 años	56	1	1.7%	0.05-9.55
15-29 años	60	3	5%	1.04-13.92
30-44 años	60	49	81.6%	69.56-90.48
45-59 años	60	59	98.3%	91.06-99.96
60-74 años	48	48	100%	92.60-100

Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) en la prevalencia de la infección frente al VHA según la edad.

En función del tamaño muestral, la prevalencia encontrada y la población estratificada por edad de la provincia de Guadalajara la precisión del estudio realizado se refleja en la tabla 15.

Tabla 15: Precisión del estudio de seroprevalencia de infección por VHA según grupos de edad.

Grupo de edad	Tamaño muestral	Prevalencia	Precisión
0-14 años	62	2%	3.5%
15-29 años	73	5%	5%
30-44 años	58	81.7%	10%
45-59 años	53	98.3%	3.5%
60-74 años	48	99.9%	0.9%

2.2. Resultados de prevalencia por sexos.

Globalmente 81 varones presentaron anticuerpos frente al VHA de un total de 141 (57.4%). En la tabla 16 se indican los resultados estratificados según la edad.

Tabla 16: Prevalencia de hepatitis A en varones.

Grupo de edad	Muestra	Nº positivos	Porcentaje
0-14	27	1	3.7%
15-29	30	1	3.3%
30-44	30	26	86.6%
45-59	30	29	96.6%
60-74	24	24	100%

Globalmente hubo 79 mujeres con anticuerpos de un total de 143 (55.2%). La distribución de los casos positivos según la edad se indica en la tabla 17.

Tabla 17: Prevalencia de hepatitis A en mujeres.

Grupo de edad	Muestra	Nº positivos	Porcentaje
0-14	29	0	0%
15-29	30	2	6.6%
30-44	30	23	76.6%
45-59	30	30	100%
60-74	24	24	100%

No se observaron diferencias estadísticamente significativa en la prevalencia de infección por VHA entre los dos sexos ($p=0.721$).

2.3. Resultados de prevalencia según el lugar de residencia.

Globalmente el número de personas con anticuerpos frente al VHA residentes en núcleos urbanos fue de 77 de un total de 144 (53.4%). El número de personas con anticuerpos frente al VHA residentes en zonas urbanas (>10.000 habitantes) y según la edad se refleja en la tabla 18.

Tabla 18: Prevalencia de hepatitis A en residentes en zonas urbanas.

Grupo de edad	Muestra	Nº positivos	Porcentaje
0-14	30	0	0%
15-29	30	0	0%
30-45	30	24	80%
46-59	30	29	96.6%
60-74	24	24	100%

Globalmente el número total de personas residentes en zonas rurales con anticuerpos frente al VHA fue de 83 de un total de 140 (59.2%). El número de personas residentes en zonas rurales con anticuerpos frente al VHA y por grupos de edad se refleja en la tabla 19.

Tabla 19: Prevalencia de hepatitis A en residentes de zonas rurales.

Grupo de edad	Muestra	N° positivos	Porcentaje
0-14	26	1	3.8%
15-29	30	3	10%
30-45	30	25	83.3%
46-59	30	30	100%
60-74	24	24	100%

En el análisis univariado no se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.340$); OR = 1.27 (0.79-2.03). Sin embargo, en el análisis estratificado por grupos de edad si se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de procedencia urbana y rural debido a las diferencias existentes en la prevalencia de los grupos de 0 a 14 años (0% en el grupo de procedencia urbana frente a un 3.8% en los de procedencia rural) y de 15 a 29 años (0% en los de procedencia urbana y 10% en los de procedencia rural).

Figuras.

ESTUDIO DE HEPATITIS A AGUDA EN EL ÁREA SANITARIA DE GUADALAJARA.**Datos personales:**

Nombre y apellidos:

Edad (en el momento del diagnóstico):

Lugar de residencia habitual (población):

Factores epidemiológicos:Viaje a zona endémica Indicar país:Contacto con personas infectadas Consumo de alimentos (marisco crudo) o agua potencialmente contaminada UDVP Homosexual Paciente psiquiátrico Hacinamiento

Otros:

Asociado a brote **Manifestaciones clínicas:**Fiebre Dolor abdominal Vómitos Anorexia Astenia Ictericia Coluria Acolia Hepatomegalia Otros:**Alteraciones analíticas:**ALT AST GGT LDH Bilirrubina total F.alcalina T.protrombina **Evolución:**Favorable (sin complicaciones) Exitus Complicaciones Especificar:**Figura 1: Ficha enviada a los Centros de Atención Primaria en los casos en los que no constaba ningún dato del paciente.**

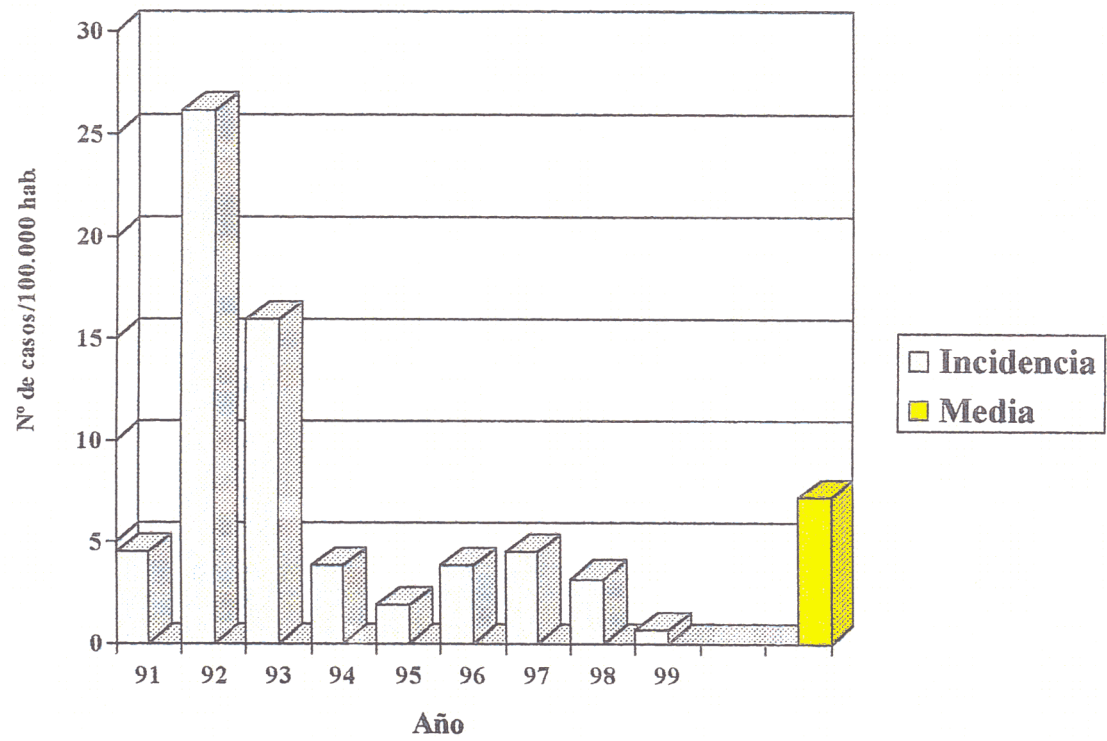


Figura 2: Incidencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara (1991-1999).

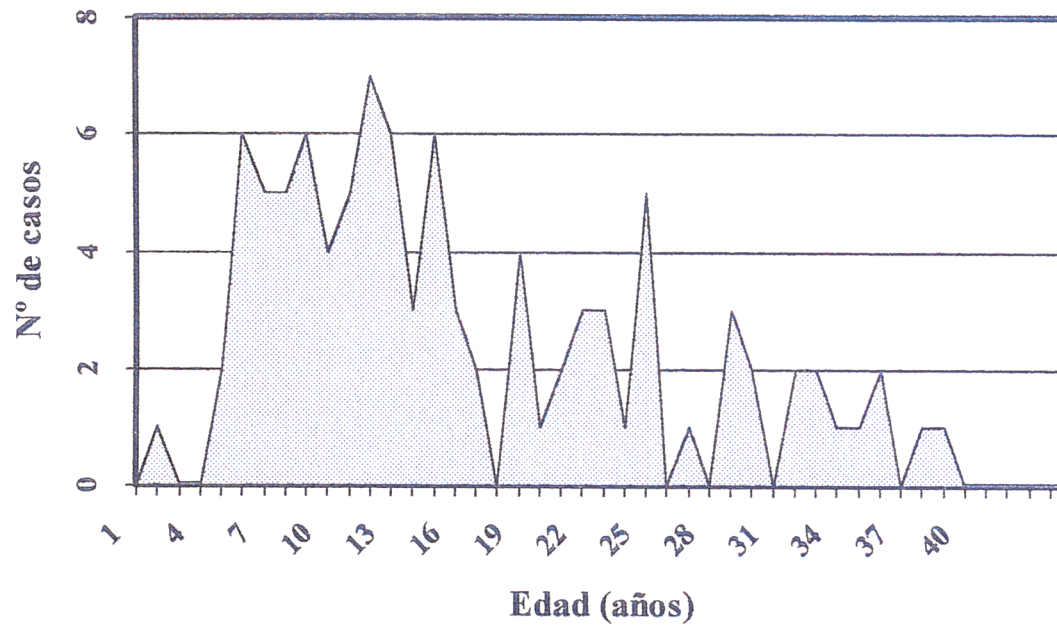


Figura 3: Edad de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

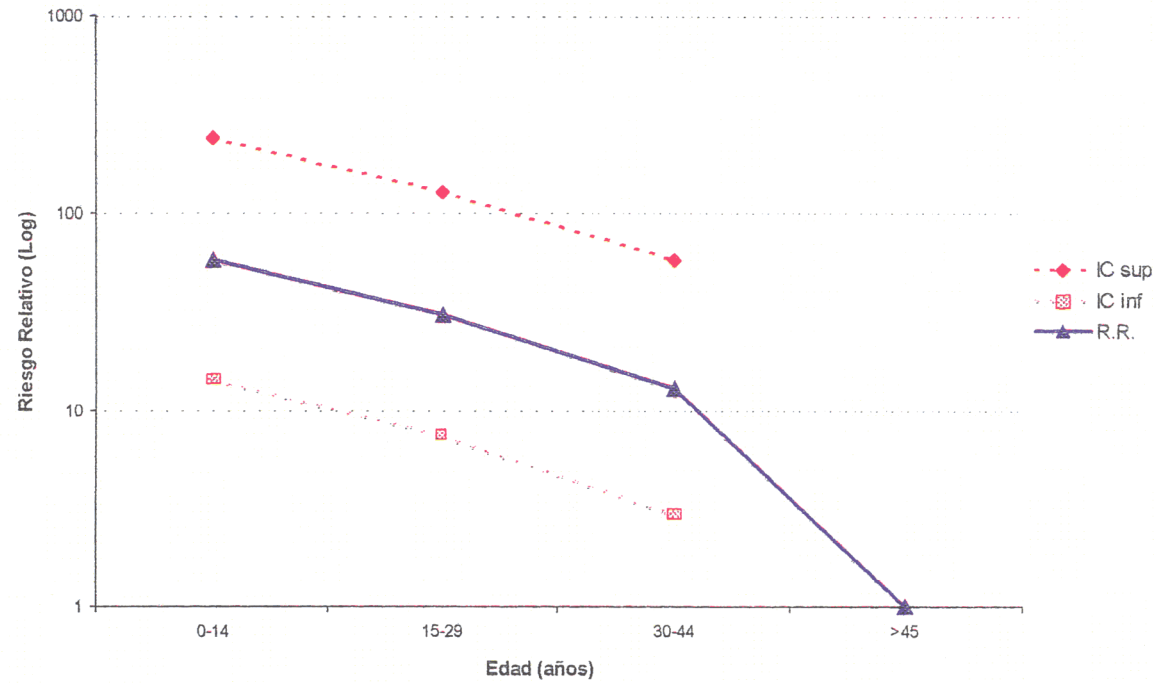


Figura 4: Riesgo relativo de hepatitis A según la edad de la población.

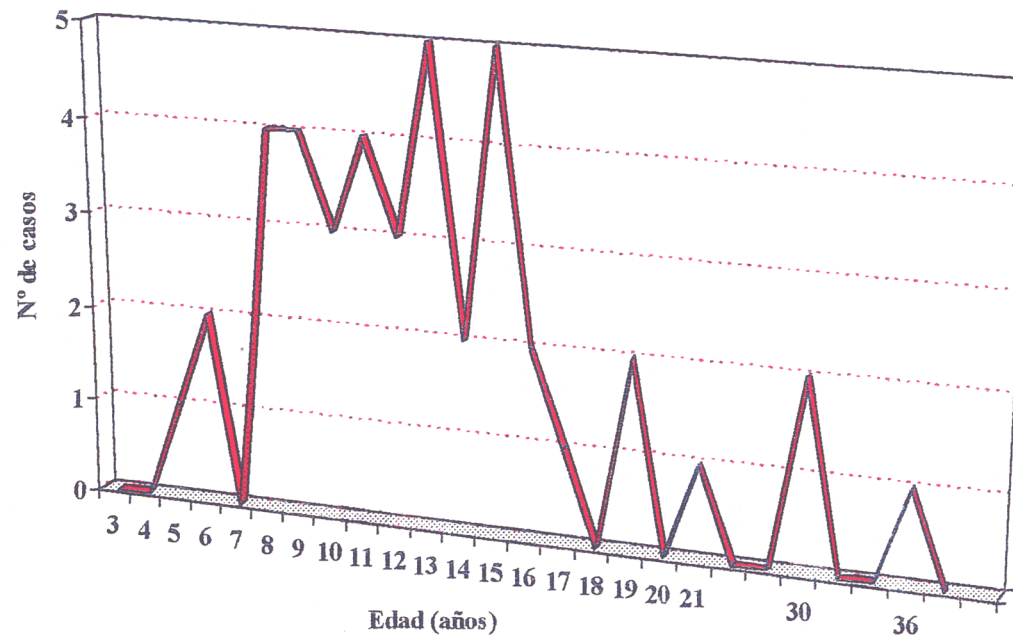


Figura 5: Edad de los pacientes del brote de Molina de Aragón (1992-1993).

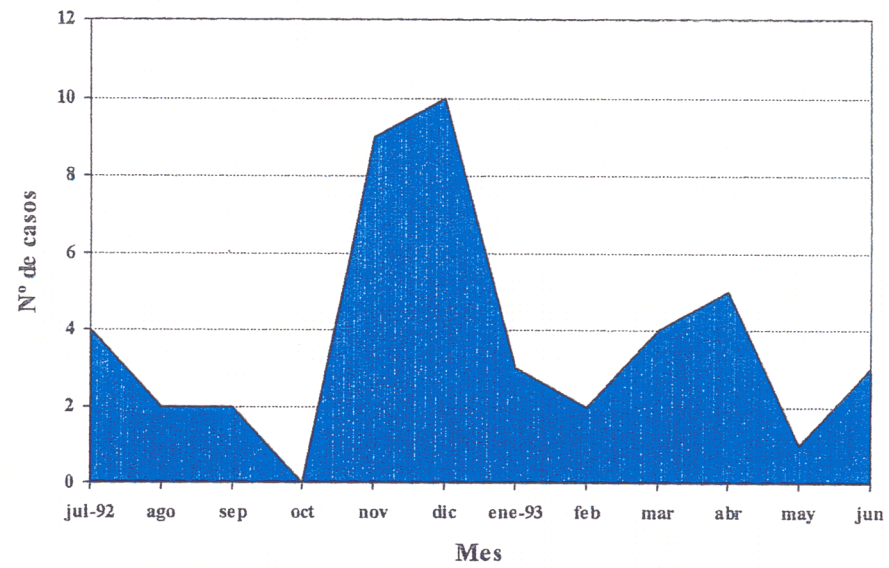


Figura 6: Evolución del brote de hepatitis A ocurrido en Molina de Aragón.

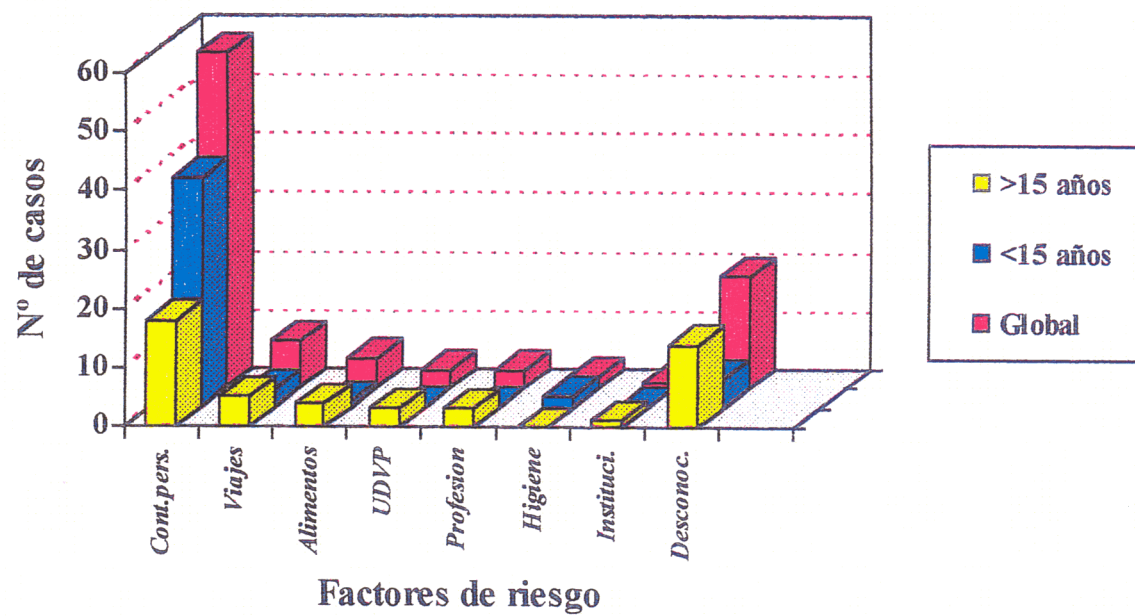


Figura 7: Relación entre la edad y el factor de riesgo.

