



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Estudio poblacional de seroprevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A en la Comunidad de Madrid, 2008–2009



Luis García-Comas^{a,*}, María Ordobás^a, Juan Carlos Sanz^b, Belén Ramos^b, Araceli Arce^a y Dolores Barranco^a

^a Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención, Comunidad de Madrid, Madrid, España

^b Laboratorio Regional de Salud Pública, Dirección General de Ordenación e Inspección, Comunidad de Madrid–Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de septiembre de 2014

Aceptado el 16 de enero de 2015

On-line el 27 de febrero de 2015

Palabras clave:

Hepatitis A

Seroprevalencia

Vigilancia epidemiológica

Encuestas poblacionales

R E S U M E N

Introducción: Las encuestas de seroprevalencia permiten conocer el nivel de endemidad del virus de la hepatitis A (VHA). El objetivo de este estudio es estimar la seroprevalencia (SP) de anticuerpos frente al VHA por grupos de edad y compararlos con los obtenidos en las anteriores encuestas.

Metodología: Estudio observacional de tipo transversal. La población diana está constituida por los residentes de 2–60 años de edad de la Comunidad de Madrid. Se ha realizado un muestreo por conglomerados bietápico, con estratificación de las unidades de primera etapa. Tras la firma del consentimiento informado, a cada participante se le extrajo una muestra de suero para el estudio y se recogieron datos sociodemográficos mediante un cuestionario.

Resultados: La SP de anticuerpos frente a hepatitis A es de 46,8% (IC95%: 44,6–49,0). La SP aumenta con la edad. Es mayor en la población procedente de países de mayor endemidad y en la población con menor nivel de estudios y clase social más baja. Con relación a la encuesta anterior se observa un incremento de la SP en los menores de 30 años y un descenso a partir de esa edad. Si se considera sólo la población autóctona y procedente de países de muy baja endemidad, el incremento es estadísticamente significativo en el grupo de 2–5 años.

Conclusiones: Nuestra región presenta un nivel de endemidad muy bajo por lo que, siguiendo las recomendaciones de la OMS, la vacunación debe ser dirigida a grupos específicos de riesgo.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Population study of seroprevalence of antibodies against hepatitis A virus in the Community of Madrid, 2008–2009

A B S T R A C T

Keywords:

Hepatitis A

Seroprevalence

Epidemiological surveillance

Population surveys

Introduction: Seroprevalence surveys enable the level of endemicity of hepatitis A (HAV) to be assessed. The aim of this study was to estimate the seroprevalence (SP) antibody against HAV by age group, and compare it with those obtained in previous surveys.

Methods: Observational cross-sectional study. The target population consists of residents from 2 to 60 years old in the Community of Madrid. Two-stage cluster sampling was performed with stratification of first stage units. After signing the informed consent, a serum sample was extracted from each participant and sociodemographic data were collected by a questionnaire.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luis.garcia@salud.madrid.org (L. García-Comas).

Results: SP antibodies to hepatitis A is 46.8% (95% CI 44.6 to 49.0). The SP increases with age. It is higher in the population from more endemic countries and people with less education and lower social class. In relation to the previous survey, SP increased in the population under 30 years old, and a decline after that age is observed. If only the autochthonous population and from countries with very low endemicity is observed, the increase is statistically significant in the 2-5 years age group.

Conclusions: Our region has a very low level of endemicity thus, following the recommendations of WHO, vaccination should be targeted at specific risk groups.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

La hepatitis A es una enfermedad generalmente aguda producida por un picornavirus que se transmite por vía fecal-oral. Su distribución es mundial y origina alrededor de 1,5 millones de casos clínicos al año¹. El nivel de endemicidad está relacionado con las condiciones higiénico-sanitarias de la población. La carga de enfermedad por el virus de la hepatitis A (VHA) depende de la edad media en que se produce la infección^{2,3}. En países de alta endemicidad, la mayoría de las infecciones ocurren en edades tempranas y, a medida que desciende la incidencia, la edad media de infección aumenta. En países de baja endemicidad se producen pocas infecciones en edades tempranas y la mayoría de los niños y muchos adultos son susceptibles a la infección. La probabilidad de aparición de síntomas aumenta con la edad. Los niños suelen ser asintomáticos o presentan un cuadro clínico leve, mientras que más del 70% de los adolescentes y adultos presentan ictericia³. El aumento de la edad media de infección implica un mayor riesgo de infección sintomática, incluyendo el fracaso hepático agudo y la muerte, así como un incremento de los costes directos e indirectos por cada caso de hepatitis A.

