

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 25-26-27-28

Del 17/06 al 14/07 de 2013 ISSN: 2173-9277
2013 Vol. 21 n° 9 / 94-110 ESPAÑA



SUMARIO

Brotos epidémicos y casos aislados: patrón diferencial en la hepatitis A en Valencia.....	94
Estado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria	102

BROTOS EPIDÉMICOS Y CASOS AISLADOS: PATRÓN DIFERENCIAL EN LA HEPATITIS A EN VALENCIA

Ciancotti Oliver LR. (1), Chaparro Barrios DC. (1), Bayo Gimeno J. (2), Barrue De la barrera A. (2), Zanón Viger VC. (3), Salazar Cifre A. (2)

- (1) *Médico residente. Unitat docent Medicina Preventiva i Salut Pública. Hospital Universitari Dr. Peset. Conselleria de Sanitat. Valencia.*
- (2) *Secció d'Epidemiologia. Centre de Salut pública de València. Conselleria de Sanitat.*
- (3) *Servei de Medicina Preventiva i Salut Pública. Hospital Universitari Dr. Peset. Conselleria de Sanitat. Valencia.*

Resumen

La Hepatitis A se ha relacionado con el desarrollo de infraestructuras y la mejora de las condiciones de vida, motivo por el cual su incidencia ha disminuido en las últimas décadas. Desde hace años diversos autores sostienen que la disminución de la inmunidad natural incrementa la probabilidad de transmisión. Nuestro objetivo ha sido describir las características diferenciales de los casos vinculados a brote con el fin de conocer los factores asociados a la enfermedad que permitan optimizar las estrategias de vacunación.

Diseño: estudio longitudinal retrospectivo de registros de casos de Hepatitis A en la ciudad de Valencia durante 2003-2012. Mediante análisis bivariante y multivariante se analizó la relación existente entre distintas variables clínicas y epidemiológicas y la probabilidad de pertenecer o no a brote epidémico.

El 27,6% de los casos registrados pertenecieron a brote. La edad media de los sujetos ligados a brote fue inferior a los casos aislados. Los casos aislados presentaron una mayor proporción de hombres entre 15-29 años, y una mayor proporción de extranjeros. Hospitalización y viajes previos fueron más frecuentes entre los casos aislados mientras que el antecedente de “contacto con niños” estuvo asociado a brote. La edad de los casos aumenta durante el periodo de estudio tanto en los brotes como en los casos aislados. El análisis multivariante reveló que el “contacto con niños” y no requerir ingreso hospitalario se asocian a mayor probabilidad de pertenecer a brote.

Estos resultados sugieren un patrón diferencial de los casos aislados frente a los pertenecientes a un brote, lo que hay que tener en cuenta a la hora de establecer estrategias de vacunación.

Introducción

La Hepatitis A, enfermedad causada por un virus de la familia de los Picornaviridae, se transmite por vía fecal-oral, por contacto directo de persona a persona o de forma indirecta a través de una fuente común, generalmente por consumo de aguas o alimentos contaminados, y también por prácticas

sexuales entre hombres o a través de sangre infectada, fundamentalmente en usuarios de drogas por vía parenteral¹.

La incidencia global de Hepatitis A ha disminuido en las últimas décadas debido, primordialmente, a la mejora de las condiciones sanitarias y a una menor exposición a la infección, sobretodo en los niños². España se halla dentro del grupo de países de baja endemicidad de hepatitis A³, siendo una Enfermedad de Declaración Obligatoria individualizada. Los datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) muestran una tasa de 2,25 casos por 100.000 habitantes en el año 2010 y 1,36 en el 2011⁴. En la Comunidad Valenciana, según datos del Sistema de Análisis de Vigilancia Epidemiológica, en el año 2011 se declararon 68 casos con una tasa de incidencia de 1,33 por 100.000 habitantes, inferior a la notificada en el 2010 con tasa de 2,19 por 100.000 habitantes^{5,6}.

