

Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara. ¿Es España un país de baja endemia?

Alejandro González-Praetorius, Carmen Rodríguez-Avial^a, Cristina Fernández^b, M^a Teresa Pérez-Pomata, Carmen Gimeno y Julia Bisquert

Sección de Microbiología. Hospital General de Guadalajara. ^aDepartamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. ^bUnidad de Investigación. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

FUNDAMENTO. España junto con los países de Europa del sur era considerada zona de endemia de grado intermedio. Este hecho tiene consecuencias de cara a los viajeros que visitan estas zonas y a la estrategia de vacunación. Se plantea realizar un estudio de prevalencia para conocer la situación de la infección en la provincia de Guadalajara.

MÉTODOS. Se seleccionaron 284 muestras de suero de pacientes que fueron clasificadas por edad, sexo y lugar de residencia (mayor o menor de 10.000 habitantes). En ellos se estudió la presencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis A mediante enzimoinmunoensayo de micropartículas (MEIA) (Abbott).

RESULTADOS. Se observó un aumento de prevalencia con la edad de forma que existe una población de baja prevalencia ($\leq 5\%$) entre los 0-29 años junto con otra de alta prevalencia ($>80\%$) en los adultos entre 30 y 74 años. No se observaron diferencias en función del sexo. En el análisis estratificado por edad se observaron diferencias entre los grupos de procedencia rural y urbana.

CONCLUSIONES. La baja prevalencia de hepatitis A encontrada en la población más joven, al igual que en otros estudios nacionales, junto con el descenso de la incidencia nos incluye dentro de los países de baja endemia. Este hecho tiene consecuencias en cuanto a los viajeros que visiten nuestro país y de cara a una estrategia vacunal debido al aumento de adultos susceptibles a la infección.

Palabras clave: hepatitis A, prevalencia, vacunación.

The prevalence of hepatitis A in the Guadalajara province. Is Spain a country with low endemia?

BACKGROUND. Spain, together with the other southern European countries, was considered to be an area with a moderate degree of endemia. This fact has consequences for tourists that visit these areas and for vaccination strategies. A prevalence study was proposed in order to get to know the situation of this infection in the Guadalajara province.

METHODS. 284 specimens of serum were taken from patients who were classified according to their age, sex and place of residence (with more or less than 10.000 inhabitants). In these specimens the presence of hepatitis A antibodies were studied, using a Microparticule Enzyme Immunoassay (MEIA) (Abbott).

RESULTS. An increase in the prevalence was observed in older people, there is a low prevalence population ($\leq 5\%$) in people aged between 0-29 years and a high prevalence population ($>80\%$) in adults aged between 30 and 74 years. No differences were observed related to sex. In the stratified analysis according to age, differences were observed between the groups from rural and urban origins.

CONCLUSIONS. The low prevalence of hepatitis A was found among the younger population, as seen in other studies carried out on a national level, and this together with a decrease in the frequency, means that Spain is included among the countries with low endemia. This fact has consequences for tourists who visit our country and for vaccination strategies, due to the increase in the number of adults who are susceptible to the infection.

Key words: Hepatitis A, prevalence, vaccination.

Introducción

El conocimiento de la presencia del virus de la hepatitis A (VHA) en una comunidad no se obtiene únicamente a partir de datos de incidencia de la enfermedad, ya que son incompletos debido al gran número de casos asintomáticos (factor dependiente de la edad) y a la infranotificación a los sistemas de declaración. Por ello, la mejor forma de conocer la situación real es mediante estudios de prevalencia^{1,2}. Éstos 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

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

Manuscrito recibido el 7-3-2001; aceptado el 19-6-2001.

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 428-431

del virus en una determinada área geográfica^{1,3}. También muestran el diferente grado de exposición al virus de determinados colectivos⁴⁻⁶. Recientemente se han realizado estudios de prevalencia para conocer la susceptibilidad de la población joven a la infección de cara a una estrategia vacunal⁷⁻⁹. 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 características¹⁰⁻²⁵. En función de las curvas de prevalencia, los países se clasifican 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 anticuerpos²⁶. En función de los estudios de prevalencia los países europeos del área mediterránea se incluían dentro del nivel intermedio de endemia²⁷ en el momento de la realización del presente trabajo.

El presente estudio se propone conocer la prevalencia de hepatitis A en la población de Guadalajara y observar la influencia en ella de la edad, el sexo y el hábitat (rural o urbano). Nuestros resultados, junto con los datos de otras regiones, permitirían valorar la inclusión de nuestro país entre los de nivel bajo de endemia. La importancia de esta clasificación está, entre otros hechos, en las consecuencias que ello representa para los turistas que vienen a visitarnos y podría influir en las indicaciones de la vacunación, actualmente en discusión.