La vacuna frente al VHA está disponible desde principios de los años 90. Los programas de vacunación son particularmente costefectivos cuando la incidencia es suficientemente alta para que el riesgo de infección sea significativo, pero suficientemente baja para que la inmunidad natural no se adquiera a edades tempranas^{4,5}. Por tanto, en los países de baja y muy baja endemicidad se recomienda la vacunación de grupos de alto riesgo más que la vacunación universal⁶.

La carga de enfermedad asociada a la infección por el VHA puede estimarse mediante los sistemas de notificación de enfermedades y mediante encuestas de seroprevalencia (ESP)⁷. Según el sistema de enfermedades de declaración obligatoria, la Comunidad de Madrid (CM) presentó una incidencia anual media de 3 casos por 100.000 habitantes en el período 2001-2012, con picos de incidencia en los años 2003-2004 y 2008-2009. La mayor incidencia en hombres se dio entre los 20-39 años de edad y en mujeres entre los 0-9 años. La incidencia mediana basal, excluyendo los años con picos de incidencia, fue de 2,18 casos por 100.000 habitantes. En mayores de 50 años la incidencia estuvo por debajo de la incidencia mediana basal en todo el período.

Las ESP se basan en la detección de anticuerpos IgG frente al VHA en una determinada población. La estimación de la seroprevalencia (SP) permite medir de manera indirecta la incidencia de infección por grupos de edad y es la mejor manera de describir la situación de la hepatitis A en una región⁷. Las ESP permiten conocer el nivel de endemicidad del VHA. Este conocimiento es importante para establecer prioridades de salud pública y para adoptar las políticas de vacunación más apropiadas. En las 4 ESP realizadas en la CM se ha estimado la SP del VHA con una metodología equivalente.

El objetivo de este estudio es estimar la SP de anticuerpos frente al VHA por grupos de edad y compararlos con los obtenidos en las anteriores encuestas. Asimismo se investiga la asociación con factores sociodemográficos y socioeconómicos.

Métodos

Estudio observacional de tipo transversal. La población diana está constituida por los residentes de 2-60 años de edad de la CM. Se ha realizado un muestreo por conglomerados bietápico, con estratificación de las unidades de primera etapa. El marco de muestreo está conformado por los centros de salud públicos del Servicio Madrileño de Salud, cuya población atendida comprende zonas básicas de salud. La estratificación se realizó por condición socioeconómica y porcentaje de población inmigrante. La selección de los centros de atención primaria se realizó de forma proporcional al tamaño de cada estrato. En una segunda etapa se seleccionaron a los pacientes que acudieron a los centros de atención primaria de enero a junio de 2008 y de octubre a diciembre de 2009 hasta alcanzar el tamaño de cada subgrupo muestral. Tras la firma del consentimiento informado, a cada participante se le extrajo una muestra de suero para el estudio y se recogieron datos sociodemográficos mediante un cuestionario. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, lugar de origen, nivel de estudios, clase social y resultados serológicos. Para analizar el lugar de origen se han considerado 2 categorías: individuos procedentes de países de muy baja endemicidad (Europa Occidental, América del Norte y Australia y Nueva Zelanda) e individuos procedentes de países de mayor endemicidad e hijos de estos. El nivel de estudios se ha clasificado según la codificación utilizada por el Departamento de Estadística de la Comunidad de Madrid (Consejería de Economía y Hacienda). La asignación a una clase social se ha realizado según la clasificación abreviada de clase social basada en la ocupación propuesta por el grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología, siendo el nivel I el de mayor nivel socioeconómico y el V el más bajo⁸. El análisis de las muestras serológicas se realizó en el Laboratorio Regional de Salud Pública de la CM. La detección de anticuerpos específicos IgG se llevó a cabo mediante la técnica Enzygnost Anti-HAV.