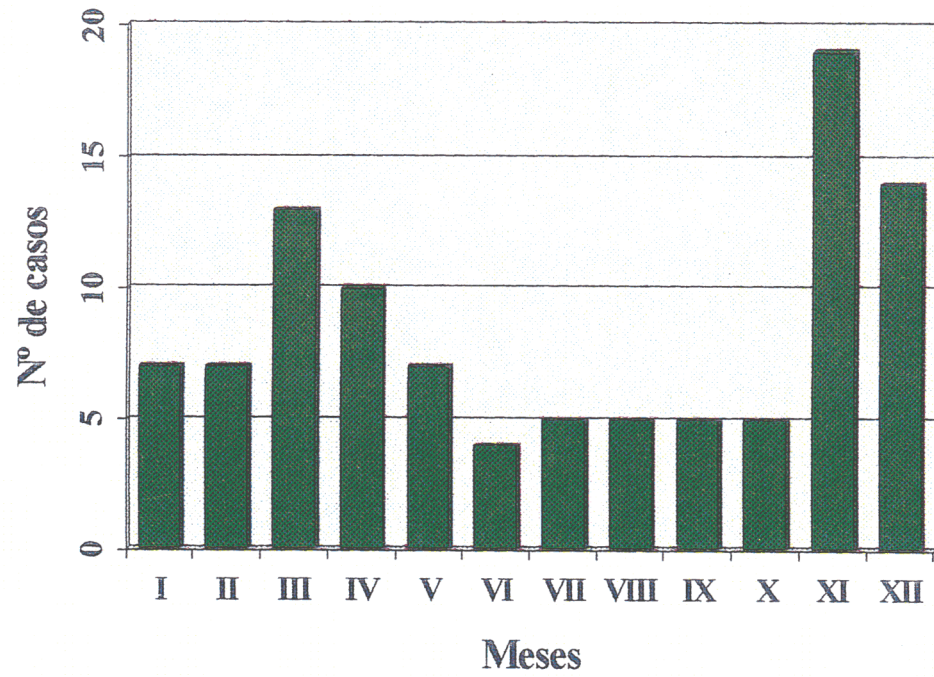


Figura 8: Distribución mensual de los casos de hepatitis A.

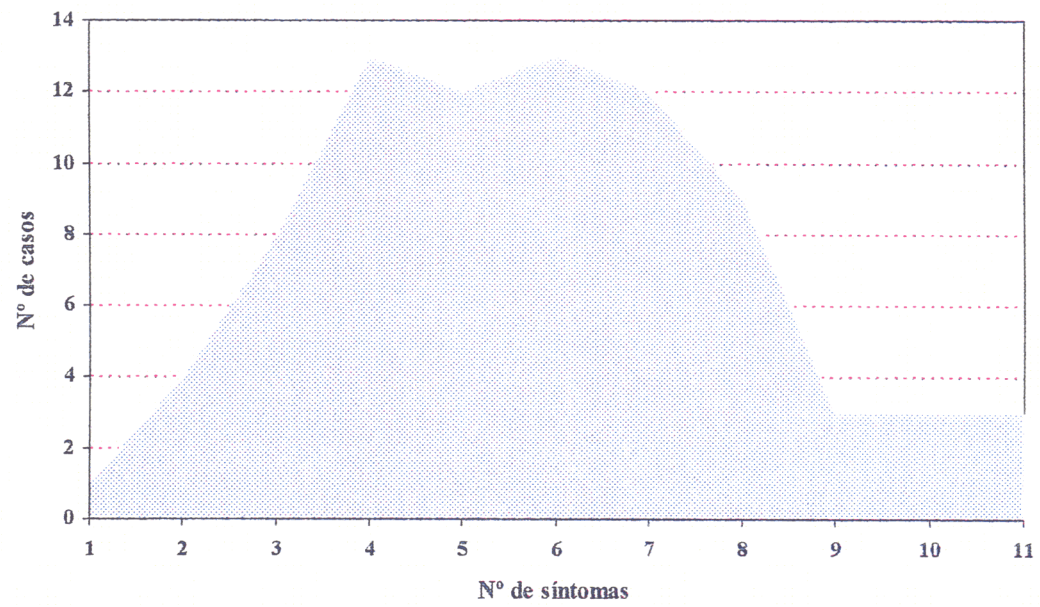


Figura 9: Número de signos y síntomas en los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

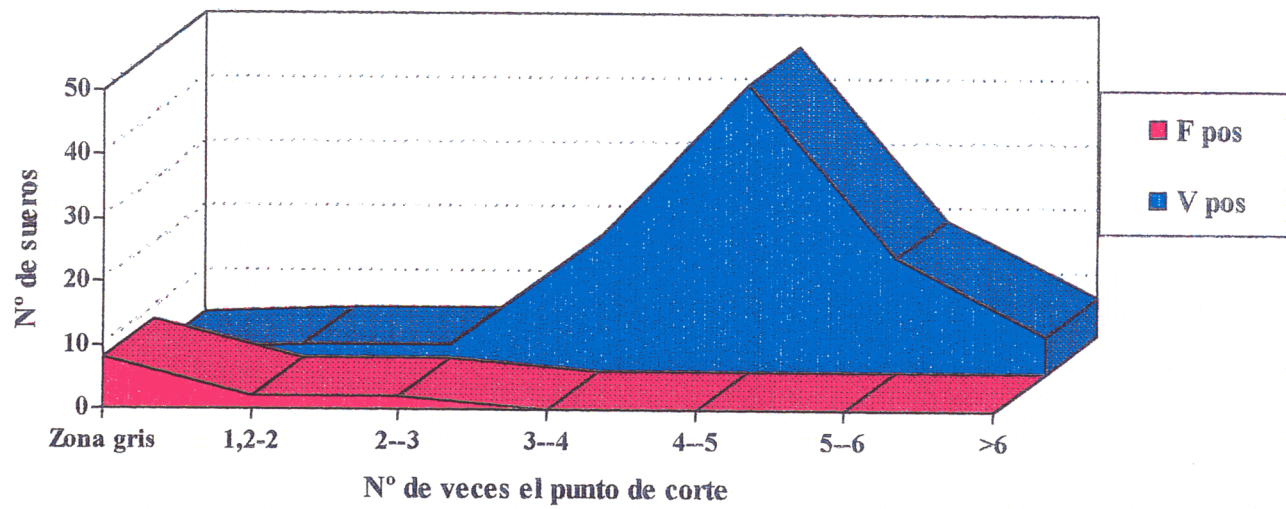


Figura 10: Relación entre los verdaderos y falsos positivos con el valor de IgM.

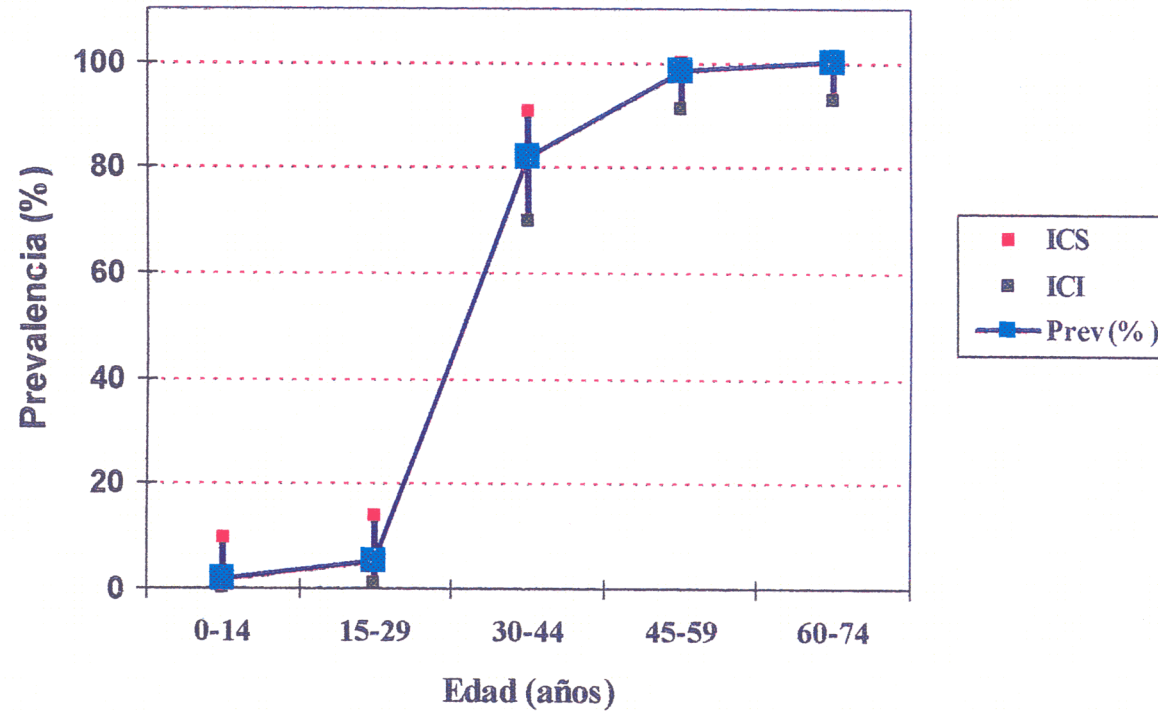


Figura 11: Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.

Discusión.

1. Incidencia de hepatitis A.

1.1. Incidencia en el área sanitaria de Guadalajara entre los años 1991 y 1999.

La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis A en un área geográfica determinado representa solamente un porcentaje de los casos ocurridos. Esto se debe a dos motivos principales:

- Solamente se conocen los casos con manifestaciones clínicas.
- La información se obtiene habitualmente a partir de los registros de enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

Respecto al primer punto una importante proporción de casos cursan sin alteraciones clínicas y esto depende fundamentalmente de la edad de la persona infectada. De esta forma, en niños menores de 6 años la enfermedad es asintomática en más del 90% de los casos y en mayores de 14 años es asintomática en menos del 30%⁴⁴. Por este motivo para conocer la situación real de la infección por el VHA en una zona es necesario conocer la incidencia junto con la prevalencia. Así, en zonas de alta endemia una mejora de la situación higiénico-sanitaria produce un descenso en la prevalencia de la infección y como consecuencia un aumento de susceptibilidad a la misma en la población adulta. Al ser más frecuente la infección sintomática en la población de mayor edad puede observarse un efecto paradójico de aumento de la incidencia^{60, 163}. Este efecto no se ha observado en nuestro trabajo.

En lo que se refiere al segundo punto, el número de infecciones diagnosticadas es siempre mayor que el número de infecciones declaradas. Además hasta 1996 incluido, las hepatitis por el VHA se declaraban de forma conjunta con las debidas a los virus de las hepatitis B y C como hepatitis víricas¹⁴⁸.

La incidencia a nivel mundial varía de forma importante dependiendo de la zona geográfica e incluso dentro de una zona concreta del nivel higiénico-sanitario. Según diversos factores, incluida la incidencia, existe una clasificación^{33,68} en países de:

- Índice alto de infección con una incidencia entre 700-1000 casos anuales/100.000 habitantes. El grupo de edad con mayor incidencia es la primaria infancia y la transmisión es fundamentalmente por contacto personal.
- Índice medio de infección con una incidencia entre 50-200 casos anuales/100.000 habitantes. La mayor incidencia ocurre en la adolescencia y adultos jóvenes. En estos países la transmisión se produce a través del contacto personal y por ingestión de alimentos y bebidas contaminados.
- Índice bajo de infección. La incidencia es inferior a los 50 casos anuales/100.000 habitantes. La mayor incidencia se observa en adultos jóvenes. La transmisión se produce por contacto personal y por ingestión de alimentos y bebidas contaminados.
- Índice muy bajo de infección. La enfermedad es muy poco frecuente y cuando se diagnostica suele ser en adultos tras un viaje a una zona de alta endemia.

Esta clasificación tiene importancia de cara a una estrategia vacunal tanto para los visitantes como para los residentes de cada área. España, dentro del grupo de países de Europa del Sur, está incluida como país con índice medio de infección³³. Sin embargo, hay pocos datos sobre la incidencia real de esta enfermedad en nuestro país. En el presente estudio entre los años 1.991 y 1.999, la incidencia media fue de 7.13 casos/100.000 habitantes. El año con una mayor incidencia (26.07 casos/100.000 habitantes) fue 1.992 y el año con menor incidencia (0.63 casos/100.000 habitantes) fue 1.999.

En otros estudios nacionales basados en el sistema EDO se observa un descenso de la incidencia de esta infección en los últimos años. En Guipúzcoa se observó una incidencia entre 35-40 casos/100.000 habitantes entre los años 1.985 y 1.988, y de 10-23 casos/100.000 habitantes en el periodo 1.989-1992¹⁶². En Cataluña los casos

notificados descendieron desde 10.6/100.000 habitantes en 1.991 a 2.9/100.000 habitantes en 1.995²⁷, situándose en cifras similares a las de países como Estados Unidos, Canadá⁶⁰ o Francia⁷¹. Estos estudios presentan la limitación de estar basados en el sistema EDO con lo que la infección podría estar infraestimada sin conocer la medida de esta subnotificación⁶⁰. En un estudio²⁶ se propuso calcular la incidencia real como entre 5 y 10 veces la incidencia notificada.

En nuestro estudio la incidencia se basa en los datos del laboratorio de Microbiología y no en el sistema EDO. Al tratarse del único laboratorio de la provincia que determina los anticuerpos IgM anti VHA posiblemente refleje mas fielmente la situación real del número de hepatitis con manifestaciones clínicas diagnosticadas etiológicamente como debidas al VHA.

En un estudio reciente¹⁶⁰ se observó la existencia de una elevada concordancia entre los casos declarados de infección por el VHA y los casos aportados por el laboratorio, siendo estos levemente superiores.

En nuestro caso, se observa una mayor incidencia (según los casos declarados) en la provincia de Guadalajara respecto al total de Castilla La Mancha (excepto en 1.991), pero menor que a nivel nacional. Comparando los datos obtenidos en el laboratorio con los casos notificados:

- En el periodo 1.991-1.996, durante el cual no se declaraba como entidad independiente la hepatitis por VHA:
 - se observa un aumento de los casos declarados en Guadalajara, correspondiendo aproximadamente con el brote de hepatitis A ocurrido en Molina de Aragón, que no se refleja en variaciones importantes a nivel regional ni nacional.
 - la notificación de casos se hace de forma tardía comparada con el diagnóstico de laboratorio, de manera que el pico de incidencia como consecuencia del brote aparece en 1.993 y 1.994 en lugar de 1.992.

- A partir de 1.997 con la declaración como enfermedad independiente se observa una subnotificación de casos respecto a los casos detectados por el laboratorio de aproximadamente el 50%.

Estos datos recalcan la importancia que tendría la participación activa de los laboratorios de Microbiología en la detección de casos para un conocimiento más aproximado de la incidencia real de la enfermedad. El hecho de que en la provincia de Guadalajara solamente exista un hospital y un laboratorio de serología nos permite conocer la incidencia real de una manera más aproximada.

Otro aspecto importante es la observación de picos de incidencia que aparecen de forma periódica^{33, 144}. En Guadalajara se observó un aumento de la incidencia durante los años 1.992 y 1.993 de manera que en estos dos años se diagnosticaron el 65.3% de todos los casos. Por ello sería aconsejable realizar estudios de incidencia que comprendan periodos de varios años. Esto nos permitirá tener una imagen más real de la situación y detectar posibles brotes.

1.2. Características epidemiológicas de los casos diagnosticados: edad, sexo, distribución estacional y área de residencia.

La **edad** de los casos diagnosticados de hepatitis A refleja de forma indirecta el nivel de endemia del país, de manera que en los países con alto índice de endemia la edad de la mayoría de los pacientes es menor de 15 años³³. A medida que mejoran las condiciones higiénico sanitarias, la incidencia de la infección disminuye y la edad media de los pacientes es más elevada.

La edad media está influida por dos aspectos:

- La seroprevalencia de la infección en los distintos grupos de edad. En las zonas donde a partir de una determinada edad la seroprevalencia es muy elevada las infecciones solamente se diagnosticarán en la edad infantil.
- El porcentaje de infecciones con manifestaciones clínicas depende de la edad. Así en la infancia son frecuentes las infecciones asintomáticas que no serán diagnosticadas.

Conocer la edad de los pacientes infectados por el VHA es importante por diversos motivos. Por un lado la repercusión clínica (y económica) no será la misma en pacientes pertenecientes a la edad infantil que en adultos²⁶. También es fundamental conocer a qué edad se infecta nuestra población a la hora de diseñar una campaña de vacunación. Por último, la edad de un paciente con hepatitis aguda puede ser de ayuda para sospechar o descartar la implicación del VHA en ese cuadro¹⁹. En un estudio español¹⁷⁵ se observó que la edad de los pacientes con hepatitis A era significativamente menor que la de los pacientes con hepatitis B, C o no A no B no C.

En nuestro estudio la edad media de los pacientes diagnosticados fue de 17.81 (± 12.46). Esta edad es inferior a la comunicada en un estudio nacional¹⁷⁵ con una media de 24 (± 7.6) entre 1.983 y 1.988, y 27.6 (± 7.3) entre 1.989 y 1.994. Esta diferencia puede deberse en parte a que en este estudio solamente se incluyeron pacientes que acudieron al hospital. En otro estudio español¹⁶², realizado entre 1.986 y 1.992 la edad media fue similar a la de nuestros pacientes. Además se observó una tendencia estadísticamente significativa al aumento de esta edad en el transcurso de los años del estudio.

En nuestro estudio el brote ocurrido en Molina de Aragón entre 1.992 y 1.993 y que afectó fundamentalmente a escolares (edad media: 13.76 (± 6.52)) ha influido en la edad media de todo el periodo. Excluyendo los pacientes del brote la edad media entre 1.991 y 1.999 fue de 20.98 (± 14.92). También se ha observado un aumento importante en la edad media en el transcurso de estos años. Así en el periodo 1.991-1.993 fue de 16.61 (± 12.85), y entre 1.994 y 1.999 fue de 20.82 (± 11.07).

La edad media de los pacientes diagnosticados de hepatitis A puede ser diferente dentro de una misma área geográfica en diversas poblaciones. Recientemente, se ha descrito una gran diferencia de edad en un mismo periodo de tiempo y en una misma zona geográfica en personas infectadas por el VHA dependiendo de la raza¹⁴⁴. En este trabajo se observó que la edad media de los aborígenes australianos (12.6) fue mucho menor que la de los pacientes no nativos (30.0) diagnosticados entre 1.996 y 1.997, lo que en realidad reflejan son importantes diferencias higiénico sanitarias.

Además del valor medio de la edad de los pacientes es importante conocer la distribución de casos por intervalos de edad ya que es posible que la frecuencia encontrada en los diferentes grupos no sea la misma. En nuestro estudio el grupo de edad entre 0 y 14 años fue el más importante con una incidencia de 1.94/1.000. Este dato está influido por el hecho de que el 65% de los pacientes del brote pertenecen a este rango de edad. Otro aspecto a destacar fue el hecho de que solamente se diagnosticó un caso de hepatitis A en niños menores de 4 años.

