

# Incidencia y factores de riesgo de hepatitis A en la provincia de Guadalajara

A. González Praetorius, C. Rodríguez-Avial<sup>a</sup>, C. Fernández<sup>b</sup>, M.T. Pérez Pomata, C. Gimeno y J. Bisquert

Sección de Microbiología. Hospital General de Guadalajara. <sup>a</sup>Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. <sup>b</sup>Unidad de Investigación. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

## RESUMEN

**FUNDAMENTO:** El descenso de la prevalencia de hepatitis A en España puede modificar las características de esta infección por el aumento de la población adulta susceptible. El objetivo de este estudio es conocer la incidencia de esta enfermedad, así como las características epidemiológicas y las complicaciones de los pacientes diagnosticados en la provincia de Guadalajara entre 1991 y 1999.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** El criterio de inclusión fue la presencia de IgM específica junto con el aumento de la cifra de alanina aminotransferasa y/o clínica compatible con hepatitis aguda.

**RESULTADOS:** La incidencia media del estudio fue de 7,13 casos/10<sup>5</sup> habitantes, existiendo grandes diferencias entre los años debido a la presencia de un brote. La mayoría de los casos ocurrieron en niños y en adultos jóvenes. El factor de riesgo encontrado globalmente con mayor frecuencia fue el contacto con una persona infectada, pero la distribución de factores de riesgo fue diferente en niños y en adultos.

**CONCLUSIONES:** El descenso de la prevalencia de hepatitis A en nuestro país conlleva un aumento de población adulta susceptible. Por este motivo, la hepatitis A puede pasar de ser una enfermedad típicamente infantil a ser una enfermedad que afecte también a adultos jóvenes, en los que puede tener características diferentes. Este hecho debe tenerse en cuenta a la hora de diseñar una estrategia de vacunación.

PLICATIONS OF PATIENTS DIAGNOSED IN THE PROVINCE OF GUADALAJARA BETWEEN 1991 AND 1999.

**PATIENTS AND METHODS:** The inclusion criterion was the presence of specific IgM together with an increase in alanine aminotransferase concentrations and/or symptoms compatible with acute hepatitis.

**RESULTS:** The mean incidence was 7.13 cases/10<sup>5</sup> inhabitants. Considerable differences were found between years due to the presence of an outbreak. Most cases occurred in children and young adults. The most frequent risk factor found overall was contact with an infected individual but the distribution of risk factors differed between children and adults.

**CONCLUSIONS:** The decrease in the prevalence of hepatitis A in Spain entails an increase in the susceptible adult population. Consequently, hepatitis A may cease to be a typically pediatric disease and may become one that also affects young adults in whom it may have different characteristics. This consideration should be borne in mind when designing a vaccination strategy.

## INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR HEPATITIS A IN THE PROVINCE OF GUADALAJARA (SPAIN)

**BACKGROUND:** The decrease in the prevalence of hepatitis A in Spain may modify the characteristics of this infection because of the rise in the susceptible adult population. The aim of this study was to determine the incidence of this disease, as well as the epidemiological characteristics and the com-

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis A es una infección que se transmite preferentemente por vía fecal-oral<sup>1</sup>. Su prevalencia se relaciona directamente con la situación higiénico-sanitaria del área estudiada. La incidencia declarada depende, además, de la edad de los pacientes en que se produce la infección, ya que en los niños ésta es mayoritariamente asintomática<sup>2</sup>. Por este motivo puede producirse un efecto paradójico en el que la mejora de las condiciones sanitarias conlleve un aparente aumento de la incidencia debido al desplazamiento de la infección a la edad adulta, donde habitualmente es sintomática y tiene mayor morbimortalidad<sup>3,4</sup>. En España se está produciendo un descenso en la prevalencia, siendo considerada recientemente como zona de baja endemia<sup>5</sup>.

Correspondencia: Dr. A. González Praetorius.  
Sección de Microbiología. Hospital General. Guadalajara.  
C/ Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.

Recibido el 19-6-2001; aceptado para su publicación el 20-9-2001.