La representatividad de la muestra se ha evaluado comparando la distribución del nivel de estudios y de la clase social con la del Censo de Población y Viviendas (2001)⁹ y con la población cubierta por el sistema de vigilancia de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles¹⁰. Los datos se han ponderado por grupo de edad, sexo y proporción de población inmigrante.

El análisis se ha realizado con el programa STATA 11.0. El análisis de la asociación con variables sociodemográficas se ha realizado mediante regresión logística múltiple, incluyendo en el modelo aquellas variables estadísticamente significativas en el modelo bivariante. La comparación de las SP con las obtenidas en la encuesta anterior se ha llevado a cabo mediante razones de prevalencia. Las estimaciones se presentan con un nivel de confianza de 95% y corregidas por el efecto del diseño. El estudio fue aprobado por un comité ético de investigación clínica.

Resultados

Han participado 3.961 sujetos, con una tasa de respuesta de 77,0%, 75,0% en hombres y 79,0% en mujeres. Esta proporción

Tabla 1

Seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por variables sociodemográficas. IV Encuesta de Serovigilancia. Comunidad de Madrid

	N	%	IC95%		OR	IC95%	
Edad							
2-5a	337	8,7	6,0	12,4	1,00		
6-10a	533	6,7	4,9	9,2	0,94	0,51	1,75
11-15a	450	13,4	10,7	16,6	2,61	1,47	4,62
16-20a	539	14,4	11,6	17,8	2,28	1,34	3,90
21-30a	723	33,9	29,7	38,3	10,01	5,98	16,75
31-40a	670	42,8	38,8	46,9	23,00	12,91	40,97
41-60a	709	78,1	74,3	81,5	159,20	89,46	283,29
Sexo							
Mujer	2156	48,3	45,6	51,1	1,00		
Hombre	1805	45,1	42,1	48,1	0,80	0,65	0,98
Inmigrante							
No	2686	39,7	37,0	42,5	1,00		
Sí	1301	73,9	70,6	76,9	16,64	11,67	23,72
Nivel de estudios							
Sin estudios-1º grado	341	70,8	65,4	75,7	1,00		
2º grado: 1º ciclo y ESO	1183	56,0	52,6	59,3	0,57	0,41	0,80
2º grado: 2º ciclo	1237	41,1	38,0	44,3	0,30	0,21	0,42
3º grado: Universitario	1139	36,4	32,2	40,9	0,34	0,23	0,52
Clase social							
I y II	937	37,2	33,0	41,6	1,00		
III	908	43,6	39,3	48,0	1,23	0,88	1,72
IVa	1068	48,4	44,8	52,0	1,20	0,87	1,66
IVb y V	972	60,4	56,7	64,0	1,56	1,08	2,25

supera el 80% en los grupos de edad entre 2-20 años, pero en los mayores de 20 no alcanza esta cifra. El principal motivo de rechazo es la falta de interés (52,0%), seguido de la falta de tiempo (21,7%).

La SP de anticuerpos frente a hepatitis A es de 46,8% (IC95%: 44,6-49,0). La SP aumenta con la edad. En los menores de 20 años se observa este incremento, aunque la SP no alcanza el 15%. A partir de esa edad el incremento es más pronunciado, alcanzando el 78,1% (IC95%: 74,3-81,5) en el grupo de edad de 41-60 años (tabla 1).

La SP es mayor en mujeres ($OR_{\text{hombre/mujer}}$: 0,80; IC95%: 0,65-0,98) y especialmente en la población procedente de países de mayor endemicidad ($OR_{\text{mayor endemicidad/muy baja endemicidad}}$: 16,64; IC95%: 11,67-23,72). Se observa un claro descenso de la SP a medida que aumenta el nivel de estudios. En relación con la clase social, el nivel más bajo de la escala presenta una SP mayor con respecto a la del nivel más alto ($OR_{\text{IVb y V/I y II}}$: 1,56; IC95%: 1,08-2,25) (tabla 1).

El perfil inmunológico de la población autóctona y procedente de países de muy baja endemicidad es muy diferente al de la población procedente de países de mayor endemicidad (tabla 2 y fig. 1). En la primera, la SP aumenta a partir del grupo de 21-30 años y no supera el 30% hasta el grupo de 41-60 años. En la segunda el incremento se observa a partir del grupo de 11-15 años, el cual ya supera la cifra de 30%. En ambos grupos se observa un incremento de la SP a medida que disminuye el nivel de estudios y el nivel de clase social. Cabe destacar que el incremento de la SP al disminuir el nivel de estudios es menos pronunciado en el segundo grupo.