El segundo grupo en frecuencia fueron los pacientes entre 15 y 29 años con una incidencia de 1.03/1.000. Sin embargo, si se excluyen los pacientes del brote, el número de casos diagnosticados en este grupo de edad fue el mismo que en el grupo de menos de 14 años. La incidencia en el grupo de 30 a 44 años fue mucho menor y todos los casos correspondieron a personas menores de 40 años. Finalmente, solamente hubo dos casos en personas mayores de 45 años (de 76 y 78 años) y aunque cumplían los criterios establecidos para el diagnóstico de hepatitis A este es dudoso. En el primero, tanto la clínica como las alteraciones analíticas podrían obedecer a la presencia de un tumor hepático. El segundo caso se trataba de un paciente ingresado por otro motivo que en el curso de su ingreso sufrió una elevación de transaminasas sin presentar clínica por lo que fue diagnosticado de hepatitis A aguda asintomática. No se detectó infección por el virus de la hepatitis A en ningún conviviente de estos dos pacientes.

Esta distribución hace que ante un paciente con hepatitis aguda la edad de dicho paciente nos va a orientar sobre la mayor o menor posibilidad de que se trate de una hepatitis A.

En otros estudios^{44, 110} también se ha observado que es realmente poco frecuente el diagnóstico de hepatitis A antes de los 4 años y después de los 40. En estos trabajos la incidencia encontrada en los grupos de edad de 5-14 años, 15-29 años y 25-39 años fue similar. En estudios nacionales²⁷, se ha observado un cambio en el patrón epidemiológico en España de manera que la incidencia entre las personas menores de 20 años es similar a la de las personas entre 20 y 39 años. Incluso en una publicación reciente¹⁵⁸ se comunica que la mayoría de los casos diagnosticados (61%) corresponden a personas mayores de 20 años. Es importante tener presente que si se mantiene esta tendencia, la hepatitis A en nuestro medio pasará de ser una enfermedad de la infancia a ser una enfermedad propia de adultos jóvenes.

La incidencia de hepatitis A fue más frecuente en varones que en mujeres ($p=0.05$). Aunque otros autores¹³ señalan que no existe asociación entre la infección por el VHA con el **sexo**, en diversas publicaciones se observa una ligera mayor incidencia entre el sexo masculino^{60, 144, 158, 175}. Esta diferencia de incidencia es aproximadamente del 20%, es más pronunciada desde hace pocos años¹⁸⁶, y sin embargo no se observa en niños menores de 15 años¹⁵. En nuestro estudio la distribución por sexos en pacientes menores de 15 años fue de 51.78% varones y de 48.21% mujeres sobre un total de 56 pacientes. Una explicación a esta desigual incidencia sería la existencia de un mayor número de varones que realizan actividades profesionales que conllevan un mayor riesgo como trabajadores del alcantarillado, o relacionado con determinados factores de riesgo (homosexuales)^{13, 186}.

En la hepatitis A, y a diferencia de otras hepatitis, está descrito un patrón de **distribución estacional** en los países de clima templado, con mayor número de casos entre invierno y primavera⁶⁰ o entre otoño e invierno^{13, 68}. En nuestro estudio, casi el 70% de los casos se diagnosticaron entre noviembre y abril sin que influyera la distribución mensual del brote de Molina de Aragón.

Dentro de una nación pueden convivir grupos con incidencia de infección por VHA diferente. En Estados Unidos las comunidades indias y los nativos de Alaska presentan una prevalencia e incidencia mucho mayor que el resto de grupos étnicos³⁴.

En España⁴², se observó una gran diferencia entre grupos de niños de la misma edad, gitanos y no gitanos, del mismo área en cuanto a prevalencia de la infección. Los primeros presentaron de forma global una prevalencia del 82.2% frente al 9.3% de los niños no gitanos. En realidad estas diferencias traducen condiciones de vida y socioeconómicas desiguales³³. En este sentido puede haber diferencias entre las **zonas rurales y urbanas** cuando en las primeras no se han desarrollado las infraestructuras relativas al suministro de agua potable y a la eliminación de basuras⁶⁸. Autores españoles³, relacionan un descenso en la transmisión de la hepatitis A con el proceso de urbanización que se desarrolló en las zonas rurales del área de Madrid entre los años 60 y 70. Incluso se ha propuesto utilizar la infección por el VHA en pequeñas áreas como indicador del nivel higiénico-sanitario¹⁹⁹.

En la provincia de Guadalajara entre los años 1.991 y 1.999 se observó un mayor número de casos entre la población rural. Sin embargo, la existencia de un brote en una zona rural durante este periodo ha influido en estos resultados. De esta manera, excluyendo los casos del brote la incidencia fue mayor en las zonas urbanas que en las rurales. Con estos datos por tanto, no podemos asegurar que el hecho de vivir en una zona rural de la provincia de Guadalajara suponga en la actualidad un mayor riesgo de infección por el VHA.

1.3. Factores de riesgo de los pacientes diagnosticados de hepatitis A.

La transmisión del VHA se realiza por vía fecal-oral, directamente o mediante algún vehículo. Este mecanismo de transmisión hace que algunos grupos de población tengan un riesgo mayor de adquisición de la infección. El reconocimiento de estos grupos en un área determinada, así como la frecuencia de cada uno de ellos tiene importancia por diversos motivos:

- Es una medida indirecta del grado de endemia de esa zona²²⁷. A medida que el nivel de endemia disminuye es menos frecuente la transmisión mediante agua o contacto directo y más frecuente la infección en UDVP, homosexuales o relacionada con viajes a países de endemia elevada.
- Nos permite mejorar el rendimiento diagnóstico de las pruebas serológicas. Ante un paciente con una hepatitis aguda de etiología desconocida se debería sospechar la implicación del VHA si el paciente pertenece a un grupo de riesgo importante en nuestra área.
- En la actualidad se plantean dos estrategias de vacunación frente al VHA^{25, 26}. Por una parte se vacunarían aquellas personas pertenecientes a un grupo de riesgo y por otra una estrategia de vacunación universal. Es importante conocer el número de casos de hepatitis A de cada grupo de riesgo para determinar el impacto que tendría sobre la incidencia una vacunación dirigida solamente a los grupos de riesgo.

Las clasificaciones de los factores de riesgo sin embargo tienen algunas limitaciones. Por una parte estos factores no sólo no son excluyentes sino que conllevan implícitamente otro factor asociado. Así el hecho de viajar a otro país no supone un riesgo añadido en sí mismo, sino que este viene determinado por el consumo de alimentos contaminados en este país. O el hecho de trabajar en una guardería se superpone con el contacto directo con personas infectadas. Otra limitación es la existencia de diversas clasificaciones que hacen difícil la comparación entre estudios. Por otro lado es importante realizar de forma detallada la historia clínica ya que debido al periodo de incubación de la enfermedad el paciente puede no recordar el consumo de alimentos un mes antes o puede ocultar la existencia de determinados factores de riesgo (prácticas sexuales). Esto hace que algunos factores de riesgo puedan estar infraestimados (porque se oculten deliberadamente o no se recuerden) frente a otros (viajes, contacto con personas enfermas). Este problema puede ser aún mayor cuando los datos se obtienen en estudios retrospectivos.

En la tabla 20 se comparan nuestros datos con los de otros estudios.

Tabla 20: Comparación de factores de riesgo (en porcentaje) de infección por el VHA.

Contacto personal	26	7-29	11	31	24	32	11-20	59
Guardería/institución	14	14	-	9	15	-	9-14	1
Alimentos	3	27	32	5	3	-	-	5
Viajes	4	4-41	21	4	5	1	2-12	8
Homosexuales	-	-	0	4	*	1	2-11	-
UDVP	11	7-58	7	-	-	1	2-22	3
Otros	-	-	-	-	-	9**	-	4***
Desconocido	42	15-45	30	48	50	55	44-61	19
Referencia	186	195	23	60	33	175	15	▲

Nota: Los porcentajes están expresados con el número entero más próximo (con el decimal 5 se anota el número entero superior). Los porcentajes expresados en intervalos corresponden a los valores mínimo y máximo de varios estudios independientes.

* Se incluyen dentro del apartado contacto personal.

** Otros: sanitarios e inóculos parenterales.

*** Otros: malas condiciones de higiene, profesiones de riesgo.

▲ Resultados obtenidos en el presente estudio.

La comparación entre diferentes estudios es difícil ya que algunos^{23,175} sólo incluyen pacientes adultos y en general no coinciden las categorías, solapándose entre ellas. En general, la ausencia de factor de riesgo conocido y el contacto personal parecen ser los encontrados con mayor frecuencia. Dentro de la categoría guardería/institución se suelen incluir los contagios por contacto personal tanto de los niños o internos como los de los profesionales que trabajan en estos centros.

El consumo de drogas y las prácticas homosexuales son factores de riesgo encontrados con menor frecuencia en los estudios nacionales. Una explicación a este hecho sería la existencia en otros países de brotes de hepatitis A que afectaron principalmente a estos colectivos¹⁸⁶ y al elevado número de personas con anticuerpos

frente al VHA en nuestro país a la edad de inicio de estas prácticas¹⁷⁵. Sin embargo, esta circunstancia podría cambiar en los próximos años.

Una limitación de la clasificación de los factores de riesgo es la habitual ausencia de comprobación epidemiológica o microbiológica que asocie dicho factor con la fuente de contagio. Esto es llamativo dentro del apartado de viajes internacionales incluyendo en él a todos aquellos pacientes de hepatitis A que previamente hayan visitado algún país de endemia alta o intermedia (incluida España), aunque se trate de un caso aislado y no se reconozca ninguna causa probable de contagio durante la estancia.

Un aspecto importante es la diferencia que hemos encontrado entre los factores de riesgo en niños y adultos. Entre los primeros el contacto personal fue la principal vía de contagio. En los adultos se identificó algún factor de riesgo en menos casos y además existe una mayor variedad de factores implicados. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de evaluar el posible agente etiológico de una hepatitis aguda. Debido a que en España esta infección afecta cada vez a población de mayor edad, es previsible que en el futuro próximo varíe la proporción de factores de riesgo y sea más frecuente la ausencia de una fuente conocida²⁷.

1.4. Análisis individualizado de cada factor de riesgo.

1.4.1. Contacto personal.

El **contacto personal** con una persona con hepatitis A (posible o confirmada) suele ser el factor de riesgo que se refiere con más frecuencia. En los países con grados altos e intermedios de endemia, y en general en los niños, es con diferencia el factor

más importante. En Guadalajara en el periodo 1.991-1.999 supuso casi el 60% globalmente, y el 78% en los menores de 15 años. La transmisión fecal-oral del VHA hace que la transmisión por contacto personal sea más probable en personas con hábitos higiénicos deficientes. Por este motivo los niños constituyen el grupo más representativo de esta forma de transmisión.

En algunos estudios americanos se considera como factor de riesgo independiente los niños atendidos en guarderías, así como los profesionales encargados de estos centros^{15, 33, 186}. Dentro de esta categoría el contacto personal supone la vía de transmisión más importante aunque es posible el contagio por fómites dada la capacidad de persistencia del virus de hasta un mes⁸⁹. El interés de individualizar la asistencia a guarderías como factor de riesgo independiente radica en que afecta fundamentalmente a niños menores de dos años por lo que las campañas de vacunación deberían considerar este hecho. Y por otra parte, se ha demostrado⁸⁹ que los niños de esta edad suponen un gran riesgo de transmisión del VHA a los adultos. En nuestro estudio, solamente se diagnosticó de hepatitis A un niño menor de 4 años y la vía de transmisión más probable fue el contacto con su hermano mayor.

Los contactos personales implicados como factor de riesgo de hepatitis A suelen ser familiares²¹⁴ o escolares^{78, 157}. En nuestro trabajo, el contacto familiar (hermanos o padres) y el escolar supuso el 85% de los contactos personales.

En el caso de aplicarse una campaña de vacunación dirigida a los grupos de riesgo, es de destacar que no incluiría a las personas que como único factor de riesgo presentaran el mantener contacto con personas con hepatitis aguda, siendo sin embargo este grupo el más frecuente.

Respecto al diagnóstico, ante una hepatitis aguda debería interrogarse al paciente sobre la existencia de personas de su entorno con una sintomatología similar. En el caso de ser así y más aún si estos son niños, habría que sospechar la participación del VHA en la enfermedad.

En el estudio realizado en la provincia de Guadalajara todos los pacientes del brote de hepatitis A ocurrido en Molina de Aragón presentaron el factor de riesgo de tener contacto con otras personas enfermas. No puede descartarse que algunos de estos pacientes se infectaran a partir del agua contaminada de una fuente. Sin embargo, solamente una pequeña proporción de los casos recordaba haber ingerido agua de la fuente en la que se detectó la contaminación bacteriana y además, el estudio virológico de las muestras de agua por microscopía electrónica fue negativo. La ausencia de estudios epidemiológicos (casos y controles) nos impide conocer la implicación real del agua contaminada en el brote, ya que la detección del VHA mediante microscopía electrónica no es un método muy sensible.

Por otra parte uno de los motivos de la importancia de conocer el factor de riesgo es poder dirigir el diagnóstico etiológico de la hepatitis aguda. Para ello es básico realizar una correcta anamnesis¹⁴⁹. En este caso cuando se conoció el hecho de que existía flora fecal en el agua procedente de una fuente ya había numerosos casos diagnosticados de hepatitis debida al VHA.

1.4.2. Viajes a zonas de alta endemia.

Se estima que entre 30 y 35 millones de personas de países industrializados visitan países en desarrollo cada año. La mayoría de estas personas son turistas¹⁹⁶. No es de extrañar, por tanto, que en algunas series sea este el factor de riesgo más comúnmente asociado a la infección por VHA¹⁹⁵. La importancia relativa de los viajes a países de elevada endemia como factor de riesgo de hepatitis A depende lógicamente de la asiduidad de los viajeros a estas zonas. En España, este factor de riesgo tiene menor importancia que en países del norte y centro de Europa^{23, 175}. También podría estar relacionado con el hecho de que se trata de un factor típicamente de adultos, posiblemente debido a diferentes hábitos en cuanto a la alimentación con los niños¹⁴¹ y a que estos viajan con menor frecuencia. Por tanto, es posible que en un futuro próximo se observe en España un aumento relativo de este factor de riesgo como consecuencia del aumento de la población adulta susceptible a la infección.

El 60% de las hepatitis diagnosticadas en viajeros a África, Centro y Sur de América y Sur de Asia corresponden a hepatitis A. El riesgo de infección depende de la zona visitada. Así, se ha calculado que la tasa de ataque por cada 100.000 viajeros es de 3-20 en los países del sur de Europa^{195, 196}, de 50-190 en el norte de Africa, y de 60-860 en el resto de países en desarrollo.

Las vías de transmisión de la infección en viajeros son fundamentalmente a través de alimentos y bebidas contaminados y en menor medida mediante contacto con personas infectadas. Por ello, las medidas preventivas son las mismas que para otros patógenos entéricos (hervido de agua, no tomar hielos, ensaladas ni frutas peladas, etc)²²⁵. Aunque se ha observado que el grupo más expuesto es el de adultos con alto nivel de educación, esto podría estar relacionado con la menor prevalencia de este grupo¹⁴¹.

En una estrategia de vacunación a grupos de riesgo, los viajeros a zonas de alta endemia deben estar incluidos. Sin embargo, en estudios de coste-eficacia, la profilaxis mediante vacuna o inmunoglobulina no es rentable en términos económicos^{204, 207}. Estos estudios tienen ciertas limitaciones como la dificultad de valorar la repercusión que tiene la introducción del VHA en comunidades donde la incidencia es muy baja. En algunos países se ha observado un aumento de la incidencia a partir de casos secundarios relacionados con enfermos infectados durante un viaje²⁰².

Existen diversas estrategias propuestas para la profilaxis frente a la infección por el VHA en los viajeros valorando diversos parámetros^{69,204,207}. Estas estrategias son aplicables a viajeros procedentes de países con niveles bajos o intermedios de endemia que van a visitar otros países de alta endemia:

- **Inmunoglobulina:** Se recomienda su uso en personas que van a realizar menos de 3 viajes de corta duración en los próximos 10 años.
- **Vacuna:** Se recomienda en viajes de larga duración (3 meses) o cuando se van a realizar mas de 5 viajes en los próximos 10 años.

- Cribado previo: Con objeto de abaratar la profilaxis se ha propuesto detectar la presencia de anticuerpos frente al VHA y vacunar (o administrar inmunoglobulina) solamente a los seronegativos. Esta estrategia es rentable en países o grupos etarios con alta seroprevalencia.

Sin embargo, en la práctica el uso de la inmunoglobulina²²⁵ o de la vacuna no está extendido. En Guadalajara en 1.997 el número de viajeros a los que se recomendó la vacunación frente al VHA fue mínimo⁴⁶, a pesar de que este grupo supone el segundo en importancia.

Aunque los turistas suponen la mayoría de los viajeros a países en desarrollo, como consecuencia de la inmigración, son frecuentes los niños nacidos en países industrializados que visitan a sus familiares de países en desarrollo de forma periódica⁵⁰ y que deberían estar incluidos en cualquier campaña de vacunación a viajeros. Es importante contemplar este hecho ya que habitualmente organizan los viajes de forma diferente (sin agencia de viajes ni consulta para la prevención de posibles enfermedades). En Guadalajara fueron diagnosticados de hepatitis A 3 niños marroquíes tras visitar a sus familiares.

1.4.3. Usuarios de drogas por vía parenteral.

Dentro de este factor de riesgo se han incluido en nuestro estudio a dos UDVP y a la esposa de un tercero. En otros países suponen un grupo numeroso (en los Estados Unidos en los años 80 representaron el 20% de los casos de hepatitis A)²¹³ habiéndose descrito brotes relacionados con el consumo de drogas^{99,189}.

El mecanismo de transmisión en este colectivo no es exclusiva ni principalmente la vía parenteral por lo que es preferible usar "el consumo de drogas" como factor de riesgo. En este sentido, se han descrito diversos mecanismos de transmisión de la enfermedad^{99, 213} en consumidores de drogas:

- Consumo de anfetaminas contaminadas tras su transporte en el tracto gastrointestinal de un enfermo de hepatitis A.
- Transmisión a partir de jeringuillas compartidas con personas infectadas. En este sentido, aunque la fase de viremia es corta la realización de esta práctica de forma habitual puede favorecer la transmisión.
- Contagio al compartir cigarros de marihuana.
- Contacto personal debido a malos hábitos de higiene relacionados con condiciones de vida de marginalidad.