La existencia de vacunas eficaces ha planteado la necesidad de establecer una estrategia vacunal. En nuestro país, la estrategia seguida de forma mayoritaria es la vacunación de los grupos de riesgo<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo es conocer la incidencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara y su evolución a lo largo del tiempo, así como las características epidemiológicas y las complicaciones de los pacientes diagnosticados entre 1991 y 1999, con vistas a estudiar una adecuada estrategia vacunal.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Se incluyeron en el estudio todos los casos de hepatitis A diagnosticados entre enero de 1991 y diciembre de 1999 en la Sección de Microbiología del Hospital General de Guadalajara, dado que éste es el único centro en la provincia que realiza determinaciones serológicas de hepatitis. El criterio seguido para el diagnóstico de hepatitis A fue la detección de IgM específica frente al virus de la hepatitis A mediante enzimoanálisis de micropartículas (MEIA) (IMX o AXSYM-Abbott) además de un aumento en la cifra de alanino aminotransferasa (ALT) y/o clínica compatible con hepatitis aguda.

Se diseñó una hoja de trabajo que fue enviada a todos los centros de atención primaria en los que se diagnosticaron casos de hepatitis A para indicar las características epidemiológicas y los factores de riesgo de todos ellos. Los datos de los pacientes ingresados en el Hospital General de Guadalajara se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas. En función de la edad se clasificó a los pacientes como niños (hasta 14 años inclusive) o adultos (a partir de 15 años). Se consideró que el paciente procedía de un área urbana o rural si residía en una población mayor o menor de 10.000 habitantes, respectivamente. Los datos demográficos se obtuvieron a partir del padrón municipal de habitantes de la delegación provincial del Instituto Nacional de Estadística.

**Análisis estadístico**

La edad de los pacientes se resume como su media, desviación estándar (DE) y su rango. Se estudió la asociación entre la edad y el factor de riesgo de adquirir la infección. Se calculó el riesgo relativo de la enfermedad en función de la edad, el sexo y el área urbana o rural, con su intervalo de confianza del 95%. Se utilizó el test de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fuera menor de 5. El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para windows versión 9.0.

**RESULTADOS**

Durante el período de estudio se diagnosticaron 101 casos, lo que corresponde a una incidencia media de 7,13 casos/10<sup>5</sup> habitantes. En la figura 1 se representa la incidencia anual y la incidencia media de hepatitis A en la provincia de Guadalajara, destacando las grandes diferencias encontradas entre algunos años. Así, el año con menor incidencia fue 1999, con 0,63 casos/10<sup>5</sup> habitantes, y el año con mayor incidencia fue 1992, con 26,07 casos/10<sup>5</sup> habitantes, lo que fue debido a un brote ocurrido en Molina de Aragón, que afectó a 46 personas, 28 en 1992 y 18 en 1993, en su mayoría escolares.

En cuanto a la distribución por sexos, 61 casos correspondieron a varones y 40 a mujeres (p = 0,05), con un riesgo relativo de 1,49 (1-2,22). Finalmente, en función del área de residencia, 62 pacientes pertenecían a área rural y 39 a área urbana (p = 0,004), siendo el riesgo relativo de 1,78 (1,19-2,66).

La edad media fue de 17,8 años (DE = 12,46), con un rango de 2-78 años. La distribución de casos por edades