Si se observa la SP año a año de edad, la SP supera el 80% a partir de los 49 años de edad en la población autóctona y procedente de países de muy baja endemicidad y a partir de los 25 años en la población procedente de países de mayor endemicidad.

En relación con la encuesta anterior se observa un incremento de la SP en los menores de 30 años y un descenso a partir de esa edad (fig. 2 y tabla 3). Si se considera solo la población autóctona y procedente de países de muy baja endemicidad, el incremento se observa en los menores de 15 años y solo es estadísticamente significativo en el grupo de 2-5 años (fig. 3 y tabla 3).

Aunque no existen diferencias relevantes con la muestra del sistema de vigilancia de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles, la proporción de nivel socioeconómico alto y con

estudios universitarios es menor en nuestra encuesta. Con respecto al Censo este estudio muestra una proporción mayor de personas con estudios universitarios.

Discusión

La CM es una región de muy baja endemicidad, de acuerdo con la clasificación de niveles de endemicidad basados en datos de SP propuesta por la OMS, que establece como criterio de muy baja endemicidad una SP menor de 50% antes de los 30 años de edad⁷.

La SP de anticuerpos frente a VHA aumenta con la edad, lo que refleja la mayor exposición al virus en la población más mayor como resultado de las condiciones higiénico-sanitarias en el pasado. La curva de SP es muy parecida a la observada en otro estudio realizado en nuestro país con metodología similar y en las mismas fechas¹¹, con cifras bajas en menores de 20 años y un aumento progresivo a partir de esa edad. Cabe destacar que las estimaciones puntuales de la SP son superiores en la ESV de la CM, especialmente en menores de 20 años, lo que podría tener relación con un riesgo diferente de exposición al virus asociado a los viajes a zonas de alta endemicidad.

La SP es mayor en mujeres que en hombres, a diferencia de lo observado a través del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria, que muestra una mayor incidencia de hepatitis A sintomática en hombres. Esto puede deberse a una mayor proporción de mujeres que cuidan a niños pequeños, que pueden presentar infección asintomática. La asociación con el nivel de estudios y el nivel socioeconómico concuerda con lo observado en otros estudios^{12,13}.

La SP de anticuerpos frente a VHA ha aumentado en la población menor de 30 años. Este incremento puede explicarse en parte por el aumento de la población inmigrante en los últimos años. El incremento se mantiene en los menores de 15 años en la población autóctona y procedente de países de muy baja endemicidad, aunque este es estadísticamente significativo solo en el grupo de 2-5 años. Los viajes a zonas de mayor endemicidad o el uso de la vacuna pueden ser factores asociados a este incremento¹⁴⁻¹⁶. Según los datos del Sistema de Información de Vacunas de la Comunidad de Madrid, en los años 2008 y 2009 se habían administrado 6.439 vacunas frente a hepatitis A a los niños de 2-5 años, lo que supone una

Tabla 2

Seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por variables sociodemográficas y lugar de procedencia. IV Encuesta de Serovigilancia. Comunidad de Madrid