Este último parece ser claramente el factor más común implicado en la transmisión en este colectivo. Por ello, el porcentaje de seroprevalencia en este colectivo es mayor que en la población general⁴⁸. Un aspecto importante es que no se ha encontrado asociación entre el tipo de droga consumida y un mayor riesgo de hepatitis A lo que apoya la idea de englobar a los consumidores de droga como un único grupo.

Un aspecto importante es la posibilidad de infección por VHA en UDVP infectados además por el VIH. En estos pacientes se ha observado un empeoramiento de su infección por el VIH como consecuencia del abandono de la terapia coincidiendo con la aparición de síntomas de hepatitis aguda²¹⁵.

Aunque se ha propuesto a los UDVP como posible objetivo en una campaña de vacunación^{25, 48}, es difícil realizarlo teniendo en cuenta la necesidad de administrar dos dosis de vacuna y el hecho de que es principalmente la marginalidad y no el consumo de drogas lo que hace que sea un grupo especialmente expuesto. En una reciente revisión sobre las vacunas recomendables a los pacientes infectados por el VIH no se hace mención a la utilidad de la vacuna frente al VHA²⁰⁵. Lo que sí debe tenerse en cuenta es que en estos enfermos la tasa de seroconversión tras vacunación y el nivel de anticuerpos alcanzado es menor que el esperado en personas no infectadas por el VIH^{43,92}.

1.4.4. Pacientes psiquiátricos o deficientes mentales.

La institucionalización favorece la transmisión del VHA. Así, los colectivos de presos⁴⁸ y los internos de sanatorios mentales con retraso profundo^{6, 84} poseen niveles de seroprevalencia mayores que los de la población general. En nuestro estudio se incluyó en este apartado a una mujer con graves alteraciones psiquiátricas que residía de forma habitual una institución.

1.4.5. Deficientes condiciones higiénico-sanitarias.

La asociación entre deficientes condiciones higiénicas y hepatitis A es un hecho conocido. Entre estas condiciones, la existencia de agua corriente, y la separación del agua destinada al consumo de las aguas residuales son básicas para un menor riesgo de hepatitis A. Por este motivo, los países del tercer mundo así como determinados colectivos dentro de los países industrializados poseen un mayor riesgo de infección por el VHA. En España, se ha observado un mayor contacto con el virus entre población gitana que vive hacinada con malas condiciones higiénicas⁴².

En Guadalajara, se diagnosticó una infección por el VHA en una niña gitana que vivía con malas condiciones de higiene y en un niño que permaneció unas semanas en un campamento.

1.4.6. Transmisión por consumo de agua o alimentos que contengan el VHA.

Se trata de una transmisión indirecta a través de agua, alimentos contaminados tras su elaboración o alimentos contaminados en su origen y no cocinados (frutas, lechuga, ostras...). Cuando ocurren de forma esporádica (no asociado a brote) es difícil establecer una relación entre el alimento y la enfermedad. La aparición de síntomas gastrointestinales a las pocas horas del consumo de productos como almejas, ostras o mejillones puede ser indicativo de la contaminación del alimento²³.

En la zona mediterránea la implicación de los moluscos en la transmisión del VHA puede ser importante^{142, 179}. Estos tienen la capacidad de captar el VHA del agua que les rodea y concentrarlo hasta 100 veces, persistiendo en su interior durante un tiempo⁶⁴. El consumo de ostras crudas contaminadas se relaciona con la enfermedad⁹⁰. También se ha observado que la práctica habitual de hervir mejillones hasta que se abren las conchas es insuficiente para inactivar el virus. Para ello es necesario mantener a 85-90°C durante al menos 6 minutos.

La contaminación de los moluscos puede ser más extensa de lo que se cree⁵³. Por ello, la única forma de evitarlo es controlando todo el proceso hasta la venta del producto. Para ello se debe disponer de pruebas microbiológicas de fácil realización que aseguren la ausencia de contaminación¹⁰⁰ y normas legales que regulen la forma de conservación óptima de estos productos. En este sentido existen prácticas como la venta en bolsas con agua de mar recogida en zonas portuarias que suponen un riesgo elevado de infección¹⁷⁹.

La vacunación dirigida a los grupos de riesgo no evitaría, obviamente, la transmisión por alimentos contaminados en su origen.

1.4.7. Actividades profesionales con mayor riesgo de infección por el VHA.

En este capítulo se incluyen aquellas personas que su profesión conlleva una relación con grupos de mayor riesgo de hepatitis A o con productos potencialmente contaminados. El mayor riesgo asociado a una profesión concreta se suele medir por la comparación de la prevalencia¹⁵⁵ o la incidencia¹²⁵ de los integrantes de esa profesión con las de la población general. Sin embargo, esta comparación puede presentar un sesgo ya que algunas profesiones pueden tener un mayor riesgo por otros motivos no relacionados directamente con la actividad profesional. Así, Lerman et al.¹²⁵ observan

que en Israel el grupo con mayor riesgo son los estudiantes religiosos. El motivo obviamente no es esta actividad en sí misma sino determinadas características del grupo, como vivir hacinados en residencias, tener niños pequeños en un alto porcentaje o ser remisos a la hora de solicitar ayuda médica.

Entre los trabajos con un mayor riesgo:

- Personal de guarderías o trabajos en contacto directo con niños. Debido a la frecuencia de la infección asintomática en los niños así como a la frecuencia de la transmisión entre ellos, los profesionales en contacto con ellos poseen un mayor riesgo de infección. Esto es importante tanto para la sospecha etiológica de una hepatitis aguda como para la recomendación de la vacunación^{25, 67}. En Guadalajara, se diagnosticó un caso de hepatitis A en un maestro en contacto con niños pequeños. Este comentó la existencia de una compañera con una sintomatología similar pero ella no acudió a ningún centro médico de la provincia. No se diagnosticó tampoco ningún caso entre los niños de esa población.
- Trabajadores de centros de acogida, instituciones de enfermos mentales etc. En Guadalajara se detectó un caso en una voluntaria que trabaja con UDVP que no presentaba ningún otro factor de riesgo.
- Profesionales sanitarios. En este grupo no hay acuerdo acerca de la existencia real de un mayor riesgo y por tanto de la conveniencia de la vacunación. Los estudios de prevalencia en este grupo suelen mostrar una baja seroprevalencia³⁰. Por este motivo, la mayoría de autores no recomiendan la vacunación rutinaria en este colectivo^{25, 33, 44, 68}. Sin embargo, se han descrito brotes nosocomiales que afectaron tanto al personal sanitario como a otros pacientes de forma secundaria^{29, 60, 61, 177, 217}. Habitualmente, el caso índice suele ser un niño sin síntomas de hepatitis aguda que está ingresado por otro motivo. El contagio del caso índice se produce por diferentes causas (transfusión¹⁷⁷, a partir de la madre²¹⁷, etc.). La presencia de diarrea favorece la diseminación de la infección⁶¹. Sin embargo, en todos estos casos se detectó un incumplimiento de las normas básicas de higiene (lavado de manos, compartir comida con familiares, comer dentro del área de trabajo, uso de guantes) que favorecieron el contagio. En nuestro estudio se diagnosticó una

infección por el VHA en una A.T.S de un hospital de Madrid que no estaba en contacto con niños y no se conoció el hecho de que se detectaran más infecciones.

- Trabajadores de estaciones de depuración y alcantarillado. En este grupo puede detectarse una mayor prevalencia de infección por el VHA que en la población general^{125, 155}. Pero puede deberse a que estos trabajadores pertenecen a capas sociales donde es habitual el contacto con el VHA en edades tempranas¹²⁵. Este hecho hace que no esté clara la indicación de la vacunación en estos colectivos^{25,132}.

1.4.8. Homosexuales.

En varios países europeos, así como en Estados Unidos y Australia, se han reconocido brotes de hepatitis A entre el colectivo homosexual⁴¹. Este hecho ha conducido a la recomendación de la vacunación en este colectivo en los países de baja endemia⁹⁹. Sin embargo, el mayor riesgo de adquirir la infección no depende de la orientación sexual sino de prácticas concretas (orales-anales) y del número de parejas sexuales⁹¹. Estas prácticas son más frecuentes entre homosexuales e incluso podrían estar muy extendidas como consecuencia del cambio de hábitos sexuales en este colectivo debido a la aparición del SIDA⁹¹. En España¹⁰, no se han encontrado diferencias de seroprevalencia entre homosexuales y no homosexuales, aunque si en practicantes del sexo oral-anal. Por ello, no se recomienda la vacunación sistemática en este colectivo en zonas donde la prevalencia puede ser elevada en la población adulta. Debido al aumento progresivo de la edad en la población susceptible a la infección en nuestro país, es posible que sea cada vez más frecuente encontrar casos de hepatitis A relacionados con la conducta sexual del paciente.

1.4.9. Pacientes sin factor de riesgo conocido.

La ausencia de un factor de riesgo conocido es muy frecuente entre los pacientes diagnosticados de hepatitis A, representando la primera o segunda causa de la mayoría de las series publicadas^{15, 60}. También es más frecuente entre los adultos que en los niños.

La ausencia de un factor de riesgo conocido puede ser real o deberse a un interrogatorio incompleto del paciente. Entre los motivos propuestos para justificar la ausencia de un factor de riesgo está la posibilidad de contagio a partir de un niño asintomático¹⁹³. En este sentido el CDC observó que el 30% de los pacientes con hepatitis A sin factor de riesgo convivían con algún niño cuya determinación de anticuerpos demostró la presencia de IgM anti-VHA¹⁵.

Otra explicación a la ausencia de un factor de riesgo es la no declaración por parte del enfermo de determinadas conductas (homosexualidad, UDVP)^{1, 189}.

La alta frecuencia de la ausencia de un factor de riesgo conocido implica que estas personas no estarían incluidas en una campaña de vacunación dirigida solamente a los colectivos de mayor riesgo. Por otra parte, impide la realización de un diagnóstico etiológico de la hepatitis aguda dirigido según la epidemiología. A esto se añade el hecho de que afecta con mayor frecuencia a adultos jóvenes, población en la que también es frecuente encontrar hepatitis debidas a virus de transmisión parenteral.

1.5. Brotes de hepatitis A y manipuladores de alimentos.

Existen en la literatura médica numerosas descripciones de brotes de hepatitis A. La transmisión puede ser directa entre personas^{157, 211} o a partir de una fuente común¹⁶⁵. También puede afectar a la población general o a un grupo determinado.

La detección de un origen común en un brote no siempre es sencilla. El prolongado periodo de incubación, así como la existencia de casos asintomáticos, dificulta esta tarea. Un problema añadido es la baja sensibilidad del cultivo o de la detección antigénica del VHA. Por estos motivos, la asociación entre un foco y la infección por el VHA se ha establecido en base a estudios de casos y controles que determinan el riesgo asociado a determinadas conductas¹³³, o al consumo de agua o de determinados alimentos. Actualmente, la aplicación de las técnicas de amplificación solucionan este problema debido a la alta sensibilidad y por la capacidad de determinar el genotipo del virus implicado^{55, 153} y compararlo con el de los pacientes. En estos, la PCR puede detectar la presencia de ARN de VHA hasta meses después de la enfermedad^{153, 229}.

Los productos cuyo consumo se asocia a brotes de hepatitis A son:

- Alimentos crudos contaminados por el virus. Entre ellos se han descrito brotes asociados al consumo de fresas⁹⁷ o a mariscos consumidos crudos, como las ostras^{53, 128, 134}.
- Alimentos contaminados por un manipulador de alimentos tras su elaboración como productos de bollería²¹⁹ o ensaladas y postres⁵⁸. En estos casos, la infección se asocia a la ausencia de prácticas de higiene exigibles. La prolongada viabilidad del VHA favorece la infección en estos casos¹³⁸.
- Agua. Habitualmente se relaciona con la contaminación de agua para el consumo con aguas residuales. En estos casos es complicada la detección del agente causal a partir de muestras ambientales mediante cultivo o detección antigénica¹⁷. La presencia de bacterias coliformes se relaciona con la contaminación por aguas residuales^{20, 133}. Pero este procedimiento no debe utilizarse como cribado ya que puede haber muestras de agua sin bacterias que contengan el VHA. Esto se debe a su mayor viabilidad, que en ambientes húmedos y a 4°C puede ser incluso superior a 6 meses⁵⁵. El VHA es además relativamente resistente a la cloración necesitándose mantener niveles superiores de cloro libre de 0.4 ppm¹³³ para su inactivación.

Existen también brotes que afectan a un colectivo determinado como homosexuales⁴¹ o hemofílicos^{107,118,135}. En este caso, se detectó que el método solvente/detergente utilizado para la inactivación vírica de los productos sanguíneos no es eficaz para inactivar a los virus que carecen de cubierta¹².

La interpretación de la curva epidemiológica nos indica la mayor o menor probabilidad de que exista una fuente común de infección⁴⁵. En el brote ocurrido en Molina de Aragón la curva cronológica es más indicativa de ausencia de un origen común de infección. Sin embargo, no se puede descartar que algunos casos estuvieran relacionados con el consumo de agua de una fuente en la que se detectaron bacterias coliformes. En las infecciones por el VHA no es infrecuente que tras la aparición de casos debidos a la exposición a una fuente común aparezcan posteriormente casos secundarios como consecuencia del contacto con los casos primarios¹³⁴. También se ha descrito que coincidiendo con los brotes se observa un aumento de la incidencia debido al aumento de personas enfermas no relacionadas aparentemente con el brote⁴¹. En Guadalajara en el periodo 1.992-1.993 se diagnosticaron 20 casos de hepatitis A sin conexión alguna con el brote. Esto supone una incidencia anual de 6.3 casos/ 100.000 habitantes, superior a la de cualquier otro año del estudio.

Un aspecto interesante de los brotes epidémicos de hepatitis A es su periodicidad en algunas comunidades. Una explicación a este hecho sería que tras un brote la mayoría de la población adquiere anticuerpos que le protegen de nuevas infecciones. Por ello sería necesario que transcurriese un periodo de alrededor de 10 años para que la población infantil fuese susceptible a la infección. Pasado este tiempo, la introducción del VHA en la comunidad originaría un nuevo brote¹⁹⁰.

El papel de la vacunación en los brotes epidémicos es doble:

- Para la **prevención de casos secundarios**. La administración de una dosis de vacuna previene la aparición de casos secundarios entre un 80%-90%^{140,178} consiguiendo el control del brote. El éxito de esta medida depende de la precocidad

en la vacunación a las personas expuestas, siendo importante que se realice en la primera semana tras la aparición de los síntomas en el caso índice. Sin embargo, en áreas geográficas de alta densidad de población o con niveles de endemia intermedios no está confirmada la eficacia de la vacuna para interrumpir la cadena de transmisión⁴⁷. Por ello, en estas situaciones, debe insistirse en las medidas preventivas generales (lavado de manos, etc).

- Vacunación a los **manipuladores de alimentos**. Su trabajo no supone un mayor riesgo de infección por el VHA aunque en ocasiones presentan mayor seroprevalencia que la población general debido a otros factores de riesgo (inmigración)¹¹². Sin embargo, la posibilidad de originar brotes de hepatitis A, así como el efecto económico^{49,52} que conlleva esta situación hace que se recomiende la vacunación en situaciones determinadas⁴⁴ o incluso que se exija para la obtención del carnet de manipulador la documentación de un estado de inmunización natural o haber sido vacunado²⁵.

En Guadalajara entre 1.991 y 1.999 se diagnosticaron dos casos de hepatitis A en manipuladores de alimentos. Uno fue un caso aislado y el otro, aunque estaba incluido en el brote de 1.992 se descartó la posibilidad de que fuera el origen del brote porque ocurrió meses después del inicio del mismo y además la panadería familiar en la que colaboraba está situada en otra localidad en la que no se diagnosticó ningún otro caso.

1.6. Alteraciones analíticas de los pacientes diagnosticados de hepatitis

A.

En la lesión hepatocelular aguda (incluida la hepatitis debida al VHA) se produce un gran aumento de AST y ALT pudiendo superar 20 veces el límite superior de la normalidad. Este aumento no se correlaciona con el grado de lesión histológica ni tiene valor pronóstico^{96, 149}. En la hepatitis A, la elevación de las transaminasas precede a la clínica y vuelven al rango de normalidad en la 3ª semana desde el inicio del cuadro. Estas enzimas se encuentran en diferentes tejidos, la AST en hígado, corazón y músculo, y la ALT fundamentalmente en hígado. La ALT suele estar aumentada en mayor grado que la AST en las hepatitis víricas agudas¹⁰⁴.

La elevación de las transaminasas es un hecho inespecífico relacionado con una gran variedad de situaciones (lesión hepática, neoplasias, sepsis, IAM...) ¹⁴⁹. Sin embargo, es un dato de gran valor diagnóstico¹⁷⁶. Así, un aumento de 20 veces el límite superior de la normalidad es sugerente de hepatitis aguda que puede ser debida a distintas etiologías. Por otra parte, se ha propuesto que se utilice la elevación de las transaminasas como cribado previo a la realización de marcadores serológicos de hepatitis vírica aguda⁴⁰. En este estudio se observó que de 75 pacientes con IgM anti-VHA positiva, 3 tenían cifras de ALT dentro de la normalidad. Sin embargo, al revisar las historias clínicas de estos 3 pacientes se encontró que la hepatitis aguda había sido diagnosticada varias semanas antes. Por ello, se interpretó que eran pacientes en los que la cifra de transaminasas había vuelto a la normalidad. Para determinar cual era el punto de corte recomendado como cribado se realizó una curva ROC. En ella se observó que aunque una elevada proporción de pacientes tenían niveles de transaminasas muy elevados, para obtener una sensibilidad del 100% se debía utilizar el límite superior de la normalidad.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es mejorar el coste-beneficio de la determinación de IgM anti VHA. Al igual que otros autores³⁷, recomendamos realizar esta determinación solamente cuando hay evidencia bioquímica de enfermedad

hepática. Esta se demuestra con una elevación de la cifra de transaminasas, principalmente de ALT, ya que el aumento aislado de AST debe interpretarse con cautela¹⁴⁹. En nuestro estudio, todos los pacientes en los que se dispone de este dato tienen aumentado este parámetro. Respecto al grado de elevación debe señalarse que los límites de normalidad difieren entre los diversos laboratorios por lo que las comparaciones deben tener en cuenta este hecho¹⁸⁵.