Material y métodos

Se seleccionaron 284 muestras de suero conservadas a 4 °C en un centro de salud de Guadalajara que recibe muestras de toda la provincia. Las muestras pertenecían a individuos sometidos a extracciones de sangre con fines analíticos, excluyéndose aquellas en las que se solicitaba estudio serológico de hepatitis aguda. Una vez conocidos 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, urbano o rural (mayor o menor de 10.000 habitantes) de manera que todos los grupos fueran similares en número.

El estudio de prevalencia de hepatitis A se realizó mediante la detección de anticuerpos totales frente al VHA con un ensayo inmunoenzimático de micropartículas (MEIA) utilizando el equipo AXSYM (Abbott).

La prevalencia se presenta en porcentaje con su intervalo de confianza exacto binomial al 95%. Se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se estimó la *odds ratio* (OR) junto a su intervalo de confianza al 95% (IC 95%) según el método de Cornfield.

TABLA 1. Seroprevalencia de infección por el virus de la hepatitis A según la edad

Grupo de edad	Tamaño muestral	Casos positivos	Porcentaje	IC 95%
0-14 años	56	1	1,7%	0,05-9,55
15-29 años	60	3	5,0%	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

IC: intervalo de confianza.

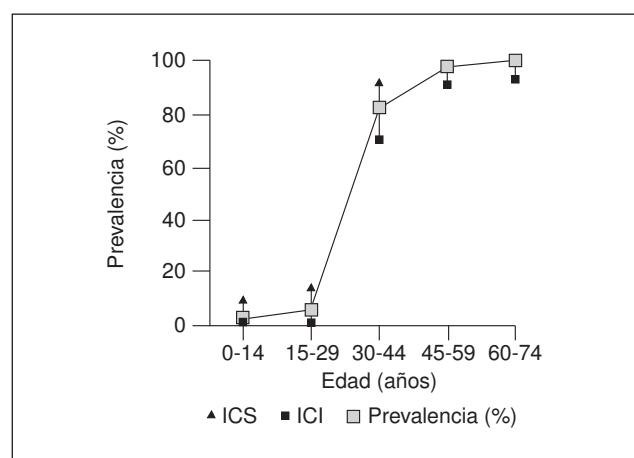


Figura 1. Prevalencia de hepatitis A en la provincia de Guadalajara. ICS: límite superior del intervalo de confianza; ICI: límite inferior del intervalo de confianza.

Se realizó un análisis estratificado para evaluar la confusión entre la edad y el área de residencia. Se ajustó un modelo de regresión logística. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error alfa menor a 0,05. Se calculó la precisión del estudio en función del tamaño muestral y de la prevalencia encontrada. El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para windows 9.0.

Resultados

De manera global 160 personas tenían anticuerpos frente al VHA de un total de 284 (56,3%). En la tabla 1 y en la figura 1 se desglosa el número de personas con inmunoglobulinas totales frente al VHA según la edad y el IC 95%. 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, se calculó la precisión del estudio realizado (tabla 2).

Globalmente, 81 varones presentaron anticuerpos frente al VHA de un total de 141 (57,4%) y 79 mujeres de un total de 143 (55,2%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de infección por el VHA entre los dos sexos ($p=0,721$). El número de personas residentes en núcleos urbanos con anticuerpos frente al VHA fue de 77 de un total de 144 (53,4%). El número de personas residentes en zonas rurales con anticuerpos frente al VHA fue de 83 de un total de 140 (59,2%). En el análisis univariado no se observó una dife-

TABLA 2. Precisión del estudio de seroprevalencia de infección por el virus de la hepatitis A según grupos de edad

Grupo de edad	Tamaño muestral	Prevalencia	Precisión
0-14 años	62	2,0%	3,5%
15-29 años	73	5,0%	5,0%
30-44 años	58	81,7%	10,0%
45-59 años	53	98,3%	3,5%
60-74 años	48	99,9%	0,9%

rencia estadísticamente significativa ($p=0,340$); OR = 1,27 (IC 95%: 0,79-2,03). Sin embargo, en el análisis estratificado por grupos de edad sí se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de procedencia urbana y rural ($p=0,05$) 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) (fig. 2).

Discusión

En España existen diferentes estudios de prevalencia realizados en diversas zonas geográficas⁹⁻²⁵. En general, 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 Asturias¹⁷ y Cataluña^{12,16} 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 socioeconómico, 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.