	Autóctonos y procedentes de países de muy baja endemicidad							Procedentes países de mayor endemicidad						
	n	%	IC95%		OR	IC95%		N	%	IC95%		OR	IC95%	
Edad														
2-5a	245	4,9	2,7	8,8	1,00			92	18,0	12,0	26,0	1,00		
6-10a	269	3,8	2,2	6,7	0,67	0,27	1,65	264	17,6	13,7	22,5	0,98	0,51	1,87
11-15a	283	5,4	3,1	9,2	1,05	0,45	2,43	167	43,3	36,3	50,5	3,60	1,97	6,57
16-20a	378	4,0	2,5	6,5	0,57	0,25	1,29	161	55,5	47,8	62,9	4,98	2,85	8,69
21-30a	452	11,1	8,5	14,5	2,32	1,18	4,56	271	84,7	80,3	88,3	31,03	16,80	57,31
31-40a	468	29,2	24,8	34,1	7,77	3,93	15,36	202	87,1	80,6	91,6	34,72	16,94	71,12
41-60a	565	75,7	71,1	79,8	55,00	27,91	108,25	144	94,1	88,9	96,9	81,50	35,07	189,36
Sexo														
Mujer	1373	41,6	38,2	45,1	1,00			783	73,6	69,7	77,2	1,00		
Hombre	1287	37,7	34,3	41,2	0,75	0,60	0,94	518	74,1	68,9	78,7	1,05	0,69	1,62
Nivel de estudios														
Sin estudios-1º grado	213	68,8	62,2	74,7	1,00			128	79,5	71,1	86,0	1,00		
2º grado: 1º ciclo y ESO	743	48,3	43,9	52,8	0,54	0,35	0,83	440	78,9	74,0	83,1	0,74	0,46	1,19
2º grado: 2º ciclo	805	31,9	27,9	36,1	0,26	0,17	0,40	432	72,2	67,0	76,8	0,45	0,25	0,82
3º grado: Universitario	860	31,1	26,4	36,2	0,31	0,20	0,51	279	66,8	58,9	73,9	0,51	0,27	0,96
Clase social														
I y II	771	34,2	29,5	39,2	1,00			166	64,5	54,4	73,5	1,00		
III	758	41,3	36,7	46,2	1,31	0,91	1,88	150	65,1	54,4	74,5	0,72	0,31	1,66
IVa	652	39,4	35,4	43,5	1,13	0,76	1,67	416	73,6	68,2	78,3	1,51	0,81	2,85
IVb y V	431	47,4	41,7	53,2	1,48	0,94	2,33	541	79,8	75,8	83,3	1,92	1,05	3,54

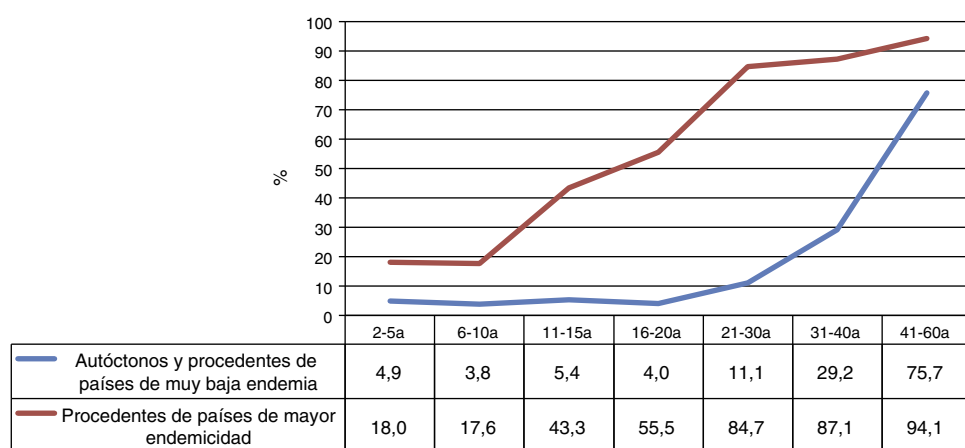
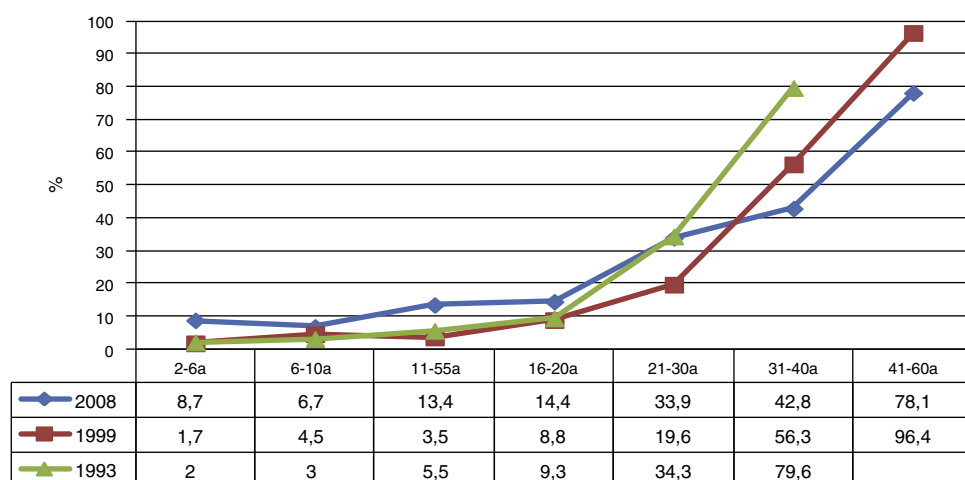
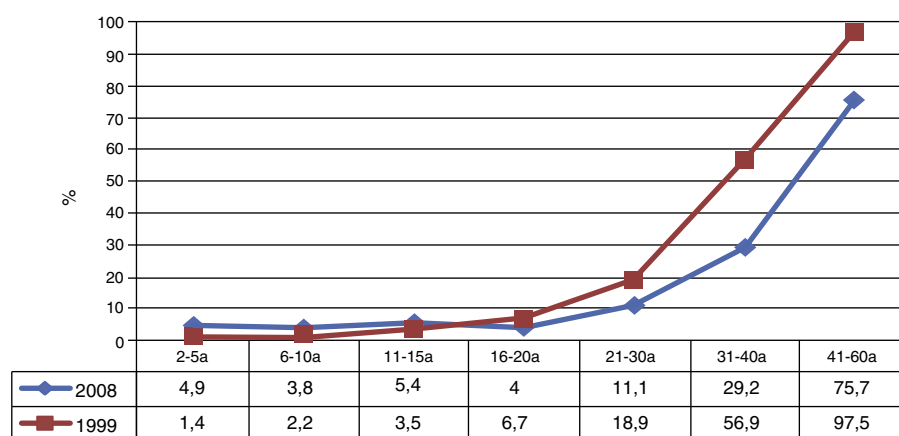
**Figura 1.** Seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por grupo de edad y lugar de procedencia. IV Encuesta de Serovigilancia. Comunidad de Madrid.**Figura 2.** Seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por grupo de edad. Población total. II, III y IV Encuestas de Serovigilancia. Comunidad de Madrid.