La **GGT** es una enzima presente en muchos órganos por lo que es un indicador sensible de lesión hepática pero poco específico. La GGT puede ser normal o presentar una elevación moderada en las hepatitis agudas^{149, 185}. La actividad de la **fosfatasa alcalina** está presente en diversos tejidos (hígado, hueso, riñón, intestino y placenta). Su papel difiere dependiendo del origen. El aumento de esta enzima no indica siempre enfermedad hepática. Sin embargo, la elevación simultánea de GGT y fosfatasa alcalina ocurre únicamente en las enfermedades colestásicas, confirmando el origen hepático de la fosfatasa alcalina. En esta situación la elevación de ambas puede ser importante.

La **LDH** es una enzima presente en el citoplasma de todas las células del organismo. Se han aislado 5 isoenzimas encontrándose en el hígado la 4 y la 5. La LDH₅ es la enzima que predomina en la enfermedad primaria del hígado. La actividad total de LDH no es útil para conocer el estado hepático¹⁷⁶.

La **Bilirrubina** es el producto final de la degradación del anillo hem presente en la hemoglobina. La bilirrubina circulante es captada por el hígado donde es conjugada y excretada con la bilis. En el intestino es desconjugada siendo una parte reabsorbida y captada de nuevo por el hígado. El aumento de la bilirrubina se debe a la alteración de su metabolismo en alguno de sus pasos. La hiperbilirrubinemia es clínicamente manifiesta (ictericia) cuando es mayor de 2 mg/dl. La hiperbilirrubinemia mixta se debe a la alteración simultánea de varios de los pasos de su metabolismo y suele asociarse a enfermedad hepática y a la alteración de otras pruebas funcionales hepáticas.

El nivel de bilirrubina es útil para establecer el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad hepática¹⁷⁶. El aumento importante de bilirrubina en el curso de una

hepatitis aguda se relaciona con la mayor edad del paciente y también con la evolución tórpida del cuadro²⁰³.

El **tiempo de protrombina** es un parámetro que mide la síntesis hepática de los factores de la coagulación. Dado que la vida media de estos factores es inferior a las 24 horas permite detectar cambios rápidos en la función hepatocelular. El tiempo de protrombina puede estar alterado por aumento del consumo de factores (CID) o por disminución de la síntesis hepática. Un alargamiento del tiempo de protrombina de causa hepática es índice de mal pronóstico¹⁷⁶. En nuestro estudio, los pacientes que requirieron ingreso hospitalario (tomado como índice de gravedad) mostraron en mayor proporción una alteración del tiempo de protrombina comparado con los pacientes que no ingresaron.

En la hepatitis A aguda los parámetros analíticos que miden de forma más fiable la mala evolución de la enfermedad son el tiempo de protrombina y la bilirrubina. La importancia de estos factores pronósticos radica en la indicación del trasplante hepático⁵⁰. Otros autores¹⁸⁴, han encontrado relación entre el nivel de anticuerpos IgG anti-VHA medidos por hemaglutinación y la gravedad de la hepatitis A.

1.7. Características clínicas y complicaciones de los pacientes con hepatitis A.

La edad supone un factor determinante en la frecuencia con la que aparecen los signos y síntomas clínicos en la hepatitis A^{119, 123}. En los niños es muy frecuente que produzca un cuadro leve que pase inadvertido⁷³. Se estima que menos del 10% de los niños menores de 6 años desarrollan una hepatitis A sintomática, a diferencia del 40-50% en los niños de entre 6 y 14 años y del 70-80% en los mayores de 14 años⁴⁴. En los niños pequeños (menores de 2 años) es infrecuente la aparición de síntomas que

orienten al diagnóstico de hepatitis A^{123, 198, 227}. En nuestro estudio, el único caso menor de dos años diagnosticado de hepatitis A presentó como única manifestación clínica una convulsión febril. La presencia de un hermano mayor con sintomatología de hepatitis aguda de forma simultánea fue lo que hizo sospechar el diagnóstico en el primero.

Se incluyó en el estudio a un paciente diagnosticado de hepatitis A asintomática al presentar en el transcurso de su ingreso hospitalario por otro motivo, un leve aumento de transaminasas acompañado de la presencia de IgM anti-VHA, aunque posiblemente se tratara de un falso positivo.

Los síntomas y signos encontrados en los pacientes diagnosticados de hepatitis aguda dependen de la fase en la que se encuentre el paciente: incubación, prodrómica (síntomas inespecíficos), de estado (síntomas hepáticos), y de convalecencia⁷⁴. En la tabla 21 se relaciona la frecuencia de los signos y síntomas descritos en diferentes trabajos. En general, los signos y síntomas son indistinguibles de los de otras hepatitis víricas agudas⁷⁴. Algunos autores^{123, 203}, señalan que en el caso de la hepatitis A se describe fiebre o diarrea (posiblemente por ser el intestino el lugar de replicación del VHA) con mayor frecuencia que en otras hepatitis. En Guadalajara, solamente el 5% de los pacientes diagnosticados de infección por el VHA tuvieron diarrea.

Todos los estudios^{108, 203} coinciden en varios aspectos:

- La existencia de un amplio abanico de signos y síntomas (hepáticos y extrahepáticos).
- La inexistencia de algún signo o síntoma presente en la totalidad de los enfermos.
- La presencia de varios signos y síntomas simultáneos en la mayoría de los pacientes con hepatitis A clínicamente evidente.

La mortalidad como consecuencia de la hepatitis A depende de la edad del paciente. Globalmente, se estima entre un 0.1-1%^{44, 123, 169}. En pacientes menores de 14 años es del 0.1%, en pacientes de 15 a 39 años del 0.4% y en mayores de 40 años del 1.1%¹¹⁰.

En nuestro estudio no se produjo ninguna muerte atribuible al cuadro de hepatitis aguda.

Tabla 21: Frecuencia de los signos y síntomas (en porcentaje) en la hepatitis A.

Coluria	68-94	81	-	74
Astenia	52-91	80	-	73
Ictericia	40-80	71	84	67
Dolor abdominal	37-65	41-75	37	61
Anorexia	42-90	41-75	-	61
Vómitos	26-87	41-75	-	49
Fiebre	32-73	58	76	48
Hepatomegalia	-	78	87	39
Acolia	52-58	-	-	32
Nauseas	26-87	41-75	69	24
Prurito	-	29	-	11
Cefalea	26-73	22	-	11
Faringoamigdalitis	0-20	7	-	9
Artromialgias	11-52	19-32	6	6
Diarrea	16-25	24	-	5
Pérdida de peso	-	-	82	1
Convulsión febril	-	-	-	1
Otros	-	4-7*	2-9**	-
Referencia	108	203	67	♣

* Esplenomegalia, exantema, linfadenopatía.

**Esplenomegalia, exantema, edema, petequias.

♣Guadalajara

Un factor de riesgo para la mala evolución de la hepatitis A es la existencia de hepatitis crónica subyacente^{108, 203}. En un estudio reciente²¹⁰, no se observó una peor evolución en los pacientes portadores crónicos de HBsAg coinfectados por el VHA.

Sin embargo, un 35% de los pacientes con hepatitis C crónica coinfectados por el VHA fallecieron como consecuencia de esta última. El mecanismo implicado en esta situación es presumiblemente un fenómeno de autoinmunidad. Debido al elevado riesgo de estos pacientes una indicación para la vacunación frente al VHA son aquellos pacientes con hepatitis C crónica con riesgo de infección por el VHA^{16, 210}.

En Guadalajara solamente se diagnosticó una hepatitis A en un paciente con hepatitis C crónica, no sufriendo ninguna complicación del cuadro agudo.

La hepatitis A es una enfermedad caracterizada por un curso autolimitado, estando el 85% de los pacientes totalmente recuperado a los 3 meses¹⁰⁸. Sin embargo, se han descrito dos variantes en cuanto a la duración de la enfermedad⁸⁵:

- Hepatitis A recurrente: Tras una fase inicial de hepatitis aguda, similar a las infecciones autolimitadas, existe una fase de remisión caracterizada por una normalización clínica y analítica. Posteriormente, se observa una reaparición de la sintomatología con un segundo pico de transaminasas^{74,85,203}. La duración, gravedad y cantidad de recurrencias es variable, aunque lo habitual es que exista una única recurrencia. También es más frecuente que la segunda fase sea similar o algo más leve que la inicial, pero se ha descrito alguna muerte debida a una recurrencia de hepatitis A⁸⁵. En cuanto a la sintomatología es más frecuente la aparición de prurito y de púrpuras en la fase de recurrencia que en la fase inicial. Entre los factores predisponentes se han propuesto la deambulacion precoz, el tratamiento con corticosteroides en la fase inicial y el consumo de alcohol. Aunque la patogénesis de esta complicación no está aclarada se han propuesto dos posibilidades. Por una parte que se deba a una replicación vírica persistente y por otra que se trate de una respuesta inmunológica alterada a la infección lo que explica que se trate de fenómenos tardíos. La importancia epidemiológica de esta complicación es la posibilidad de contagio durante las recurrencias ya que se ha detectado el VHA en heces durante esta fase¹⁹¹.

- Hepatitis A de curso prolongado: Son hepatitis con una duración mayor de lo habitual y que se diferencian de las hepatitis A recurrentes en que carecen de una fase de remisión. En nuestro estudio, dos pacientes tuvieron sintomatología durante un periodo superior a 6 meses. Esta complicación tiene repercusiones epidemiológicas ya que son eliminadores de VHA en heces durante un largo periodo de tiempo²²⁹ y económico porque son causa de bajas laborales de larga duración. Relacionado con este cuadro existe el debate sobre la posibilidad de que el VHA sea capaz de producir en algún caso hepatitis crónica. Algunos autores¹²⁶, señalan que la hepatitis A de evolución prolongada es una variante de la enfermedad relativamente frecuente pero no se trata de una forma crónica ya que la anatomía patológica en estos pacientes muestra cambios inflamatorios inespecíficos. Otros autores⁹⁸, describen algún caso de duración prolongada de hepatitis A en paciente no inmunodeprimido con histología de hepatitis crónica por lo que no descartan la posibilidad de que exista una hepatitis A crónica.

En cuanto a las complicaciones en la mujer **gestante**, la hepatitis A adquirida durante el embarazo no se suele asociar ni a un aumento de la gravedad del cuadro en la madre ni a complicaciones en el feto^{110, 126}. La explicación a esto puede ser que el VHA se propaga por vía oro-fecal y la transmisión pasiva de anticuerpos protectores de la madre al hijo²⁰³.

Sin embargo, existen algunos casos publicados que contradicen lo anterior. Así hay un caso descrito de muerte en una gestante en una recurrencia de hepatitis A⁸⁵ en las que como se comentó previamente la gravedad suele ser menor. En cuanto a la transmisión vertical existen casos descritos que pudieran corresponder a la corta fase de viremia en la que el VHA alcanzaría la circulación fetal²¹⁷. Se han comunicado hepatitis A en neonatos en los que la adquisición de la infección fue en la última fase del embarazo o durante el parto por contaminación fecal^{63, 65, 217}. Esto ha llevado a plantear diversas medidas de prevención en el niño como la vacunación o la administración de inmunoglobulina en los nacidos de madre con infección^{62, 131}. La lactancia en estos casos no está contraindicada pero se deben extremar las medidas higiénicas (lavado de manos)¹³¹.

Una situación diferente sería la transmisión de la infección en fases más precoces de la gestación. En estos casos puede haber complicaciones en el feto presumiblemente debidas a la acción del VHA. Se han descrito casos de ascitis y peritonitis en el feto que requirieron resección quirúrgica del intestino^{122, 139} o de retraso en el crecimiento intrauterino⁶⁶. En alguno de estos fetos se pudo demostrar la presencia de IgM anti VHA. En nuestro caso, una paciente sufrió un aborto espontáneo coincidiendo con el cuadro de hepatitis A sin que se encontrara alguna otra causa que lo explicase.

La hepatitis A es una infección que habitualmente no requiere **hospitalización**, habiéndose descrito porcentajes de hospitalización del 11%-22%^{15, 44, 35}. Sin embargo, esto depende de la edad de los pacientes, ya que en los pacientes mayores de 44 años puede llegar al 27%¹⁵. En Guadalajara, el porcentaje de pacientes hospitalizados fue superior al 29%, y en ellos se encontraron diferencias significativas con los no hospitalizados en cuanto a edad y a alteración de las pruebas de coagulación al igual que en otros estudios²²⁴.

1.8. Diagnóstico serológico de la infección por el VHA.

Actualmente el diagnóstico de la hepatitis A se realiza mediante la determinación de anticuerpos IgM anti-VHA. La utilidad de estos se basa en su detección precoz en la fase inicial de la enfermedad y su desaparición a los pocos meses tras el inicio de los síntomas¹¹⁰. Sin embargo, la persistencia de la IgM es muy variable habiéndose encontrado casos con duración inferior a los 30 días y otros con una duración superior al año¹⁰⁵. En estos casos suele tratarse de títulos bajos y se relaciona con la sensibilidad de la prueba utilizada.

Se han detectado casos en los que se produjo una respuesta humoral tardía de modo que tras el inicio de la sintomatología no se observó la aparición de IgM anti-VHA^{29, 223, 231}. Aunque en una ocasión se relacionó con la inmunodeficiencia del paciente²⁹, en otros casos no fue posible detectar ninguna anomalía inmunológica²³¹. En el brote ocurrido en Molina de Aragón no se incluyó a un niño con aumento de transaminasas, clínica de hepatitis aguda y relación epidemiológica con pacientes infectados, debido a que no se detectó IgM anti-VHA en una única muestra. En otros dos pacientes no relacionados entre sí y con varias determinaciones serológicas se observó que la lectura máxima de anticuerpos se obtuvo en la segunda determinación extraída días después de la primera. Por ello, no se debe descartar que en algunos casos en lo que se disponga de una muestra extraída en una fase precoz de la enfermedad la detección de anticuerpos específicos frente al VHA sean negativos. Algunos autores plantean que en pacientes inicialmente seronegativos con alta sospecha de infección por el VHA se considere la repetición de la determinación de IgM anti-VHA pasados unos días^{59, 223}.

En nuestro estudio se detectaron 12 falsos positivos. De los cuales 10 tuvieron una lectura dentro de la zona gris. Siguiendo las instrucciones del fabricante, nuevas muestras de estos pacientes deberían haberse repetido pasado un tiempo para confirmar esta positividad. Debe recordarse que también se detectaron dentro de la zona gris tres muestras que se consideraron verdaderas positivas en función de la clínica y analítica de los pacientes. En cualquier caso hay que subrayar la importancia de valorar una determinación serológica de manera conjunta con la clínica, bioquímica y epidemiología de los pacientes. Así, la solicitud de la detección de anticuerpos IgM anti-VHA en una persona asintomática estaría justificada en el contexto de un brote en el que se busquen posibles focos de contagio. La interpretación conjunta de los resultados en un paciente es aún más importante cuando el título de anticuerpos se encuentre cercano al punto de corte pudiendo corresponder a un falso positivo, a una infección actual o a una infección pasada recientemente.

2. Prevalencia de hepatitis A.

El conocimiento de la presencia del VHA en una comunidad no se obtiene únicamente a partir de la incidencia de la enfermedad, debido al gran número de casos asintomáticos (factor dependiente de la edad), y por la infranotificación a los sistemas de declaración. Por ello, la mejor forma de conocer la afectación real es mediante estudios de prevalencia^{75, 143}.

En función de las curvas de prevalencia se clasifican a los países en alta, intermedia, baja o muy baja endemia. En los primeros se detectan altos niveles de prevalencia desde la infancia. En los países de baja endemia existe un bajo número de seropositivos en la infancia, observándose un aumento paulatino de la prevalencia a medida que aumenta la edad. En los países de endemia intermedia los anticuerpos aparecen lentamente en la infancia y sin embargo los adultos en su práctica totalidad poseen anticuerpos¹⁸⁷.

En función de los estudios de prevalencia los países del área mediterránea se incluyen dentro del nivel intermedio de endemia¹²⁷. En España existen numerosos estudios de prevalencia de diferentes zonas geográficas^{27, 32, 83, 88, 116, 209}. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no son comparables entre sí por diversas causas¹⁸:

- Diferencias en cuanto a la selección de muestras objeto del estudio.
- Estudios realizados en diferentes años.
- Selección de intervalos de edad diferentes entre los diversos estudios.

Globalmente los estudios españoles muestran una baja prevalencia en la población más joven y un aumento brusco, de manera que en la población adulta se alcanza el 100% de personas con presencia de anticuerpos frente al VHA. La diferencia entre los diversos estudios radica en la edad a la que se produce ese salto cualitativo (de baja a alta prevalencia). Estas diferencias podrían responder a un factor geográfico de forma que en algunas zonas de la geografía española la prevalencia sea menor. A favor de esta hipótesis estaría el hecho de que dos estudios encontraron diferencias en cuanto

a prevalencia entre la población originaria de Asturias²⁰⁰ y Cataluña²⁷ y la población nacida en otros puntos de España pero que reside en estas zonas. Sin embargo, es probable que las diferencias encontradas se deban a otros factores como el nivel económico o nivel de estudios, teniendo en cuenta que la población nacida fuera de estas comunidades es mayoritariamente inmigrante y no representa la totalidad de las zonas de donde provienen.

La otra posibilidad es que las diferencias en cuanto a la edad a la que se alcanza una elevada prevalencia se deban al año de la realización del estudio, considerando que la situación epidemiológica española ha sufrido un cambio brusco. En este sentido un estudio nacional⁸⁸ que recogió muestras de suero de gestantes de todo el territorio nacional no encontró grandes diferencias en cuanto a prevalencia frente al VHA. En este estudio, Castilla-La Mancha presentó una de las prevalencias más elevadas.

De manera global, los estudios españoles, incluyendo el nuestro, coinciden en encontrar anticuerpos frente al VHA en un elevado porcentaje en las personas nacidas antes de los primeros años 60^{3, 78, 161, 179, 209}. Por otra parte, los estudios más recientes encuentran una prevalencia inferior al 5% en los niños menores de 10 años (nacidos después de 1980)^{27, 83, 116, 156, 162, 200}. En Guadalajara, la prevalencia fue inferior al 5% en los menores de 29 años. Estos datos son similares a los países de baja endemia de nuestro entorno o de Norteamérica.