Diversos estudios han demostrado que la escasa circulación del virus conduce a la disminución de la inmunidad en la población, sobre todo en los niños, de forma que se concentran individuos susceptibles que pueden favorecer la extensión de la enfermedad y generar brotes^{7,8}.

Desde 1992 contamos con una vacuna frente a la enfermedad, aunque no existe una estrategia de vacunación universal. En España, las únicas CCAA que han incluido la vacuna de forma sistemática en el calendario son Cataluña, Ceuta y Melilla^{9,10}, logrando reducir la incidencia de la enfermedad de forma significativa. En el resto del país, el uso de la vacuna se restringe a determinados grupos de riesgo, entre los que se encuentran viajeros internacionales, hombres que practican sexo con hombres (HSH), adictos a drogas por vía parenteral y personal de guarderías, en los que se puede efectuar la vacunación previa a la exposición¹¹. Sin embargo, esta estrategia parece reducir la incidencia sólo en un 50% ya que la enfermedad no se limita a estos colectivos, sino que, como hemos mencionado, puede afectar a la población general a través de brotes, cuyas características epidemiológicas pueden diferir de las de los casos aislados¹². En estos brotes los niños juegan un importante papel actuando como fuente de diseminación de la enfermedad, pero no son el único factor de transmisión.

El objetivo del presente trabajo es describir las características diferenciales de los pacientes afectados de hepatitis A vinculados a brote en la ciudad de Valencia desde el año 2003 hasta el 2012, con el fin de conocer los factores asociados a la enfermedad que permitan optimizar las estrategias de vacunación.

Material y métodos

Se recuperaron los casos de Hepatitis A de la ciudad de Valencia notificados a través del Sistema de Análisis de Vigilancia Epidemiológica (AVE) desde el año 2003 hasta 2012. En 2007, con la puesta en marcha de la Red Microbiológica de la Comunidad Valenciana (RedMIVA), se agregaron de forma automatizada los resultados serológicos.

Se aplicaron las definiciones de caso de la RENAVE. Se consideró caso probable cuando cumplía la definición clínica de caso y se encontraba epidemiológicamente relacionado con otro caso, y confirmado si además cumplía los criterios de laboratorio. Se definió brote epidémico como la aparición de 2 ó más casos con relación epidemiológica, y agregación como la concentración de 2 o más casos en un lugar y tiempos concretos sin relación entre ellos. Aquellos casos en los que no se pudo establecer vínculo epidemiológico se catalogaron como aislados.

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, importación del caso, hospitalización, consumo de mariscos y contacto con niños en función de la pertenencia o no a brote. Posteriormente se realizó un análisis estratificado según esta última variable y se exploró la edad de los casos para analizar diferencias en su distribución.

Las variables cualitativas se describieron y analizaron mediante frecuencias, y las cuantitativas con medias y desviaciones típicas.

En el análisis bivalente, se empleó la prueba χ^2 de Pearson para las variables cualitativas, y la prueba «t» de Student y ANOVA o Kruskal-Wallis para las variables cuantitativas. Para la estimación del efecto se calculó la Razón de Prevalencia de exposición previa y sus Intervalos de Confianza al 95%.

Aplicamos un modelo de regresión simple a la relación entre la fecha de inicio de los síntomas y la edad para el conjunto de los casos.

Por último, se realizó una regresión logística no condicional para estimar la implicación de diferentes características sobre la probabilidad de pertenecer o no a brote y se calcularon las OR ajustadas y sus IC al 95%.

Los datos fueron procesados mediante Acces y posteriormente, el análisis de los mismos se realizó con el programa estadístico SPSS v14.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se notificaron 727 casos de Hepatitis A, de los cuales se confirmaron 550. El 27,6% de los casos (152) cumplieron la definición de brote epidémico, el 69,3% (381) fueron casos aislados, y los 17 casos restantes (3,1%) se catalogaron como agregaciones. Tras esta clasificación la población a estudio quedó establecida en 533 casos.