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 1960^{10,14,16}. Por otra parte, los estudios más recientes encuentran una prevalencia inferior al 5% en los nacidos después de 1980^{12,15,17,23,25}. En Guadalajara, la prevalencia fue del 5% en los jóvenes de 15 a 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 era considerado como zona de endemia intermedia^{9,27}. 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. Existen evidencias que apoyan la escasa circulación del virus en nuestro país, debiendo ser considerado como país de baja endemia. Así, en la actualidad la incidencia de hepatitis A en España es similar a la de otros países industrializados²⁸⁻³⁰. Este hecho coincide con el bajo riesgo de adquirir la infección tras visitar nuestro país por turistas procedentes de zonas de baja prevalencia¹⁵. Por último, la prevalencia de la población joven es baja, lo que podría indicar una escasa circulación del virus en nuestro país en los últimos 30 años. Junto a esta población de baja prevalencia, la población adulta y anciana (nacidos antes de 1960) presentan una prevalencia muy elevada. Esta situación admite dos interpretaciones: por una parte y de acuerdo con la consideración de país de endemidad intermedia, habría ocurrido un desplazamiento de la infección a edades más tardías y 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)^{10,20,31}. Existen algunos datos que sostienen esta segunda interpretación como el escaso número de personas adultas seropositivas que recuerdan haber padecido una hepatitis aguda^{9,13,21}, lo que podría deberse a la naturaleza asintomática del cuadro, curso habitual en la infancia. Además los estudios de prevalencia realizados hace 20 años ya mostraban un elevado número de adultos jóvenes con anticuerpos frente al VHA^{13,19}.

Por todo ello, y al igual que otros autores^{17,31}, consideramos que la situación actual de España es superponible a la de los países del centro y norte de Europa y Norteamérica, con la diferencia de existir una alta prevalencia en la población mayor de 40 años. En este sentido, una reciente publicación del *Centers for Disease Control* (CDC) considera a los países europeos mediterráneos como zonas de baja endemia³². Sin embargo, Vargas et al, en dos estudios de prevalencia realizados en los años 1977 y 1985, encontraron que el aumento de prevalencia en adultos jóvenes no se debía exclusivamente a un efecto cohorte, ya que observaron un aumento de la prevalencia del 20% entre los dos estudios en la población joven²⁰. Por este motivo, pensamos que es interesante la realización de estudios de prevalencia de infección por el VHA de forma periódica con el propósito de conocer el

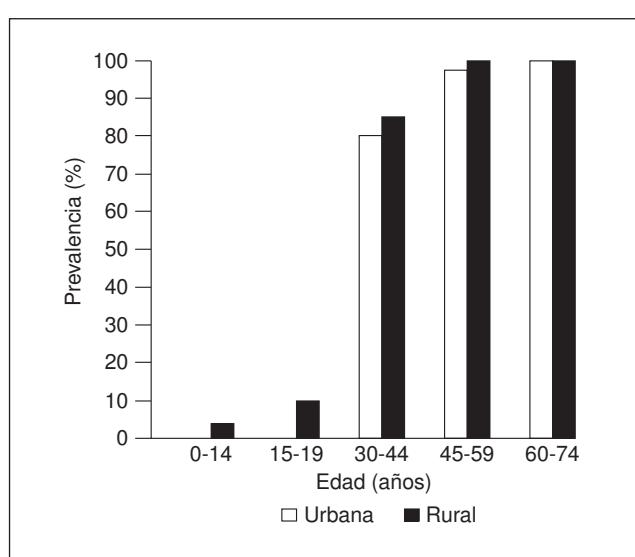


Figura 2. Prevalencia de hepatitis A en función de la edad y del área de residencia.

incremento de personas con IgG anti-VHA a medida que transcurran 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 han encontrado diferencias en cuanto a la distribución por sexos^{10,13,16,22,24}. En cuanto a la relación entre infección y hábitat rural o urbano los resultados no son coincidentes. Algunos autores no encuentran diferencias significativas^{12,16,21,22}, y otros^{24,25}, como en nuestro caso, observan un mayor número de seropositivos entre la población de origen rural. Sin embargo, hay que tener en cuenta que 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, éstas se observen fundamentalmente en las edades en las cuales hay 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^{10,24}. Así, es previsible que no se encuentren diferencias en los niños nacidos una vez finalizado el proceso de urbanización.

El descenso de la prevalencia encontrado en nuestro país tiene como consecuencia un mayor número de adultos susceptibles a la infección. Es probable que en un futuro próximo la hepatitis A pase de ser una enfermedad infantil a ser una enfermedad de adultos, en los que la infección tiene factores de riesgo diferentes, mayor morbimortalidad y mayores repercusiones económicas y sanitarias, lo que debe tenerse en cuenta de cara a una estrategia de vacunación.