Con los datos de prevalencia obtenidos en los diferentes estudios españoles, nuestro país debería incluirse como zona de endemia intermedia^{33, 88}. Sin embargo, la clasificación de los países en función del nivel de endemia debería reflejar el grado de circulación actual del virus en esa zona. Por este motivo, la recomendación de la vacunación a los viajeros que provienen de zonas de baja endemia se basa en esta clasificación. Existen evidencias que apoyan la escasa circulación del virus en la actualidad en nuestro país, debiendo ser considerado como país de baja endemia:

- **Incidencia:** la incidencia de hepatitis A es en la actualidad, en España, similar a la de otros países industrializados^{56, 60, 71}. Aunque es cierto que la incidencia de hepatitis A conocida a partir de los sistemas de declaración infraestima la incidencia real^{18, 201}, esta situación es similar a la de algunos países considerados de baja endemia^{56, 142, 202}. Las zonas de endemia baja se caracterizan por un aumento de la incidencia en personas adultas. En Guipúzcoa¹⁶² y en Guadalajara se ha observado un aumento de la edad media de las personas diagnosticadas de hepatitis A. Esto es consecuencia de la disminución de la circulación del VHA, de manera que en la actualidad hay adultos no inmunizados y por tanto susceptibles a la infección. Estudios nacionales de prevalencia realizados a finales de los años setenta y principios de los ochenta mostraban una prevalencia del 90% a partir de los 21 años de edad^{32, 208}. Sin embargo, el aumento de incidencia esperado como consecuencia del gran número de personas susceptibles a la infección en una edad en la que son menos frecuentes las infecciones asintomáticas no se ha producido. El descenso continuo de la infección en España según el sistema EDO en los años noventa a pesar de existir más población no inmunizada y a una edad donde son habituales las manifestaciones clínicas apoya la idea de una disminución drástica de la presencia del VHA en nuestro país.
- **Prevalencia:** como se ha comentado previamente existen en la actualidad dos poblaciones muy diferenciadas en cuanto a prevalencia. La población infantil muestra un bajo porcentaje de contacto con el VHA, mientras que la población adulta (nacidos antes de 1960) presenta una prevalencia muy elevada. Esta situación admite dos interpretaciones. Por una parte y de acuerdo con la consideración de país de endemicidad intermedia, habría ocurrido un desplazamiento de la infección a edades más tardías. Por otra, la prevalencia elevada en la población de mayor edad se debería a un efecto cohorte (presencia de anticuerpos anti-VHA correspondientes a infecciones que tuvieron lugar en la infancia de estas personas)^{3, 172, 209}. Existen algunos datos que sostienen esta segunda interpretación:

- El escaso número de personas adultas seropositivas que recuerdan haber padecido una hepatitis aguda^{88, 119}. Esto podría deberse a la naturaleza asintomática del cuadro, curso habitual en la infancia.
- Los estudios de prevalencia realizados hace 20 años ya mostraban un elevado número de adultos jóvenes inmunizados frente al VHA^{32, 208}.
- El bajo riesgo de adquirir la infección tras visitar nuestro país por turistas procedentes de zonas de baja prevalencia¹⁶².
- La epidemiología del VHA que se transmite fácilmente en zonas de malas condiciones higiénicas. Por ello, se ha relacionado el descenso de la infección con el proceso de urbanización ocurrido en los años sesenta³.

Por todo ello, y al igual que otros autores^{18, 83, 172, 200}, consideramos que la situación actual de nuestro país es superponible a la de otros del norte de Europa y Norteamérica, con la diferencia de existir una alta prevalencia en la población mayor de 40 años. Esto conlleva la necesidad de replantearse la indicación de la vacunación a los viajeros que visiten nuestro país. En este sentido, una reciente publicación del CDC considera a los países europeos mediterráneos como zonas de baja endemia³⁵.

Sin embargo, Vargas et al. en dos estudio de prevalencia realizados en los años 1977 y 1985 encontró que el aumento de prevalencia en adultos jóvenes no se debe exclusivamente a un efecto cohorte ya que observó un aumento de la prevalencia del 20% entre los dos estudios en población joven²⁰⁹.

Por este motivo, pensamos que es interesante la realización de estudios de prevalencia de infección por el VHA cada varios años con el propósito de conocer el grado de aumento de personas con IgG anti-VHA a medida que transcurren los años.

Además de la edad, los estudios de prevalencia intentan encontrar otras asociaciones con la infección por el VHA. Así, diversos estudios nacionales, al igual que nosotros no hemos encontrado diferencias en cuanto a la **distribución por sexos**^{3, 18, 27, 32, 78, 83, 180}.

Si que se han encontrado diferencias en cuanto al **nivel educacional**, siendo mayor el número de personas que han tenido contacto con el VHA con bajos niveles educacionales y viceversa^{18, 27, 180}. Esta variable, que no fue investigada por nosotros, pudiera estar relacionada con el nivel socioeconómico y con el grado de utilización de medidas higiénicas²⁷.

En cuanto a la relación entre infección y **hábitat** rural o urbano los resultados no son coincidentes. Algunos autores no encuentran diferencias significativas^{83, 180} y otros⁷⁸, como en nuestro caso, observan un mayor número de seropositivos entre la población de origen rural. En este apartado se deben hacer una serie de consideraciones. En primer lugar, la presencia de anticuerpos frente al VHA puede corresponder a una infección ocurrida varios años antes. Por ello, las continuas migraciones entre el campo y la ciudad pueden haber influido en los resultados, ya que la clasificación se basa en la situación actual de cada persona. Por otra parte, la elevada proporción de seropositivos hace difícil encontrar diferencias en la población adulta. Es probable que de existir diferencias, estas se observen fundamentalmente en las edades en las cuales se observa un descenso importante de la prevalencia. Esta situación, podría reflejar el hecho de que las grandes mejoras de las infraestructuras sanitarias se produjeron antes en los núcleos urbanos que en los rurales^{3, 78}. Así, es previsible que no se encuentren diferencias en los niños nacidos una vez finalizado el proceso de urbanización.

3. Papel de la vacunación frente al VHA.

La existencia de vacunas frente al VHA hace que deban plantearse cuales son las indicaciones de su uso. En la actualidad existen dos tendencias claramente diferenciadas en cuanto a la utilización de la vacuna:

a) Vacunación a los grupos de riesgo: Se basa en la idea de proteger mediante inmunización a personas con un riesgo mayor de infección por el VHA, a personas sin mayor riesgo pero en las que la evolución de la infección es peor que en la población general y a personas que pueden ser origen de brotes epidémicos. Esta es la estrategia que existe actualmente en la mayoría de los países desarrollados incluido España³⁶. Aunque no hay un total acuerdo sobre cuales son los grupos de riesgo que deben recibir la vacuna hay personas con factores de riesgo claramente identificados como son los viajeros a países de alta endemia en los que se debería fomentar el uso de la vacuna⁹⁴. Sin embargo, en España el uso y conocimiento de las indicaciones es escaso en atención primaria y no se han realizado campañas informativas a diferencia de otras vacunas^{26, 200}. Un aspecto importante en la estrategia de vacunación a los grupos de riesgo es la utilidad del cribado prevacunal. El interés de este es exclusivamente económico y su rentabilidad depende de la prevalencia de la población a vacunar. En un estudio español¹⁵¹ se ha calculado que el cribado prevacunal es rentable en poblaciones con una prevalencia superior al 27% teniendo en cuenta el precio actual de la vacuna. Por este motivo y en función de sus datos de prevalencia se concluye que debe realizarse la determinación previa de anticuerpos IgG a los viajeros nacidos antes de 1964. Con nuestros datos de prevalencia y asumiendo el cálculo económico anterior es recomendable realizar un cribado prevacunal en las personas nacidas antes de 1968. Es previsible que las personas nacidas inmediatamente antes de 1968 tengan una prevalencia que no justifique esta estrategia. Sin embargo, el cálculo de prevalencia realizado según intervalos de edad de 15 años no hace posible un cálculo más aproximado. Lo que si se puede asegurar es que en personas nacidas después de 1968 no sería necesario el conocimiento previo de su estado inmunitario frente al VHA.

b) Vacunación universal: Consiste en la inclusión de la vacuna frente al VHA en el calendario vacunal. El problema es decidir en que momento se debe vacunar. Idealmente, una vacuna debe recomendarse a la edad más joven donde existe riesgo de infección siempre que el sujeto sea capaz de reaccionar inmunológicamente de manera adecuada²¹⁸. En el caso de la vacunación frente al VHA la edad de vacunación depende de varios factores como:

- epidemiología (riesgo específico relacionado con la edad).
- edad en la que son más frecuentes las complicaciones de la enfermedad.
- edad a la que la vacuna es más inmunogénica.
- duración de la inmunidad tras la vacunación.
- calendario vacunal existente en cada país.

Los defensores de la estrategia de vacunación a los grupos de riesgo apoyan esta idea basándose en el precio elevado de las vacunas frente al VHA actualmente comercializadas¹⁴⁶, al escaso impacto que tendría esta estrategia en países de baja endemia¹⁵⁴ y a la existencia de otras necesidades prioritarias en los países con escasos recursos económicos.

Por el contrario los defensores de la vacunación universal basan esta estrategia en el escaso impacto que tiene en la incidencia la vacunación a los grupos de riesgo^{25,33,44,94,111,124,224}. Algunos autores^{27, 94} consideran que puede repetirse el fracaso del control de la hepatitis B con la vacunación a los grupos de riesgo que finalmente tuvo que cambiarse por una estrategia universal. En nuestro estudio solamente el 15% de los casos diagnosticados estaría incluido en grupos de riesgo con fácil acceso a la vacunación. El problema de la vacunación a personas con factores de riesgo es múltiple. Por una parte los factores de riesgo reconocidos con mayor frecuencia en todos los estudios no son identificables de cara a una vacunación previa (contacto personal, alimentos, desconocido). Además, otros factores si reconocidos tienen el problema de la ocultación de ese factor de riesgo (homosexualidad, UDVP) o de pertenecer a sectores marginales de la población con otros problemas de mayor prioridad. Por último, la vacunación de los manipuladores de alimentos con el objetivo

de evitar brotes asociados al consumo de alimentos puede fracasar debido a que actualmente muchos alimentos se elaboran fuera de los países donde se consumen¹¹¹.

En la actualidad, la única estrategia de control de la infección por el VHA pasa por una vacunación universal^{27, 181} preferiblemente en la edad infantil^{21, 33, 111}. La OMS recomienda la valoración de esta estrategia a los países de nivel de endemia intermedia (entre los que incluye España). En nuestro país las autoridades sanitarias recomiendan la vacunación a los grupos de riesgo^{36, 147}. Sin embargo, la Asociación Española para el Estudio del Hígado en España es partidaria de la vacunación universal desde 1998. Los problemas para la generalización de la vacunación son, como se ha comentado previamente, económicos y de organización (calendario vacunal)¹⁰⁶. En este sentido, la aparición de vacunas combinadas puede facilitar la incorporación de inmunización frente a nuevos agentes. Actualmente, existe una vacuna combinada frente a los virus de las hepatitis A y B¹⁴⁷ que es la recomendada por algunos autores favorables a la vacunación universal frente al VHA²⁷. Otras asociaciones (*Haemophilus*, Poliovirus) están en estudio¹⁵⁹. La disposición de vacunas más baratas y que puedan administrarse por vía oral facilitaría la inmunización universal^{68, 93}.

Conclusiones.

- **Primera:** La incidencia media de hepatitis A entre 1.991 y 1.999, en el área sanitaria de Guadalajara fue de 7.13 casos /100.000 habitantes. Esta cifra se obtuvo a partir de los datos del laboratorio de Microbiología y correspondería a la incidencia de una zona con bajo nivel de endemia de infección por el VHA.
- **Segunda:** Durante el periodo de estudio, se observaron diferencias en cuanto a incidencia con un máximo de 26.07 casos/100.000 habitantes en 1992, relacionado con un brote, y un mínimo de 0.63 casos/100.000 habitantes en 1.999. Esta evolución de la incidencia en picos es característica de la infección por este virus en zonas de baja endemia. Para el conocimiento real de la situación de la hepatitis A en una zona determinada es aconsejable que los estudios de incidencia abarquen varios años.
- **Tercera:** El factor de riesgo de infección por el VHA que se encontró con mayor frecuencia de manera global fue el contacto personal. Este se documentó en casi el 80% de los niños diagnosticados. En la población adulta, los factores de riesgo fueron variados y en un 30% no se identificó ninguno. El aumento de la edad media de los casos influye en la frecuencia de los factores de riesgo que se encuentran.
- **Cuarta:** La edad influyó de manera importante en la incidencia de hepatitis A. Los niños entre 4 y 14 años constituyeron el grupo con mayor riesgo de enfermedad. La incidencia disminuyó a medida que la edad aumentaba de forma que a partir de los 45 años fue mínima. Este hecho se relacionó con la alta prevalencia en la población adulta.

- **Quinta:** No se produjo ningún fallecimiento como consecuencia de la infección por el VHA. El 30% de los pacientes fue ingresado en el Hospital como consecuencia de la infección. Estos pacientes eran de mayor edad y tuvieron alteraciones de la coagulación con mayor frecuencia que los no ingresados de manera estadísticamente significativa.
- **Sexta:** La prevalencia de la infección por el VHA en la población de Guadalajara indica claramente la existencia de dos poblaciones muy diferenciadas; por una parte, los menores de 30 años con niveles de prevalencia inferiores al 5%, por otra los mayores de 30 años con una prevalencia mayor del 80%. De cara a la realización de un cribado prevacunal, este no estaría indicado en los menores de 30 años
- **Séptima:** Al igual que en el resto de estudios nacionales no hemos observado ninguna diferencia de prevalencia entre hombres y mujeres. En cuanto al lugar de residencia si que existieron diferencias entre el medio rural y el urbano detectables en las edades inferiores de la población. Estas diferencias podrían traducir un retraso temporal en el medio rural en cuanto al proceso de urbanización.
- **Octava:** La realización de pruebas serológicas encaminadas al diagnóstico etiológico de una hepatitis aguda debe estar precedida por la observación de un aumento de la cifra de transaminasas.

- **Novena:** En función de la mayor o menor probabilidad de relación del VHA con la hepatitis objeto de estudio y en cuanto a las pruebas serológicas recomendadas, proponemos la separación en tres grupos:
 - Hepatitis A probable: Niños entre 4 y 14 años y adultos jóvenes con factor de riesgo de infección por el VHA conocido (viaje a país de alta endemia o contacto personal con persona infectada). En ellos debe realizarse exclusivamente la detección de IgM anti VHA y en el caso de que sea negativa plantearse otras posibles etiologías.
 - Hepatitis A posible: Adultos jóvenes sin factor de riesgo conocido o con algún factor que pueda relacionarse con otro virus (UDVP, marginalidad). En estos casos debe realizarse el estudio de IgM anti-VHA simultáneamente con otras determinaciones serológicas.
 - Hepatitis A improbable: Adultos (nacidos antes de 1960) y ancianos. En ellos, la determinación de IgM anti VHA en caso de realizarse, se haría tras descartar otras causas más probables.

- **Décima:** Si existiera una vacunación dirigida a los grupos de riesgo, se habrían evitado el 15% de los casos. Por ello, la vacunación universal es la estrategia de vacunación indicada para hacer desaparecer esta infección. De aplicarse, sería recomendable que se instaurara en la edad infantil, antes de la escolarización. Hasta que llegue ese momento los viajeros a países de alta endemia constituyen un grupo de riesgo reconocible y en el que habría que fomentar el uso de la vacuna.

Bibliografía.

1. Alter MJ, Mares A, Hadler SC, Maynard JE. The effect of underreporting on the apparent incidence and epidemiology of acute viral hepatitis. *American Journal of Epidemiology* 1987; 125: 133-139.
2. Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S, Althaus B, Finkel B, Glück R et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. *Vaccine* 1997; 15: 1209-1213.
3. Amela C, Pachón I, Bueno R, de Miguel C, Martínez Navarro F. Trends in Hepatitis A virus infection with reference to the process of urbanitation in the greater Madrid area (Spain). *European Journal of Epidemiology* 1995; 11: 569-573.
4. André FE. Approaches to a vaccine against Hepatitis A: Development and manufacture of inactivated vaccine. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 33-39.
5. Apaire-Marchais V, Robertson BH, Aubineau-Ferre V, Le Roux MG, Leveque F, Schwartzbrod L et al. Direct sequencing of hepatitis A virus strains isolated during an epidemic in France. *Applied and Environmental Microbiology* 1995; 61: 3977-3980.
6. Arnedo A, Latorre MD, Pac MR, Safont L, Guillén F, Aguinaga I. Hepatitis A, B y C en un centro ocupacional para disminuidos psíquicos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1998; 16: 370-373.
7. Arora NK, Nanda SK, Gulati S, Ansari IH, Chawla MK, Gupta SD et al. Acute viral hepatitis E, A, and B singly and in combination in acute liver failure in children in north India. *Journal of Medical Virology* 1996; 48: 215-221.
8. Asher LVS, Binn LN, Mensing TL, Marchwicki RH, Vassell RA, Young GD. Pathogenesis of Hepatitis A in Orally inoculated owl monkeys (*Aotus trivirgatus*). *Journal of Medical Virology* 1995; 47: 260-268.

9. Balcarek KB, Bagley MR, Pass RF, Schiff ER, Krause DS. Safety and immunogenicity of an inactivated Hepatitis A vaccine in preschool children. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 70-72.
10. Ballesteros J, Dal-Re R, González A, Romero J. Are homosexual males a risk group for hepatitis A infection in intermediate endemicity areas?. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 145-148.
11. Bani-Sadr F, Gueit I, Humbert G. Vasculitis related to hepatitis A vaccination. *Clinical Infectious Diseases*, 1996; 22: 596.
12. Barrett PN, Meyer H, Wachtel I, Eibl J, Dorner F. Inactivation of hepatitis A virus in plasma products by vapor heating. *Transfusion* 1997; 37: 215-220.
13. Battegay M, Gust ID, Feinstone M. Hepatitis A virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995: 1636-1656.
14. Becker B, Promse B, Kramer J, Exner M. Transission of pathogenic human viruses by foods: hepatitis A caused by baked goods in the Euskirchen district. *Gesundheitswesen* 1996; 58: 339-340.
15. Bell BP, Shapiro CN, Alter MJ, Moyer LA, Judson FN, Mottram K et al. The diverse patterns of hepatitis A epidemiology in the United States- Implications for vaccination strategies. *Journal of Infectious Diseases* 1998; 178: 1579-1584.
16. Berenguer M, Wright TL. Are HCV infected individuals candidates for hepatitis A vaccine?. *Lancet* 1998; 351: 924-925.