Por sexos el 61,7% de la muestra fueron hombres y el 38,3% restante fueron mujeres. No se observaron diferencias significativas en el género según la pertenencia a brote (tabla 1).

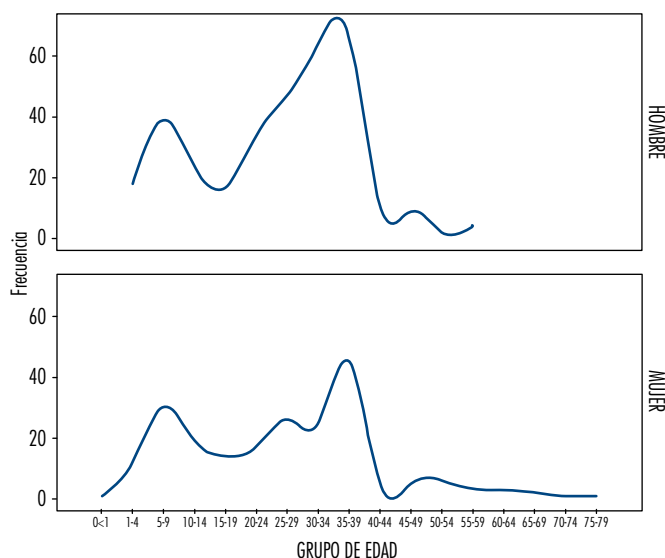
La distribución por edades mostró que el mayor porcentaje de casos se concentró en los grupos de edad entre 15 y 44 años (tabla 1). Al comparar los grupos de edad según la forma de presentación, comprobamos que el 41,45% de los casos asociados a brote ocurrían en menores de 15 años mientras que en los casos aislados se vieron afectados mayoritariamente los grupos de edad de 15-44 años (67,72%) (tabla 1).

Tabla 1. Características de los casos de hepatitis A según la forma de presentación

		Pertenece a brote		Casos aislados		p valor
		N	%	N	%	
Sexo	Hombre	88	57,89	241	63,25	0,147
	Mujer	64	42,11	140	36,75	
Grupo de edad	<15	63	41,45	74	19,42	<0,001
	15-29	34	22,37	118	30,97	
	30-44	53	34,87	140	36,75	
	45-64	2	1,32	43	11,29	
	>64	0	0	6	1,57	
Extranjero	Sí	12	7,89	70	18,37	0,001
	No	140	92,11	311	81,63	
Hospitalización	Sí	41	26,97	145	38,06	<0,001
	No	111	73,03	213	55,91	
Consumo mariscos	Sí	21	13,82	68	17,85	0,225
	No	113	74,34	254	66,67	
Contacto con niños	Sí	58	38,16	63	16,54	<0,001
	No	93	61,18	282	74,02	
Viaje	Sí	8	5,26	52	13,65	<0,001
	No	137	90,13	273	71,65	

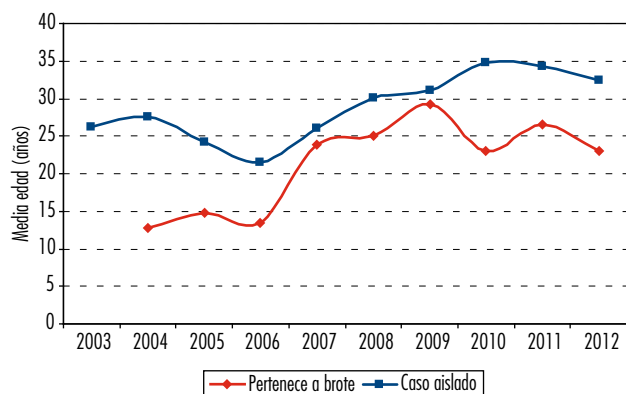
La distribución según sexo de los casos aislados muestra mayor afectación de los hombres en los grupos de edad de entre 20 y 44 años (figura 1).