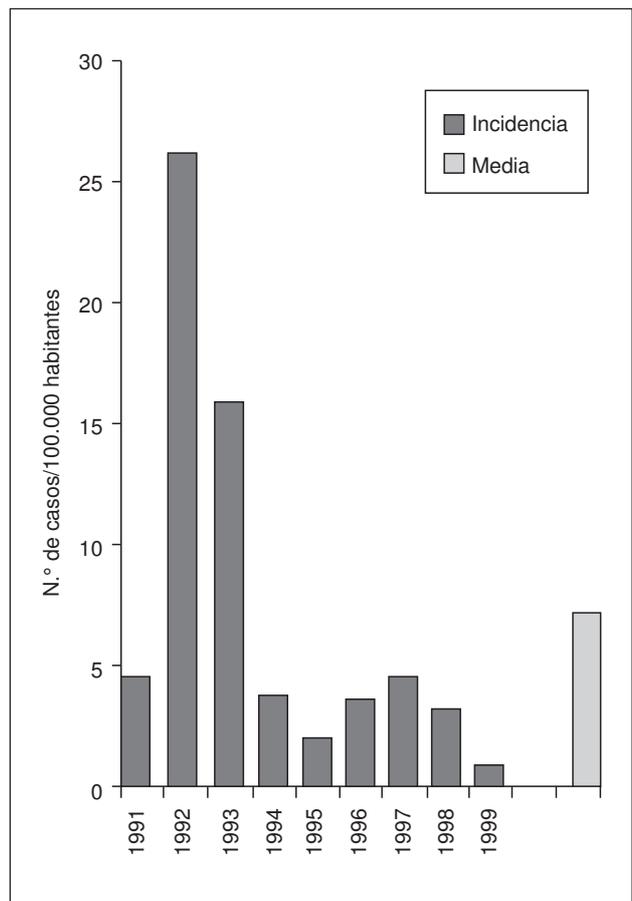


Fig. 1. Incidencia anual de hepatitis A en la provincia de Guadalajara.

**TABLA I. Incidencia y riesgo relativo de hepatitis A según la edad**

Edad (años)	Casos	Total casos	Incidencia	RR	IC del 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	

N = 98 (se excluyen 3 casos en los que se desconoce la edad).

no fue homogénea. En la tabla I y en la figura 2 se observa que el riesgo relativo de adquirir la enfermedad era menor a medida que aumentaba la edad de la población (p < 0,001). La mayoría de los casos fueron diagnosticados en niños y en adultos jóvenes (0-29 años) y solamente fue diagnosticado un niño menor de 4 años y 2 adultos mayores de 40.

En la figura 3 se representan los factores de riesgo de infección por el virus de la hepatitis A (VHA). Destaca que, globalmente, el factor de riesgo reconocido con mayor frecuencia fue el contacto con una persona infectada (59,4%). En este apartado se incluyeron los escolares del brote de Molina de Aragón debido a que no se encontró ningún origen común del brote. El segundo factor de riesgo en frecuencia fueron los viajes a países de alta ende-

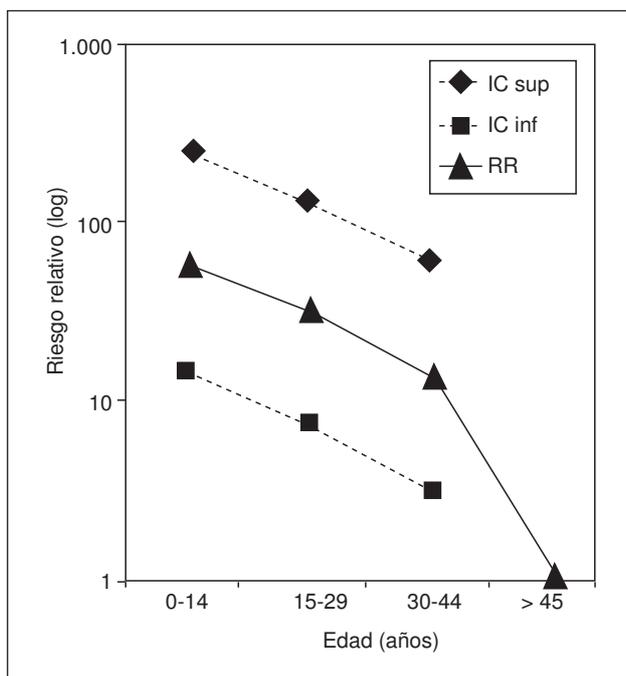


Fig. 2. Riesgo relativo de adquisición de hepatitis A según la edad.