17. Bloch AB, Stramer SL, Smith D, Margolis HS, Fields HA, McKinley TW et al. Recovery of hepatitis A virus from a water supply responsible for a common source outbreak of hepatitis A. *American Journal of Public Health* 1990; 80: 428-430.
18. Bolumar F, Giner-Duran R, Hernández-Aguado I, Serra-Desfilis MA, Rebagliato M, Rodrigo JM. Epidemiology of hepatitis A in Valencia, Spain: public health implications. *Journal of Viral Hepatology* 1995; 2: 145-149.
19. Bounlu K, Insisiengmay S, Vanthanouvong K, Saykham, Widjaja S, Inuma K, et al. Acute Jaundice in Vientiane, Lao people's Democratic Republic. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 27: 717-721.
20. Bowen GS, McCarthy MA. Hepatitis A associated with a hardware store water fountain and a contaminated well in Lancaster county, Pennsylvania, 1980. *American Journal of Epidemiology* 1983, 117: 695-705.
21. Brewer MA, Edwards KM, Decker MD. Who should receive hepatitis A vaccine?. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14: 258-260.
22. Briem H, Safary A. Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. *Journal of Medical Virology* 1994; 44: 443-445.
23. Bruguera M, Vidal J, Rodés J. Factores de riesgo en la hepatitis A de los adultos. *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 15: 129-133.
24. Bruguera M, Bayas JM, Vilella A, Tural C, González A, Vidal J et al. Immunogenicity and reactogenicity of a combined hepatitis A and B vaccine in young adults. *Vaccine* 1996; 14: 1407-1411.

25. Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JA et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Gastroenterología y Hepatología* 1997; 20: 467-473.
26. Bruguera M, Buti M, Diago M, García Bengoechea M, Jara P, Pedreira JA et al. Indicaciones y prescripción de la vacuna de la hepatitis A en España. Informe de la Asociación Española para el Estudio del Hígado. *Medicina Clínica* 1998; 111: 341-346.
27. Bruguera M, Salleras L, Plans P, Vidal J, Navas E, Domínguez A et al. Cambios en la seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en Cataluña en el periodo 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Medicina Clínica* 1999; 112: 406-408.
28. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Archives of Internal Medicine* 1994; 154: 663-668.
29. Burkholder BT, Coronado VG, Brown J, Hutto JH, Shapiro CN, Robertson B, et al. Nosocomial Transmission of hepatitis A in a pediatric hospital traced to an anti hepatitis A virus negative patient with immunodeficiency. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14: 261-266.
30. Buti M, Campins M, Jardí R, Navas E, Cotrina M, Llobet E, et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A en estudiantes de medicina y enfermería. Papel de la vacunación. *Gastroenterología y Hepatología* 1996; 19: 199-202.

31. Cadhilac P, Roudot-Thoraval F. Seroprevalence of hepatitis A infection among sewage workers in the parisian area, France. *European Journal of Epidemiology* 1996; 12: 237-240.
32. Carreño García V, González Alonso R, Porres Cubero JC, Ortiz Masllorens F, Martín Calderín F, Hernández Guio C. Prevalencia de anti-HAV en la población española. *Revista Española de Enfermedades del Aparato Digestivo* 1983; 64: 187-190.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45 (Nº RR-15).
34. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis vaccination programs in communities with high rates of hepatitis A. *MMWR* 1997; 46: 600-603.
35. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48 (Nº RR-12).
36. Cereto F, Esteban Mur R. Epidemiología actual de las hepatitis virales. *Revisiones Gastroenterológicas* 1999; 1: 479-496.
37. Cervin JR, Schiffman RB, Spark RP, Micksin MK. A strategy for improving utilization of anti-hepatitis A virus (IgM) testing. *American Journal of Clinical Pathology* 1991; 96: 419.
38. Chen XQ, Bülbül M, De Gast GC, Van Loon AM, Nalin DR, Van Hattum J. Immunogenicity of two versus three injections of inactivated hepatitis A vaccine in adults. *J Hepatol* 1997; 26: 260-264.

39. Chernesky MA, Gretch D, Mushahwar IK, Swenson PD, Yarbough PO, Young S. 1998. Laboratory diagnosis of hepatitis viruses. *Cumitech 18 A. American Society for Microbiology, Washington D.C.*
40. Chitkara YK, Fontes MD. Guidelines for serological testing in the diagnosis of acute hepatitis A and B. *Dian Microbiol Infect Dis 1999; 33: 241-245.*
41. Christenson B, Broström CH, Böttiger M, Hermanson J, Weiland O, Ryd G et al. An epidemic outbreak of hepatitis A among homosexual men in Stockholm. *American Journal of Epidemiology 1982; 116: 599-607.*
42. Cilla G, Pérez-Trallero E, Marimon JM, Erdozain S, Gutierrez C. Prevalence of hepatitis A antibody among disadvantaged gypsy children in northern Spain. *Epidemiol Infect 1995; 115: 157-161.*
43. Clemens R, Safary A, Hepburn A, Roche C, Stanbury WJ, André FE. Clinical experience with an inactivated Hepatitis A vaccine. *Journal of Infectious Diseases 1995; 171 Suppl 1: 44-49.*
44. Committee on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. *Pediatrics 1996; 98: 1207-1215.*
45. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. Procedimiento para la investigación de brotes epidémicos. Madrid: Servicio de Publicaciones de la Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha, 1991.
46. Consejería de Sanidad de Guadalajara. Atención a viajeros internacionales durante 1997. *Boletín Epidemiológico Provincial de Guadalajara; vol 7, num 12: 45-48.*

47. Craig AS, Sockwell DC, Schaffner W, Moore WL, Skinner JT, Williams IT et al. Use of hepatitis A vaccine in a community-wide outbreak of hepatitis A. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 27: 531-535.
48. Crofts N, Cooper G, Stewart T, Kiely P, Coghlan P, Hearne P et al. Exposure to hepatitis A virus among blood donors, injecting drug users and prison entrants in Victoria. *Journal of Viral Hepatitis* 1997; 4: 333-338.
49. Dalton CB, Haddix A, Hoffman RE, Mast EE. The cost of a food-borne outbreak of hepatitis A in Denver, Colo. *Archives of Internal Medicine* 1996; 156: 1013-1016.
50. Debray D, Cullufi P, Devictor D, Fabre M, Bernard O. Liver failure in children with hepatitis A. *Hepatology* 1997; 26: 1018-1022.
51. DeFraités RF, Feighner BH, Binn LN, Kanjarpane DD, Delem AD, MacArthy PO, et al. Immunization of US soldiers with a two-dose primary series of inactivated Hepatitis A vaccine: early immune response, persistence of antibody, and response to a third dose at 1 year. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 61-69.
52. Demicheli V, Rivetti D, Jefferson TO. Economic aspects of a small epidemic of hepatitis A in a religious community in northern Italy. *Journal of Infection* 1996; 33: 87-90.
53. Desenclos JCA, Klontz KC, Wilder MH, Nainan OV, Margolis HS, Gunn RA. A multistate outbreak of hepatitis A caused by the consumption of raw oysters. *American Journal of Public Health* 1991; 81: 1268-1272.
54. De Serres G, Levesque B, Higgins R, Major M, Laliberte D, Boulianne N, et al. Need for vaccination of sewer workers against leptospirosis and hepatitis A. *Occup Environ Med* 1995; 52: 505-507.

55. De Serres G, Cromeans TL, Levesque B, Brassard N, Barthe C, Dionne M et al. Molecular confirmation of hepatitis A virus from well water: epidemiology and public health implications. *Journal of Infectious Diseases* 1999; 179: 37-43.
56. Devroey D, Van Casteren V, Vranckx R. Changing patterns in acute clinical viral hepatitis encountered by belgian general practitioners. *Eurosurveillance* 1997; 2: 53-56.
57. D'Hondt E, Purcell RH, Emerson SU, Wong DC, Shapiro M, Govindarajan S. Efficacy of an inactivated Hepatitis A vaccine in pre- and postexposure conditions in marmosets. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 40-43.
58. Dienstag JL, Routenberg JA, Purcell RH, Hooper RR, Harrison WO. Foodhandler associated outbreak of hepatitis type A. *Annals of Internal Medicine* 1975; 83: 647-650.
59. Doebbeling BN, Li N, Wenzel RP. An outbreak of hepatitis A among health care workers: risks factors for transmission. *American Journal of Public Health* 1993; 83: 1679-1684.
60. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras LL. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995, 13 Supl 1: 50-61.
61. Drusin LM, Sohmer M, Groshen SL, Spiritos MD, Senterfit LB, Christenson WN. Nosocomial hepatitis A infection in a paediatric intensive care unit. *Archives of Disease in Childhood* 1987; 62: 690-695.
62. Duff B, Duff P. Hepatitis A vaccine: ready for prime time. *Obstetrics and Gynecology* 1998; 91: 468-471.

63. Echevarría C, Echevarría JM, Anda P, Rodríguez M, Pérez Breña P, de Carlos S et al. Infecciones congénitas y perinatales por agentes víricos, *Toxoplasma gondii* y *Treponema pallidum*. Estudio de 2000 casos y análisis de 488 casos positivos. *Medicina Clínica* 1987; 88: 129-134.
64. Enríquez R, Frösner GG, Hochstein-Mintzel V, Riedemann S, Reinhardt G. Accumulation and persistence of hepatitis A virus in mussels. *Journal of Medical Virology* 1992; 37: 174-179.
65. Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tümay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatrica* 1998; 87: 1008-1009.
66. Fagan EA, Hadzic N, Saxena R, Mieli-Vergani G. Symptomatic neonatal hepatitis A disease from a virus variant acquired in utero. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1999; 18: 389-391.
67. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH. Hepatitis A. Detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness. *Science* 1973; 182: 1026-1028.
68. Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*, 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 650-671.
69. Fenn P, McGuire A, Gray A. An economic evaluation of vaccination against hepatitis A for frequent travellers. *Journal of Infection* 1998; 36: 17-22.
70. Fisch A, Cadilhac P, Vidor E, Prazuck T, Dublanchet A, Lafaix C. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine: a clinical trial with comparison of administration route. *Vaccine* 1996; 14: 1132-1136.

71. Flahaut A, Maison P, Farran N, Massari V. Six years surveillance of hepatitis A and B in general practice in France. *Eurosurveillance* 1997; 2: 56-57.
72. Flehmig B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, Zuckerman A. Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine. *Journal of Infection* 1997; 35: 37-40.
73. Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *British Medical Bulletin* 1990; 46: 303-318.
74. Forns X, Ampurdanés S. Clínica de las hepatitis virales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995, 13 Supl 1: 71-83.
75. Frösner GG, Papaevangelou G, Büttler R, Iwarson S, Lindholm A, Couroucé-Pauty A et al. Antibody against hepatitis A in seven european countries. *American Journal of Epidemiology* 1979; 110: 63-69.
76. Fuertes A, León P, Orduña A, Jiménez de Anta MT, Picazo JJ. Serología de las hepatitis víricas. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica* 1993. Ed: JJ Picazo (SEIMC). Nº 2.
77. Fujiyama S, Odoh K, Kuramoto I, Mizuno K, Tsurusaki R, Sato T. Current seroepidemiological status of hepatitis A with a comparison of antibody titers after infection and vaccination. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 641-645.
78. García-Fulgueiras A, Rodríguez T, Tormo MJ, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis A antibodies in southeastern Spain. *European Journal of Epidemiology* 1997; 13: 481-483.
79. George S, Stapleton JT. The status of viral hepatitis vaccines. *Clinical Microbiology Newsletter* 1999; 21: 113-118.

80. Gil A, González A, Dal-Ré R, Aguilar L, Rey Calero J. Seroprotección frente a hepatitis A, sarampión, rubéola y parotiditis en una población escolar urbana. *Med Clin* 1991; 96: 681-684.
81. Gil A, González A, Dal-Ré R, Aguilar R, Malo C, del Rey J. Evaluación de la inmunogenicidad y seguridad en adultos sanos de una vacuna antihepatitis A inactivada. *Medicina Clínica* 1994; 102: 769-771.
82. Gil A, González A, Dal-Ré R, Rey Calero J. Interference assesment of yellow fever vaccine with the immune response to a single-dose inactivated hepatitis A vaccine (1440 E.L.U.). A controlled study in adults. *Vaccine* 1996; 14: 1028-1030.
83. Gil A, González A, Dal-Ré R, Ortega P, Domínguez V. Prevalence of antibodies against Varicella Zoster, Herpes Simplex (types 1 and 2), Hepatitis B and Hepatitis A Viruses among spanish adolescents. *Journal of Infection* 1998; 36: 53-56.
84. Gil A, González A, Dal Ré R, Domínguez V, Ortega P, Barrio JL et al. Prevalence of hepatitis A in an institution for mentally retarded in an intermediate endemicity area: influence of age length of institutionalization. *Journal of Infection* 1999; 38: 120-123.
85. Glikson M, Galun E, Oren R, Tur-Kaspa R, Shouval D. Relapsing hepatitis A. Review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992; 71: 14-23.
86. Goilav C, Zuckerman J, Lafrenz M, Vidor E, Lauwers S, Ratheau C et al. Immunogenicity and safety of a new inactivated hepatitis A vaccine in a comparative study. *Journal of Medical Virology* 1995; 46: 287-292.
87. Goilav C, Zuckerman J, Lafrenz M, Vidor E, Briantais P, Lauwers S et al. Persistence of antibodies after inactivated hepatitis A vaccines in a comparative study. *Journal of Infection* 1997; 34: 158.

88. González A, Bruguera M, Calbo Torrecillas F, Monge V, Dal-Ré R, Costa J et al. Encuesta seroepidemiológica de prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población adulta joven española. *Medicina Clínica* 1994; 103: 445-448.
89. Hadler SC, McFarland L. Hepatitis in day care centers: epidemiology and prevention. *Reviews of Infectious Diseases* 1986; 8: 548-557.
90. Halliday ML, Kang LY, Zhou TK, Hu MD, Pan QC, Fu TY et al. An epidemic of hepatitis A attributable to the ingestion of raw clams in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 164: 852-859.
91. Henning KJ, Bell E, Braun J. A community-wide outbreak of hepatitis A: risk factors for infection among homosexual and bisexual men. *American Journal of Medicine* 1995; 99: 132-136.
92. Hess G, Clemens R, Bienzle U, Schönfeld C, Schunck B, Bock HL. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *Journal of Medical Virology* 1995; 46: 40-42.
93. Hirschman SZ. Current therapeutic approaches to viral hepatitis. *Clinical Infectious Diseases*, 1995; 20: 741-746.
94. Hollinger FB, Eickhoff T, Gershon A, Jong EC, Koff RS. Who should receive hepatitis A vaccine?. A strategy for controlling hepatitis A in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 (Suppl 1): 73-77.
95. Horng YC, Chang MH, Lee CY, Safary A, Andre FE, Chen DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in healthy children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1993; 12: 359-362.

96. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH. Acute viral hepatitis. En: Mandell GL, Bemmett JE, Dolin R, editores. Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th Ed. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995: 1136-1153.
97. Hutin YJF, Pool V, Cramer EH, Nainan OV, Weth J, Williams IT et al. A multistate, foodborne outbreak of hepatitis A. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 595- 602.
98. Inoue K, Yoshiba M, Yotsuyanagi H, Otsuka T, Sekiyama K, Fujita R. Chronic hepatitis A with persistent viral replication. *Journal of Medical Virology* 1996; 50: 322-324.
99. Iwarson S. New target groups for vaccination against hepatitis A: homosexual men, injection drug users and patients with chronic hepatitis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1998; 30: 316-318.
100. Jaykus LA, De Leon R, Sobsey MD. A virion concentration method for detection of human enteric viruses in oysters by PCR and oligoprobe hybridation. *Applied and Environmental Microbiology* 1996; 62: 2074-2080.
101. Jia XY, Summers DF, Ehrenfeld E. Host antibody response to viral structural and nonstructural proteins after hepatitis A virus infection. *Journal of Infectious Diseases* 1992; 165: 273-280.
102. Johnson Z, Thornton L, Tobin A, Lawlor E, Power J, Hillary I, Temperley I. An outbreak of hepatitis A among irish haemophiliacs. *International Journal of Epidemiology* 1995; 24: 821-828.
103. Juanes JR, Arrazola MP, Aragón AJ, Dávila Álvarez FM. Profilaxis de las hepatitis virales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995, 13 Supl 1: 62-70.

104. Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. *Mayo Clinical Procedures* 1996; 71: 1089-1095.
105. Kao HW, Ashcavai M, Redeker AG. The persistence of hepatitis A IgM antibody after acute clinical hepatitis A. *Hepatology* 1984; 4: 933- 936.
106. Katz SL. Vaccination against Hepatitis A. *New England Journal of Medicine* 1999; 341: 293.
107. Kedda MA, Kew MC, Cohn RJ, Field SP, Schwyzer R, Song E et al. An outbreak of hepatitis A among South African patients with hemophilia: evidence implicating contaminated factor VIII concentrate as the source. *Hepatology* 1995; 22: 1363-1367.
108. Koff RS. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis A virus infection. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: 15-17.
109. Koff RS. Seroepidemiology of Hepatitis A in the United States. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 19-23.
110. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 341: 1643-1649.
111. Koff RS. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 644- 645.
112. Köster D, Hofmann F, Berthold H. Hepatitis A immunity in food-handling occupations. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1990; 9: 304-305.
113. Krause DS. Hepatitis A vaccine and travel departure. *Clinical of Infectious Diseases* 1998, 26: 1018.

114. Kurup A, San LM, Yew WS. Acute hepatitis A in a traveler who had received preexposure inactivated hepatitis A virus vaccine. *Clinical of Infectious Diseases* 1999; 28: 1324-1325.
115. Langer BC, Lovestad A, Frosner CG. High immunogenicity and good tolerability of a new hepatitis A vaccine candidate. *Vaccine* 1996; 14: 1089-1091.
116. Lasheras Lozano ML, Gil Miguel A, Santos Santos M, Rey Calero J. Seroepidemiología del virus de la hepatitis A en niños y adolescentes. *Atención Primaria* 1994; 13: 36-38.
117. Laufer DS, Hurni W, Watson B, Miller W, Ryan J, Nalin D, et al. Saliva and serum as diagnostic media for antibody to hepatitis A virus in adults and in individual who have received an inactivated hepatitis A vaccine. *Clinical of Infectious Diseases*, 1995; 20: 868-871.
118. Lawlor E, Graham S, Davidson F, Yap PL, Cunningham C, Daly H, et al. Hepatitis A transmission by factor IX concentrates. *Vox Sanguinis* 1996; 71: 126-128.
119. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *American Journal of Epidemiology* 1985; 122: 226-233.
120. Lee SD, Lo KJ, Chan CY, Yu MY, Wang YJ, Safary A. Immunogenicity of inactivated hepatitis A vaccine in children. *Gastroenterology* 1993; 104: 1129-1132.
121. Lee SD, Chan CY, Yu MI, Wang YJ, Lo KJ, Safary A. Single dose-inactivated hepatitis A vaccination schedule for susceptible youngsters. *American Journal of Gastroenterology* 1996; 91: 1360-1362.

122. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 88: 690-691.
123. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in old disease. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1059-1067.
124. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *New England Journal of Medicine* 1997; 336: 196-203.
125. Lerman Y, Chodik G, Aloni H, Ribak J, Ashkenazi S. Occupations at increased risk of hepatitis A: a 2 year nationwide historical prospective study. *American Journal of Epidemiology* 1999; 150: 312-320.
126. Lesnicar G. A prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepato-gastroenterol.* 1988; 35: 69-72.
127. Lionis C, Koulentaki M, Biziagos E, Kouroumalis E. Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *Journal of Viral Hepatitis* 1997; 4: 55-61.
128. Lopalco PL, Malfait P, Salmaso S, Germinario C, Quarto M, Barbuti S. A persisting outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996: epidemiological follow up. *Eurosurveillance* 1997; 2: 31-32.
129. López Sabater EI, Deng MY, Cliver DO. Magnetic immunoseparation PCR assay (MIPA) for detection of hepatitis A virus (HAV) in american oyster (*Crassostrea virginica*). *Lett Appl Microbiol* 1997; 24: 101-104.
130. Loutan L, Bovier P, Althaus B, Glück R. Inactivated virosome hepatitis A vaccine. *Lancet* 1994; 343: 322-324.

131. Magriples U. Hepatitis in pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1998; 22: 112-117.
132. Maguire H. Hepatitis A virus infection. Risk to sewage workers unproved. *British Medical Journal* 1993; 307: 561.
133. Mahoney FJ, Farley TA, Kelso KY, Wilson SA, Horan JM, McFarland LM. An outbreak of hepatitis A associated with swimming in a public pool. *Journal of Infectious Diseases* 1992; 165: 613-618.
134. Malfait P, Lopalco PL, Salmaso S, Germinario C, Quarto M, Barbuti S. An outbreak of hepatitis A in Puglia, Italy, 1996. *Eurosurveillance* 1996; 1: 33-35.
135. Manucci PM, Gdovin S, Gringeri A, Colombo M, Mele A, Schinaia N et al. Transmission of hepatitis A to patients with hemophilia by factor VIII concentrates treated with organic solvent and detergent to inactivate viruses. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 1-7.
136. Mao JS, Dong DX, Zhang HY, Chen NL, Zhang XY, Huang HY et al. Primary study of attenuated live hepatitis A vaccine (H2 strain) in humans. *Journal of Infectious Diseases* 1989; 159: 621- 624.
137. Maroto MC, Bernal MC. Hepatitis por virus A. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995, 13 Supl 1: 16-21.
138. McCaustland K, Bond WW, Bradley DW, Ebert JW, Maynard JE. Survival of hepatitis A virus in feces after drying and storage for 1 month. *Journal of Clinical Microbiology* 1982; 16: 957-958.
139. McDuffie RS, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1999; 180: 1031-1032.

140. McMahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Tantilla H, Bulkow L. A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 1996; 150: 733-739.
141. Mele A, Saggiocca L, Palumbo F, Stazi MA, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Travel associated hepatitis A: effect of place of residence and country visited. *Journal of Public Health Medicine* 1991; 13: 256-259.
142. Mele A, Stroffolini T, Palumbo F, Gallo G, Ragni P, Balocchini E et al. Incidence of and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *Journal of Hepatology* 1997; 26: 743-747.
143. Melnick JL. History and epidemiology of Hepatitis A virus. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 2-8.
144. Merrit A, Symons D, Griffiths M. The epidemiology of acute hepatitis A in North Queensland, 1996-1996. *Communicable Diseases Intelligence* 23: 120-124.
145. Midthun K, Ellerbeck E, Gershman K, Calandra G, Krah D, McCaughtry M et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated hepatitis A virus vaccine in seronegative volunteers. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 163: 735-739.
146. Miller MA, Hinman AR. Cost-benefit and cost-effectiveness analysis of vaccine policy. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines 3ª edition*. Philadelphia: Saunders, 1999: 1075-1088.
147. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacuna contra la hepatitis A y vacuna combinada contra la hepatitis A y B. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1996; 4: 381-382.

148. Ministerio de Sanidad y Consumo. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y Sistema de Información Microbiológica (SIM). España. Año 1997. Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6: 1-12.
149. Moitinho Puigserver E, Bruguera Cortada M. Protocolo diagnóstico de las elevaciones agudas de las transaminasas. En: Protocolos Clínicos. Medicina. Enfermedades del aparato Digestivo. Idepsa, Madrid 1997: 108-111.
150. Nalin D, Brown L, Kuter B, Patterson C, McGuire B, Werzberguer A et al. Inactivated hepatitis A vaccine in childhood: implications for disease control. *Vaccine* 1993; 11 Suppl 1: 15-17.
151. Navas E, Bayas JM, Bruguera M, Vidal J, Galí N, Taberner JL et al. Eficiencia de la detección prevacunal de anti-VHA en los programas de vacunación antihepatitis A. *Medicina Clínica* 1995; 105: 168-171.
152. Niu MT, Salive M, Krueger C, Ellenberg S. Two year review of hepatitis A vaccine safety: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). *Clinical Infectious Diseases* 1998, 26: 1475-1476.
153. Normann A, Pfisterer-Hunt M, Schade S, Graff J, Chaves RL, Crovari P, et al. Molecular epidemiology of an outbreak of hepatitis A in Italy. *Journal of Medical Virology* 1995; 47: 467-471.
154. Ochnio JJ, Scheifele DW, Ho M. Hepatitis A virus infections in urban children- Are preventive opportunities being missed?. *Journal of Infectious Diseases* 1997; 176: 1610-1613.

155. Ortea B, Viejo G, Suárez T, Suárez A. Marcadores de infección por los virus A y B de la hepatitis en trabajadores de una empresa de limpieza pública municipal. *Medicina Clínica* 1998; 110: 677.
156. Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1998; 16: 93-100.
157. Pañella H, Bayas JM, Maldonado R, Caylà JA, Vilella A, Sala C et al. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería. *Gastroenterología y Hepatología* 1998; 21: 319-323.
158. Pardo Serrano F, Moreno Muñoz R, García del Busto Remón A, Galiano Arlandis J. Hepatitis viral A: más casos en adultos jóvenes. *Medicina Clínica* 1995; 105: 636-637.
159. Parkman PD, Hardegree HC. Regulation and testing of vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines*, 3ª ed. Philadelphia: Saunders, 1999: 1131-1143.
160. Peñuelas Ruiz JA, Manrique Blázquez RR, Diestro Contreras A, Pastor Ortega MC, Leal Fernández A. Evaluación del sistema de vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria (EDO). *Atención Primaria* 1998; 22: 85-91.
161. Pérez Trallero E, Cilla G, Urbieta M, García Bengoechea M. Prevalence of hepatitis A, virus infection in Spain. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1988; 20: 113-114.
162. Pérez Trallero E, Cilla G, Urbieta M, Dorronsoro M, Otero F, Marimon JM. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in northern Spain. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1994; 26: 133-136.

163. Picazo de la Garza JJ, Romero Vivas J. Hepatitis y SIDA. SKF ed. 1991.
164. Picazo JJ. Guía práctica de vacunaciones. Madrid: Centro de Estudios Ciencias de la Salud, 1998.
165. Poonawagul U, Warinrawat S, Snitbhan R, Kitisriwarapoj S, Chaiyakunt V, Foy HM. Outbreak of hepatitis A in a college traced to contaminated water reservoir in cafeteria. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; 26: 705-708.
166. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Glück R, Cryz SJ. Safety, immunogenicity, and kinetics of the immune response to a single dose of virosome-formulated hepatitis A vaccine in Thais. *Vaccine* 1995; 13: 891-893.
167. Purcell RH, D'Hondt E, Bradbury R, Emerson SU, Govindarajan S, Binn L. Inactivated hepatitis A vaccine: active and passive immunoprophylaxis in chimpanzees. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: 148- 151.
168. Rajan E, al Bloushi S, O'Farrell B, Shattock A, Courtney MG, Safary A, Fielding JF et al. Two year old hepatitis A vaccine is as good as new. *Vaccine* 1996; 14: 1439-1441.
169. Rakela J, Redeker AG, Edwards VM, Decker R, Overby L, Mosley JW. Hepatitis A virus infection in fulminant hepatitis and chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1978; 74: 879-882.
170. Reid KC, Grizzard TA, Poland GA. Adult immunizations: recommendations for practice. *Mayo Clinical Procedures* 1999; 74: 377-384.
171. Reuman PD, Kubilis P, Hurni W, Brown L, Nalin D. The effect of age and weight on the response to formalin inactivated, alum-adjuvanted hepatitis A vaccine in healthy adults. *Vaccine* 1997; 15: 1157-1161.

172. Rivera F, Ruiz J, García de Pesquera F. Evolución de la prevalencia del anticuerpo antihepatitis A en Sevilla. *Atención Primaria* 1998; 21: 97-100.
173. Robertson BH, Khanna B, Nainan OV, Margolis HS. Epidemic patterns of wild-type hepatitis A virus determined by genetic variation. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 163: 286-292.
174. Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, Totsuka A, Nainan OV, Siegl G et al. Genetic relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. *Journal of General Virology* 1992; 73: 1365-1377.
175. Rodríguez M, Martínez A, Sala P, Pérez R, Linares A, Sánchez Lombraña JL et al. Etiología y epidemiología de 547 episodios de hepatitis viral aguda diagnosticados en adultos en un hospital general (1983-1994). *Gastroenterología y Hepatología* 1996; 19: 285-291.
176. Rodríguez Briceño D, Andreu Serra H. Valoración analítica de la función hepática. En: *Protocolos Clínicos. Medicina. Enfermedades del Aparato Digestivo*. Idepsa, Madrid, 1997: 118-125.
177. Rosenblum LS, Villarino ME, Nainan OV, Melish ME, Hadler SC, Pinsky PP et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. *Journal of Infectious Diseases* 1991; 164: 476-482.
178. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-1139.

179. Salamina G, D'Argenio P. Shellfish consumption and awareness of risk of acquiring hepatitis A among neapolitan families – Italy, 1997. *Eurosurveillance* 1998; 3: 97-98.
180. Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Jiménez de Anta MT et al. Cambio del patrón epidemiológico de la hepatitis A en España. *Medicina Clínica* 1992; 99: 87-89.
181. Salleras L, Bruguera M, Buti M, Domínguez A, Vidal J, Navas E, et al. Hepatitis A vaccination policy in Catalonia (Spain). *Vacunas* 2000; 1: 36-45.
182. Sánchez Tapias JM. Virus de las hepatitis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995; 13 Supl 1: 3-15.
183. Sandman L, Davidson M, Krugman S. Inactivated Hepatitis A vaccine: safety and immunogenicity study in health professionals. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 50-52.
184. Sata M, Nakano h, Tanaka E, Kumashiro R, Suzuki H, Tanikawa K. Analysis of serum hepatitis A virus antibody response in different courses of hepatitis A virus infection. *Journal of Gastroenterology* 1996; 31: 812-817.
185. Schaffner JA, Schaffner F. Valoración del estado del hígado. En: JB Henry ed. *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*, 9ª ed. Masson, Barcelona, 1993: 237-258.
186. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillanGM, Alter MJ, MargolisHS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risk groups in the USA. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: 59-62.

187. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *Journal of Hepatology* 1993; 18 Suppl 2:11-14.
188. Shapiro CN. Transmission of hepatitis viruses. *Annals of Internal Medicine* 1994; 120: 82-83.
189. Shaw DD, Whiteman DC, Merritt AD, El-Saadi DM, Stafford RJ, Heel K et al. Hepatitis A outbreaks among illicit drug users and their contacts in Queensland, 1997. *Medical Journal of Australia* 1999; 170: 584-587.
190. Shaw FE, Sudman JH, Smith SM, Williams DL, Kapell LA, Hadler SC et al. A community wide epidemic of hepatitis A in Ohio. *American Journal of Epidemiology* 1986; 123: 1057-1065.
191. Sjogren MH, Tanno H, Fay O, Sileoni S, Cohen BD, Burke D et al. Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Annals of Internal Medicine* 1987; 106: 221-226.
192. Song E, Kew MC. The seroepidemiology of hepatitis A virus in South African Chinese people. *Journal of Viral Hepatology* 1994; 1: 149-153.
193. Staes C, Schlenker T, Risk I, Bogdanow L, Cannon K, Winn R et al. Sources of infection among persons with acute hepatitis A and no identified risks factors. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 411.
194. Stapleton JT. Host immune response to Hepatitis A virus. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 9-14.
195. Steffen R. Risk of hepatitis A in travellers. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: 69-72.

196. Steffen R. Hepatitis A in travelers: the european experience. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 24-28.
197. Stokes J, Neefe J. The prevention and attenuation of infectious hepatitis with gamma globulin. *JAMA* 1945; 127: 144-145.
198. Strader DB, Seef LB. New hepatitis A vaccines and Their role in prevention. *Drugs* 1996; 51: 359-366.
199. Struchiner CJ, de Almeida LM, Soares de Azevedo R, Massad E. Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 776-781.
200. Suárez A, Navascués CA, García R, Peredo B, Miguel D, Menéndez MT et al. Prevalencia de marcadores frente a los virus A y B de la hepatitis en población de Gijón entre 6 y 25 años de edad. *Medicina Clínica* 1996; 106: 491-494.
201. Suárez A, Viejo G, Navascués CA, García R, Díaz G, Saro C et al. Prevalencia de marcadores frente a los virus A, B y C de la hepatitis en la población de Gijón entre 26 y 65 años de edad. *Gastroenterología y Hepatología* 1997; 20: 347-352.
202. Termorshuizen F, van de Laar MJW. Upsurge of hepatitis A in the Netherlands early 1998. *Eurosurveillance* 1998; 3: 110-112.
203. Tong MJ, El-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of Hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 15-18.
204. Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10 Suppl 1: 88-92.

205. Valencia Ortega MA, González Lahoz JM. ¿Qué vacunas deben recibir los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana?. *Anales de Medicina Interna* 1998; 15: 439-442.
206. Van Damme P, Matheï C, Thoelen S, Meheus A, Safary A, André FE. Single dose inactivated hepatitis A vaccine: rationale and clinical assesment of the safety and immunogenicity. *Journal of Medical Virology* 1994; 44: 435-441.
207. Van Doorslaer E, Tormans G, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of vaccination against hepatitis A in travellers. *Journal of Medival Virology* 1994; 44: 463-469.
208. Vargas V, Hernández Sánchez JM, Viladoms J, Esteban R, Pedreira JD, Guardia J et al. Distribución del anticuerpo frente al antígeno de la hepatitis A (anti-VHA) en la población general. *Medicina Clínica* 1979; 73: 274-276.
209. Vargas V, Buti M, Hernández sánchez JM, jardí R, Portell A, Esteban R, et al. Prevalencia de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en la población general. Estudio comparativo 1977-1985. *Medicina Clínica* 1987; 88: 144-146.
210. Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, 1998; 338: 286-290.
211. Vernon AA, Schable C, Francis D. A large outbreak of hepatitis A in a day care center. *American Journal of Epidemiology* 1982; 115: 325-331.
212. Victor J, Knudsen JD, Nielsen LP, Fomsgaard A, Thybo S, Bygbjerg I et al. Hepatitis A vaccine. A new convenient single-dose schedule with booster when long-term immunization is warranted. *Vaccine* 1994; 12: 1327-1329.

213. Villano SA, Nelson KE, Vlahov D, Purcell RH, Saah AJ, Thomas DL. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 25: 726-728.
214. Villarejos VM, Serra J, Anderson-Visoná K, Mosley JW. Hepatitis A virus in households. *American Journal of Epidemiology* 1982; 115: 577-586.
215. Wallace MR, Hill HE, Tasker SA, Miller LK. Hepatitis A in human immunodeficiency virus infected patients. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 27: 651-652.
216. Wang CH, Tschen SH, Heinrich U, Weber M, Flehmig B. Immune response to hepatitis A virus capsid proteins after infection. *Journal of Clinical Microbiology* 1996; 34: 707-713.
217. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *Journal of Infectious Diseases* 1993; 167: 567-571.
218. Watson JC, Peter G. General immunization practices. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editores. *Vaccines 3^a edition*. Philadelphia: Saunders, 1999: 28-39.
219. Weltman AC, Bennett NM, Ackman DA, Misage JH, Campana JJ, Fine LS et al. An outbreak of hepatitis A associated with a bakery, New York, 1994: The 1968 'West Branch, Michigan' outbreak repeated. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 333-341.
220. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *New England Journal of Medicine* 1992; 327: 453-457.

221. Westblom TU, Gudipati S, DeRousse C, Midkiff BR, Belshe RB. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine: effect of dose and vaccination schedule. *Journal of Infectious Diseases* 1994; 169: 996-1001.
222. Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule). *Acta Tropica*;1998: 121-125.
223. Wilairatana P. Acute viral hepatitis A patient with early negative HAV-IgM antibody. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1996; 27: 202-203.
224. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 111-114.
225. Wolfe MS. Hepatitis A and the american traveler. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 171 Suppl 1: 29-32.
226. Wolfe MS. Protection of travelers. *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 25: 177-186.
227. World Health Organization. Public health control of hepatitis A: memorandum from WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1995; 73: 15-20.
228. Xiang J, Stapleton JC. Hepatitis A virus. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of Clinical Microbiology* 7 th. Ed. A.S.M. Washington, 1999: 1014- 1024.
229. Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H, et al. Prolonged fecal excretion of Hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996; 24: 10-13.

230. Zaaijer HL, Leentvaar-Kuijpers A, Rotman H, Lelie PN. Hepatitis A antibody titres after infection and immunization: implications for passive and active immunization. *Journal of Medical Virology* 1993; 40: 22-27.
231. Zachoval R, Kroener M, Brommer M, Deinhardt F. Serology and interferon production during the early phase of acute Hepatitis A. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 161: 353-354.
232. Zuckerman JN, Powell L, Lequin RM, Zuckerman AJ. Determination of hepatitis A antibody response to vaccination by an enzyme immunoassay. *J Virol Methods* 1996; 56: 27-31.