Figura 1. Casos aislados según grupos de edad y sexo



De igual modo, al contrastar la edad media de los sujetos según la pertenencia o no a brote observamos que la media de edad de los casos ligados a brote (21,36) era inferior a la de los casos aislados (29,08) de forma significativa (t-student:-5,461; $p < 0,001$), incrementándose, en ambos grupos, a lo largo del periodo de estudio (figura 2).

Figura 2. Evolución de la media de edad de los casos según la forma de presentación



Destacan también diferencias entre la forma de presentación y ciertas características estudiadas, de modo que entre los casos no vinculados a brote se encuentra mayor proporción de “extranjeros” (18,37%), antecedente de “viaje previo” al inicio de síntomas (13,65%) o “ingreso hospitalario” (38,06%), sin embargo, los casos asociados a brote presentaron con mayor frecuencia el antecedente de “contacto con niño” (38,16%) (tabla 1). Por el contrario, el antecedente de “consumo de marisco” no alcanzó significación estadística ($p=0,225$).

Respecto a la razón de prevalencias, sólo el “contacto con niños” reflejaba una relación significativa con la clasificación de los sujetos asociados a brote (RP: 2,10; IC95% 1,55-2,84). El resto de características se mostraron asociadas a la aparición de casos aislados: “condición de extranjero” (RP 2,32; IC95% 1,29-4,16), “ingreso hospitalario” (RP 1,50; IC95% 1,12-2,01) y “viaje previo” (RP 2,9; IC95% 1,41-5,94).

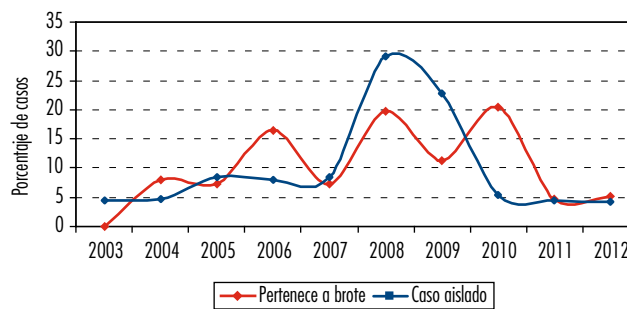
Refuerza la observación anterior el hecho de que las medias de edad de los casos pertenecientes a brote son sistemáticamente más bajas que la media de edad de los casos aislados y, a su vez, esta diferencia es independiente del criterio de comparación o característica elegida (tabla 2).

Tabla 2. Edad media de los casos según características y formas de presentación

		Pertenece a brote		Casos aislados		p valor
		Media	Desv. Tip	Media	Desv. Tip	
Extranjero	Sí	14,42	11,32	24,31	17,1	<0,001
	No	21,96	13,38	30,15	14,61	
Hospitalización	Sí	23,27	13,1	26,44	14,01	<0,001
	No	20,66	13,44	30,66	15,53	
Contacto con niños	Sí	14,47	13,15	20	18,37	<0,001
	No	25,8	15,58	30,96	13,4	