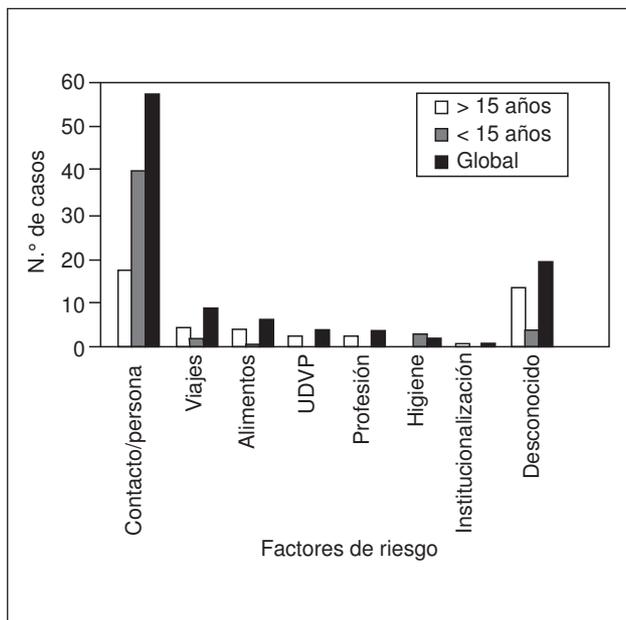


Fig. 3. Frecuencia de los factores de riesgo en función de la edad.

mia (7,9%). Dentro de este grupo, 3 niños de origen marroquí que residen habitualmente en España fueron diagnosticados tras regresar de un viaje a su país de origen. Otros factores de riesgo menos frecuentes fueron el consumo de alimentos o bebidas contaminadas (5%), el uso de drogas por vía parenteral (UDVP) (2,9%), la actividad profesional (2%), el hacinamiento (1,9%) y la institucionalización (0,9%). En el 18,8% de los casos no se encontró ningún factor de riesgo. Por otra parte, se obser-

vó que los factores de riesgo eran diferentes en adultos y niños ( $p < 0,001$ ). En los niños, el contacto personal representó casi el 80%, mientras que en los adultos los factores de riesgo fueron variados y la ausencia de factor de riesgo supuso casi el 30%.

Un 29,3% de los pacientes con hepatitis A precisó ingreso hospitalario. Finalmente, en cuanto a las complicaciones, todas se observaron en adultos: en 2 casos la duración de los síntomas fue prolongada (superior a 6 meses) y una gestante sufrió un aborto coincidiendo con el cuadro de hepatitis aguda, sin que se encontrara ninguna otra causa que lo justificara. No se produjo ninguna muerte.

### DISCUSIÓN

La incidencia de la infección por el VHA en un área geográfica representa solamente un porcentaje de los casos ocurridos. Esto es debido, en parte, a la existencia de casos asintomáticos, frecuentes en la infancia<sup>7</sup>, y también a la falta de notificación a los registros de enfermedades de declaración obligatoria. La incidencia calculada en nuestro estudio está basada en los datos del laboratorio de microbiología, lo que supuso aproximadamente el doble que los casos declarados al registro de enfermedades de declaración obligatoria entre 1997 y 1999 (antes se declaraban de manera conjunta todas las hepatitis virales). En España se ha observado un descenso de la incidencia en los últimos años<sup>8,9</sup>. En la actualidad, coincidiendo con nuestros datos, la incidencia es similar a países de Norteamérica o Europa central<sup>3,10</sup>. La falta de notificación puede afectar a estos resultados<sup>11</sup>, pero este problema también existe en otros países europeos<sup>12-14</sup>. Por otra parte, es habitual la aparición de brotes de manera periódica<sup>15,16</sup>, por lo que es aconsejable realizar estudios de incidencia que abarquen varios años.

La edad de los pacientes con hepatitis A suele ser menor<sup>17</sup> que la de los casos de hepatitis B, C o no A, no B, no C. Sin embargo, se ha observado en España una tendencia al aumento de la edad en los pacientes con hepatitis A<sup>9</sup>, de manera que puede pasar de ser una enfermedad típicamente infantil a una enfermedad de adultos jóvenes<sup>18</sup>. En nuestro estudio, la edad media fue 17,81 años (DE = 12,46), pero la existencia de un brote que afectó fundamentalmente a escolares con una edad media de 13,76 años (DE = 6,52) influyó en la media del estudio. Si se excluyeran los casos del brote, la edad media hubiera sido 20,98 años (DE = 14,92) y el riesgo relativo de hepatitis A en los niños (0-14 años) sería el mismo que en los jóvenes (15-29 años). Otro aspecto destacable es, al igual que en otros estudios<sup>1,7</sup>, la infrecuencia de encontrar casos en menores de 4 años y en mayores de 40.