Bibliografía

1. Frösner GG, Papaevangelou G, Bütler R, Iwarson S, Lindholm A, Courouce-Pauty A, et al. Antibody against hepatitis A in seven european countries. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 63-69.
2. Melnick JL. History and epidemiology of hepatitis A virus. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1): 2-8.
3. Koff RS. Seroepidemiology of hepatitis A in the United States. *J Infect Dis* 1995; 171 (Suppl 1): 19-23.
4. Cilla G, Pérez Trallero E, Marimon JM, Erdozain S, Gutiérrez C. Prevalence of hepatitis A antibody among disadvantaged gypsy children in northern Spain. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 157-161.
5. 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. *J Infect* 1999; 38: 120-123.
6. Ortega 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. *Med Clín* 1995; 105: 636-637.
7. Buti M, Campins M, Jardi 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. *Gastroenterol Hepatol* 1996; 19: 199-202.
8. 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 Clín* 1991; 96: 681-684.
9. 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. *Med Clín* 1994; 103: 445-448.
10. Amela C, Pachón I, Bueno R, de Miguel C, Martínez Navarro F. Trends in hepatitis A virus infection with reference to the process of urbanization in the greater Madrid area (Spain). *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 569-573.
11. Bolumar F, Giner-Durán R, Hernández-Aguado I, Serra-Desfilis MA, Rebagliato M, Rodrigo JM. Epidemiology of hepatitis A in Valencia, Spain: public health implications. *J Viral Hepatol* 1995; 2: 145-149.
12. 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 Clín* 1999; 112: 406-408.
13. Carreño García V, González Alonso R, Porres Cubero JC, Ortiz Masllorenses F, Martín Calderín F, Hernández Guió C. Prevalencia de anti-HAV en la población española. *Rev Esp Enfer Dig* 1983; 64: 187-190.
14. Pérez Trallero E, Cilla G, Urbíeta M, García Bengoechea M. Prevalence of hepatitis A virus infection in Spain. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 113-114.
15. Pérez Trallero E, Cilla G, Urbíeta M, Dorronsoro M, Otero F, Marimon JM. Falling incidence and prevalence of hepatitis A in northern Spain. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 133-136.
16. 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. *Med Clín* 1992; 99: 87-89.
17. 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 Clín* 1996; 106: 491-494.
18. 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 población de Gijón entre 26 y 65 años de edad. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 347-352.
19. 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. *Med Clín* 1979; 73: 274-276.
20. Vargas V, Buti M, Hernández Sánchez JM, Jardí R, Portell A, Esteban A, et al. Prevalencia de los anticuerpos contra el virus de la hepatitis A en la población general. Estudio comparativo 1977-1985. *Med Clin* 1987; 88: 144-146.
21. Santana OE, Rivero LE, Limiñana JM, Hernández LA, Santana M, Martín AM. Estudio seroepidemiológico de hepatitis A en Gran Canaria. *Enferm Infect Microbiol Clín* 2000; 18: 170-173.
22. 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. *J Infect* 1998; 36: 53-56.
23. Lasherias Lozano ML, Gil Miguel A, Santos Santos M, Rey Calero J. Seroepidemiología del virus de la hepatitis A en niños y adolescentes. *Aten Primaria* 1994; 13: 36-38.
24. García-Fulgueiras A, Rodríguez T, Tormo MJ, Pérez-Flores D, Chirlaque D, Navarro C. Prevalence of hepatitis A antibodies in southeastern Spain. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 481-483.
25. Pachón I, Amela C, de Ory F, León P, Alonso M. Encuesta nacional de enfermedades inmunoprevenibles. Año 1996. *Bol Epidemiol Sem* 1998; 16: 93-100.
26. Shapiro CN, Margolis HS. Worldwide epidemiology of hepatitis A virus infection. *J Hepatol* 1993; 18 (Suppl 2): 11-14.
27. 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).
28. Devroey D, Van Casteren V, Vranckx R. Changing patterns in acute clinical viral hepatitis encountered by belgian general practitioners. *Eurosurveillance* 1997; 2: 53-56.
29. Domínguez A, Vidal J, Bruguera M, Salleras LL. Epidemiología de las hepatitis virales. *Enferm Infect Microbiol Clín* 1995; 13 (Supl 1): 50-61.
30. 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.
31. Rivera F, Ruiz J, García de Pesquera F. Evolución de la prevalencia del anticuerpo antihepatitis A en Sevilla. *Aten Primaria* 1998; 21: 97-100.
32. 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).