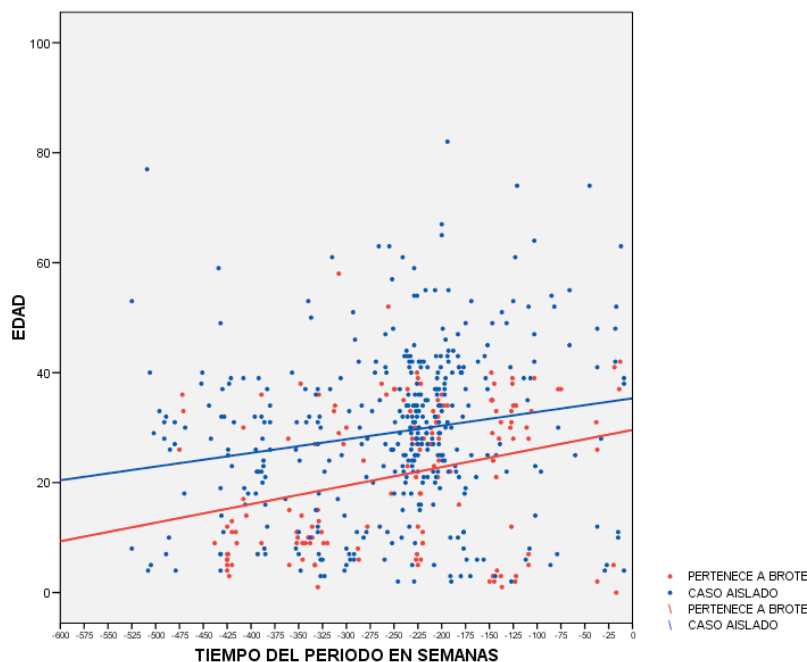
La evolución temporal de los casos muestra que los brotes aparecen en forma de ondas epidémicas cada dos años, aproximadamente, mientras que los casos aislados se concentran en los años 2008-2009, con un descenso marcado en ambos grupos a partir de 2010 (figura 3).

Figura 3. Proporción de casos de hepatitis A según la forma de presentación. periodo 2003-2012



La figura 4 muestra un aumento progresivo de la edad durante el periodo de estudio en ambas formas de presentación, con acumulación de casos en adultos jóvenes en los últimos años. En ambos subgrupos se observa una pendiente creciente con constante de 35,33 semanas (error 1,93; $p < 0,001$) en casos aislados y 29,58 (error 2,46; $p < 0,001$) en los casos vinculados a brote.

Figura 4. Evolución de los casos de hepatitis A. Tiempo transcurrido en semanas y edad de los casos según la forma de presentación



Finalmente, los resultados del análisis multivariante mediante regresión logística mostraron que la edad se asoció negativamente con la probabilidad de pertenecer a brote (ORa 0,96; IC95% 0,95-0,98), sin embargo el “contacto con niños” (ORa 2,11; IC95% 1,28-3,94) y no requerir “ingreso hospitalario” (ORa 1,60; IC95% 1,01-2,53) asocian mayor probabilidad de pertenecer a brote. El sexo, el antecedente de viaje previo y la nacionalidad no alcanzaron significación estadística.

Discusión

La asignación de los casos a cada uno de los subgrupos establecidos según la pertenencia a brote o no se ha realizado en base a la información procedente de las declaraciones y constituye la principal limitación de nuestro estudio. Sin embargo se ha intentado minimizar el problema utilizando criterios geográficos y temporales para clasificar los casos. A esto debemos añadir que la información obtenida hace referencia a los casos notificados a través del AVE y la RedMIVA, pero dado que la Hepatitis A puede cursar de forma asintomática, no podemos descartar que exista una infranotificación de los mismos.

A pesar de esto, los resultados obtenidos evidencian diferencias significativas entre los casos de hepatitis A vinculados a brote y los casos aislados.

La primera a destacar es la edad de presentación de la enfermedad. Si bien es cierto que, de forma general, se ha producido un desplazamiento de la curva de prevalencia a edades más avanzadas coincidente con lo indicado por otros autores¹³⁻¹⁵, existen dos patrones de transmisión según la forma de presentación de los casos.

En los casos asociados a brote se afectan mayoritariamente dos grupos de edad, los menores de 15 y los adultos de 30-44 años. Esta curva bimodal de afectación en los brotes podría explicarse por una transmisión en el núcleo familiar, probablemente porque los niños actúan como fuente de contagio de la enfermedad a sus padres. De hecho, en nuestro estudio el antecedente de contacto con niños se asocia positivamente con la probabilidad de pertenecer a brote con ORa 2,11; IC95% 1,28-3,94. Son múltiples los estudios que reconocen que los niños actúan como fuente de transmisión de la enfermedad. En un estudio caso-control realizado en el Reino Unido en el año 2005¹⁶, se demostró que en poblaciones con baja prevalencia de Hepatitis A, los adultos jóvenes que viven con niños en edad de escolarización primaria o infantil tienen un riesgo incrementado de adquirir la infección durante brotes comunitarios. Los resultados principales mostraron una OR de 3.4 para la asociación de infección por hepatitis A y vivir con niños en edad de escuela infantil o primaria, con un incremento progresivo del riesgo según hubiera más niños en el núcleo familiar (χ^2 para tendencia lineal 6.47, p=0.01).