En cuanto a los factores de riesgo, el contacto personal suele ser el factor más importante<sup>3,15,17,19,20</sup>. La ausencia de factores de riesgo conocidos es muy frecuente (15-60%)<sup>19,21</sup> y puede deberse en parte al contagio a partir de niños asintomáticos<sup>19,22</sup>. Existen factores de riesgo asociados a la edad adulta (UDVP, homosexuales) que en España son menos frecuentes<sup>17,23</sup>. Una explicación a este he-

cho es la alta prevalencia en los adultos de nuestro medio, por lo que es previsible que en el futuro estos factores se encuentren con mayor frecuencia. En algunos estudios, los viajes a zonas de alta endemia constituyen el factor de riesgo más frecuente<sup>21</sup>. Los viajeros a estos países son un grupo en el que se debería fomentar la profilaxis frente a la infección por el VHA. En Guadalajara, éste fue el segundo factor de riesgo en frecuencia. Afectó a turistas y a niños de origen marroquí que viven habitualmente en nuestra provincia y que realizaron un viaje para visitar a su familia. La importancia de este hecho radica en que estos últimos no suelen solicitar consejo médico ni tomar medidas preventivas.

La importancia de la edad de los pacientes radica en las mayores repercusiones clínicas y económicas de la infección en los adultos, lo que puede influir de cara a establecer una estrategia de vacunación. Así, la mortalidad como consecuencia de la hepatitis A depende de la edad del paciente. Globalmente se estima entre el 0,1-1%<sup>7,24,25</sup>, siendo del 1,1% en mayores de 40 años<sup>1</sup>. Entre las complicaciones, en nuestro estudio hubo 2 casos de hepatitis de curso prolongado y un aborto. La transmisión vertical del virus de la hepatitis A es muy poco frecuente. En los casos descritos se ha implicado la transmisión por contaminación fecal en el momento del parto<sup>26-28</sup> o por la existencia de una corta fase de viremia. Aunque excepcionales, hay descritos casos de afectación fetal con ascitis, peritonitis<sup>29,30</sup> o retraso en el crecimiento intrauterino<sup>31</sup>. Por otra parte, la hepatitis A es una infección que habitualmente no requiere hospitalización, y se han descrito porcentajes de ingresos hospitalarios del 11-22%<sup>5,7,19</sup>, menores que en nuestro estudio. Sin embargo, esto depende de la edad de los pacientes; así, en mayores de 44 años puede ser superior<sup>19</sup>.

Con respecto a la vacunación, existen 2 estrategias: una consiste en la vacunación de los grupos de riesgo y es la que se aplica en la mayor parte del territorio español<sup>11</sup>. Los inconvenientes de esta estrategia son el escaso uso y conocimiento de las indicaciones de esta vacuna en atención primaria debido posiblemente a la ausencia de campañas informativas, a diferencia de otras vacunas<sup>11,32</sup>. Por otro lado, con esta estrategia el porcentaje de casos evitados es reducido. De haberse aplicado en Guadalajara entre 1991 y 1999 una campaña de vacunación a los grupos de riesgo se hubiesen evitado sólo 14 casos (13,8%) (viajeros, actividades profesionales con mayor riesgo, manipuladores de alimentos y pacientes diagnosticados de hepatitis C crónica). La otra estrategia para el control de la enfermedad es la vacunación universal<sup>11,33</sup>, preferiblemente en la edad infantil<sup>15,34,35</sup>. Esta estrategia constituye el único procedimiento que permitirá conseguir la erradicación de la infección<sup>7</sup>.