Tabla 3

Seroprevalencia de anticuerpos frente a VHA por grupo de edad y procedencia. Comparación de la III y IV Encuestas de Serovigilancia. Comunidad de Madrid

	Total			Autóctonos		
	RP _{2008/1999}	IC95%		RP _{2008/1999}	IC95%	
2-5a	6,01	2,08	17,34	4,19	1,13	15,55
6-10a	1,51	0,77	2,98	1,86	0,65	5,27
11-15a	3,77	1,94	7,33	1,55	0,66	3,66
16-20a	1,65	1,00	2,72	0,59	0,24	1,44
21-30a	1,73	1,36	2,22	0,60	0,42	0,85
31-40a	0,77	0,68	0,87	0,52	0,44	0,60
41-60a	0,81	0,78	0,84	0,78	0,75	0,80

**Figura 3.** Seroprevalencia de anticuerpos frente a hepatitis A por grupo de edad. Población autóctona y procedente de países de muy baja endemicidad. III y IV Encuestas de Serovigilancia. Comunidad de Madrid.

cobertura vacunal muy baja (1,1%), por lo que el papel de la vacunación no es muy relevante. Por tanto, considerando el probable papel de los viajes en la adquisición de la infección, tanto por motivos familiares como turísticos, las medidas preventivas deben ser dirigidas especialmente a estos grupos. Asimismo, el incremento de la SP en niños de 2-5 años podría estar indicando la existencia de transmisión en las escuelas infantiles a partir de niños que regresan de sus países de origen infectados por el virus.

Por otra parte, se observa un aumento de la proporción de susceptibles en la población adulta. Este incremento se viene observando desde las primeras ESP y está relacionado con la mejora de las condiciones socioeconómicas y la consecuente disminución de la incidencia de la enfermedad, que conlleva una menor probabilidad de exposición al virus a lo largo de la vida. La susceptibilidad alcanza el 21,9% en la población de 41-60 años. Aunque la letalidad por hepatitis A entre las personas de todas las edades es aproximadamente del 0,3%, se estima que esta cifra asciende a 1,8% entre los adultos mayores de 50 años³. La enfermedad puede tener asociados costes importantes si se tiene en cuenta que entre el 11 y el 22% de los casos requieren ingreso hospitalario¹⁷ y que la duración media de días de trabajo perdidos es de 15,5 días para pacientes no hospitalizados y de 33,2 días para pacientes hospitalizados³.