Otro estudio realizado en Arizona¹⁷ concluyó que los niños escolarizados en escuelas infantiles, jugaban un papel principal en la progresión de los brotes de hepatitis A. Hasta un 34% de los casos declarados durante el brote se asociaron con contactos con escuelas infantiles, y las personas con contacto directo con estas escuelas tenían un riesgo 6 veces mayor de adquirir la enfermedad que el resto.

Por el contrario los casos aislados se dan con mayor frecuencia en adultos de entre 15 y 44 años, en los que parece que se reúnen diversos factores de riesgo para la transmisión de la enfermedad. El hecho de que en nuestro estudio exista un predominio de varones entre los casos aislados, si bien no es significativo, coincide con los resultados de otros autores que sugieren que uno de los mecanismos de transmisión podría ser los contactos homosexuales entre hombres entre los que ha aumentado la incidencia de hepatitis A y que han generado brotes en los últimos años, siendo objeto de diferentes intervenciones tanto en España como en otros países europeos^{18,19}.

Otro aspecto destacable es que los casos aislados requirieron con mayor frecuencia ingreso hospitalario, lo que refleja que estos pacientes padecen una enfermedad de curso menos leve; esto podría deberse a que presentan edades superiores, o a que estos casos más graves son los que se detectan y se notifican. En Cataluña tras la introducción de la vacunación universal, también se observó un incremento en el porcentaje de hospitalización por el desplazamiento de la edad de aparición de la Hepatitis A dado que la población joven se encuentra inmunizada⁹.

Si bien es cierto que existe un bajo porcentaje de extranjeros, es mayor la proporción entre los casos aislados que en los vinculados a brote, en contra de lo revisado en la literatura donde la

importación de casos, sobre todo niños que viajan a sus países de origen donde contraen la enfermedad y regresan a nuestro país, pueden iniciar brotes que se extienden al ámbito familiar y escolar²⁰.

De igual modo, el antecedente de viaje es mayor en los casos aislados, de hecho en los últimos años y debido al incremento del número de viajeros internacionales, son numerosos los casos importados desde países endémicos, ya que, si bien es uno de los factores de riesgo susceptible de recibir vacunación frente a la hepatitis A, son muy pocos los viajeros que reciben profilaxis y que pueden adquirir la enfermedad tras la ingesta de aguas o alimentos contaminados en el país que visitan²¹.

Aunque el antecedente de “consumo de mariscos crudos” no ha mostrado diferencias significativas según la forma de presentación, es importante incidir en que cerca de un 20% de los casos confirmados presentaban este factor que puede incrementar el riesgo de enfermar en personas susceptibles y que no está contemplado en los programas de inmunización²².

Todas estas características deberían tenerse en cuenta a la hora de planificar las estrategias de vacunación. Si bien es cierto que la vacunación de los grupos de riesgo es necesaria, sería conveniente evaluar la opción de la vacunación universal, como posible estrategia para aumentar la inmunidad de la población y lograr la reducción de la incidencia de la enfermedad.