En conclusión, debido al descenso de la prevalencia en nuestro medio, es previsible que la hepatitis A pase de ser una enfermedad infantil a ser una enfermedad del adulto, en el que la morbimortalidad y la repercusión económica es mayor y los factores de riesgo diferentes. Esto debería tenerse en cuenta de cara a la sospecha etiológica ante una hepatitis aguda y a la instauración de una estrategia

para el control de esta enfermedad en nuestro país. La vacunación universal, preferentemente en la edad infantil es, a nuestro juicio, la estrategia más adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;341:1643-9.
2. Forbes A, Williams R. Changing epidemiology and clinical aspects of hepatitis A. *Br Med Bull* 1990;46:303-18.
3. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras LL. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 1995;13(Suppl 1):50-61.
4. Picazo de la Garza JJ, Romero Vivas J. Hepatitis y SIDA. SKF ed, 1991.
5. 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;48:12.
6. Cereto F, Esteban Mur R. Epidemiología actual de las hepatitis virales. *Revis Gastroenterol* 1999;1:479-96.
7. Committee on Infectious Diseases. Prevention of hepatitis A infections: guidelines for use of hepatitis A vaccine and immune globulin. *Pediatrics* 1996;98:1207-15.
8. 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 período 1989-1996. Implicaciones para una nueva estrategia vacunal. *Med Clin (Barc)* 1999;112:406-8.
9. Pérez Trallero E, Cilla G, Urbietta M, Dorronsoro M, Otero F, Marimón JM. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in northern Spain. *Scand J Infect Dis* 1994;26:133-6.
10. Flahaut A, Maisson P, Farran N, Massari V. Six years surveillance of hepatitis A and B in general practice in France. *Euro-surveillance* 1997;2:56-7.
11. 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. *Med Clin (Barc)* 1998;111:341-6.
12. Devroey D, Van Casteren V, Vranckx R. Changing patterns in acute clinical viral hepatitis encountered by Belgian general practitioners. *Eurosurveillance* 1997;2:53-6.
13. 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. *J Hepatol* 1997;26:743-7.
14. Termoshuizen F, Van de Laar MJW. Upsurge of hepatitis A in the Netherlands early 1998. *Eurosurveillance* 1998;3:110-2.
15. 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;45:15.
16. Merrit A, Symons D, Griffiths M. The epidemiology of acute hepatitis A in North Queensland, 1996-1997. *Commun Dis Intell* 1999;23:120-4.
17. 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). *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:285-91.
18. Pardo Serrano F, Moreno Muñoz R, García del Busto Remón A, Galiano Arlandis J. Hepatitis viral A: más casos en adultos jóvenes. *Med Clin (Barc)* 1995;105:636-7.
19. 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. *J Infect Dis* 1998;178:1579-84.
20. Shapiro CN, Coleman PJ, McQuillan GM, Alter MJ, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis A: seroepidemiology and risks groups in the USA. *Vaccine* 1992;10(Suppl 2):11-4.
21. Steffen R. Risk of hepatitis A in travellers. *Vaccine* 1992;10(Suppl 1):69-72.
22. 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. *Clin Infect Dis* 1997;25:411.

23. Bruguera M, Vidal J, Rodés J. Factores de riesgo en la hepatitis A de los adultos. *Gastroenterol Hepatol* 1992;15:129-33.
24. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in old disease. *N Engl J Med* 1985;313:1059-67.
25. 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;74:879-82.
26. 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 2.000 casos y análisis de 488 casos positivos. *Med Clin (Barc)* 1987;88:129-34.
27. Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tümay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr* 1998;87:1008-9.
28. 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. *J Infect Dis* 1993;167:567-71.
29. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996;88:690-1.
30. McDuffie RS, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis A. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1031-2.
31. Fagan EA, Hadzic N, Saxena R, Mieli-Vergani G. Symptomatic neonatal hepatitis A disease from a virus variant acquired in utero. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:389-91.
32. 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. *Med Clin (Barc)* 1996;106:491-4.
33. 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.
34. Brewer MA, Edwards KM, Decker MD. Who should receive hepatitis A vaccine? *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:258-60.
35. Koff RS. The case for routine childhood vaccination against hepatitis A. *N Engl J Med* 1999;340:644-5.