En conclusión, en los últimos 10 años se ha producido un incremento en la SP de anticuerpos frente al VHA en la población menor de 30 años y un descenso a partir de esa edad, con el consiguiente incremento de población adulta susceptible. La elevada proporción de individuos susceptibles puede permitir la transmisión de la infección, aunque es poco probable debido a la baja circulación del virus. Nuestra región presenta un nivel de endemicidad muy bajo por lo que, siguiendo las recomendaciones de la OMS, la vacunación debe continuar siendo dirigida a grupos específicos de riesgo⁷. La CM recomienda administrar la vacuna a los nacidos con posterioridad a 1960 que, entre otras indicaciones, viajen a países de alta endemicidad o sean cuidadores de escuelas infantiles¹⁸. Es necesario

hacer especial hincapié en estas 2 indicaciones con el fin de prevenir la transmisión de la infección a partir de población inmigrante e hijos de inmigrantes que viajen a sus países de origen y de personas que viajen por motivos turísticos a países con un mayor nivel de endemicidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hepatitis A. World Health Organization. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000;75:38–44.
- Heyman DL. El control de las enfermedades transmisibles. 19ª ed. Washington, D.C.: OPS, 2011 (Publicación científica y Técnica n° 635).
- CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55(Nº.RR-7).
- Zhuang GH, Pan XJ, Wang XL. A cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis vaccination in China. *Vaccine.* 2008;26:4608–16.
- Anonychuk AM, Tricco AC, Bauch CT, Pham B, Gilca V, Duval B, et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: A systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:17–32.
- World Health Organization. Hepatitis A vaccines: WHO position papers. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000;75:38–44.
- WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Weekly epidemiological record* 2012, 28–29(87): 261–276 [consultado 7 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8728.29.pdf?ua=1>
- Regidor E. La clasificación de clase social de Goldthorpe: marco de referencia para la propuesta de medición de la clase social del grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. *Rev Esp Salud Pública.* 2001;75:13–22.
- Censo de población y vivienda. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/iestadis/fijas/otros/estructu.cen.htm>
- Galán I, Fernández-Artalejo F, Tobías A, Gandarillas A, Zorrilla B. Vigilancia de los factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles mediante encuesta telefónica: resultados de la Comunidad de Madrid en el período 1995–2003. *Gac Sanit.* 2005;19:193–205.

11. Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. I Encuesta de Sero-prevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. 2011 [consultado 7 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.euskadi.net/r332732/es/contenidos/informacion/vacunas.epidem/es.4330/adjuntos/seroprevalencia.pdf>
12. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: A global review and analysis. *Epidemiol Infect.* 2004;132:1005–22.
13. Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, Plasencia A, et al. Declining hepatitis A seroprevalence in adults in Catalonia (Spain): A population-based study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:73.
14. Gentile C, Alberini I, Manini I, Rossi S, Montomoli E, Pozzi T, Rizzo C, Alfonsi V. Hepatitis A seroprevalence in Tuscany, Italy. *Eurosurveillance* 2009; 14(10): pii=19146 [consultado 7 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19146>
15. Heywood AE, Newall AT, Gao Z, Wood JG, Breschkin A, Nicholson S, et al. Change in seroprevalence to hepatitis A in Victoria, Australia: A comparison of three time points. *Vaccine.* 2012;30:6020–6.
16. Faillon S, Martinot A, Hau I, Puget A, Moulin F, Noel G, et al. Impact of travel on the seroprevalence of hepatitis A in children. *J Clin Virol.* 2013;56:46–51.
17. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999; 48(No. RR-12):1–37.
18. Calendario de vacunación para el adulto. Comunidad de Madrid [consultado 7 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142425051886&language=es&pageid=1159289987028&pagename=PortalSalud%2FPTSA.Generico.FA%2FPTSA.pintarGenerico&vest=1159289987028>