Bibliografía

1. WHO. The Global Prevalence of Hepatitis A Virus infection and susceptibility: Systematic Review. World Health Organization. Geneva, 2010.
2. Jacobsen KH, Koopman JS. Declining hepatitis A seroprevalence: a global review and analysis. *Epidemiol. Infect.* 2004;132:1005-1022.
3. Faber MS, Stark K, Behnke SC, Schreier E, Frank C. Epidemiology of hepatitis A virus infections, Germany, 2007-2008. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/EID/content/15/11/1760.htm>.
4. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Enfermedades de Declaración Obligatoria. Series temporales. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/enfermedades-declaracion-obligatoria-series-temporales.shtml>.
5. Informe Hepatitis. Vigilancia Epidemiológica año 2010. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. DGSP. Consellería de Sanidad. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Hepatitis_2010.pdf
6. Informe Hepatitis. Vigilancia Epidemiológica año 2011. Servicio de Vigilancia y Control Epidemiológico. DGSP. Consellería de Sanidad. Disponible en: http://www.sp.san.gva.es/DgspPortal/docs/Inf_Hepatitis_2011.pdf
7. Llach-Berné M, Pañella H, Dominguez A, et al. Estudio descriptivo de los brotes de hepatitis A investigados en Cataluña (1999-2003). *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2006;24(7):431-436.
8. Jacobsen KH, Koopman JS. The effects of socioeconomic development on worldwide hepatitis A virus seroprevalence patterns. *International Journal of Epidemiology.* 2005;34:600-609.
9. Martínez A, Broner S, Torner N, et al. Hepatitis A outbreak in the vaccination era in Catalonia, Spain. *Human vaccines.* 2011;7:1 supplement,1-2.
10. Varela MC. Programas de vacunación. Colaboración especial. *Rev Esp Salud Pública.* 2009;83:639-643.
11. Circular 15/98, de 22 de Julio, de la Dirección de Farmacia y Productos Hospitalarios. Madrid. 1998.
12. Bruguera M, Forn X. Epidemiología actual de las hepatitis virales: ¿Quién las padece y quien puede protegerse? *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2004;22(8):443-447.
13. Junquera S, Mateos M, Lasa E, Chacón J, Baquero F. Estudio seroepidemiológico de hepatitis A en la Comunidad de Madrid durante el año 2002. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2004;22(8):448-51.
14. Dal Re R, García Corbeira P, García de Lomas J. A large percentage of the spanish population under 30 years of age is not protected against hepatitis A. *J Med Virol* 2000;4:223-6.
15. González Steinbauer C1, Roig Sena FJ2, Guiral Rodrigo S3, Carbó Malonda R3, Repullés Jiménez L2, Zanón Víguer V4, Salazar Cifre A2. Hepatitis A. Una enfermedad transmisible de nuevo en crecimiento en la ciudad de Valencia. *BES.* 2010;18(9):89-96.

16. Roberts RJ, Palmer SR. Exposure to school children as a risk factor in a community outbreak of hepatitis A in young adults: a case control study. *Epidemiol. Infect.* 2006;134:803-807.
17. Venczel LV, Desai MM, Vertz PD, et al. The role of Child Care in a Community-Wide Outbreak of Hepatitis A. *Pediatrics.* 2001;108(5).
18. Cotter SM, Sansom S, Long T, Koch E, Kellerman S, Smith F, Averhoff F, Bell BP. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men: implications for hepatitis A vaccination strategies. *J Infect Dis.* 2003 Apr 15;187(8):1235-40.
19. Sfetcu O, Irvine N, Ngui SL, Emerson C, McCaughey C, Donaghy P. Hepatitis A outbreak predominantly affecting men who have sex with men in Northern Ireland, October 2008 to July 2009. *Euro Surveill.* 2011;16(9).
20. Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Hepatitis virales en población inmigrada y en niños adoptados. Un problema de magnitud desconocida en España. *Med Clin (Barc)* 2001;0117:595-596.
21. Payne L, Coulombier D. Hepatitis A in the European Union: responding to challenges related to new epidemiological patterns. *Eurosurveillance.* 2009;14(3).
22. Pintó RM, Costafreda MI, Boxch A. Risk assessment in Shellfish-Borne outbreaks of Hepatitis A. *Applied and Environmental Microbiology.* 2009;75(23):7350-7355.