

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS HEPATITIS VIRALES EN SAN RAMÓN Y PALMARES DE 1972-1985

Kirsten A. Visoná*
Carlos E. Eduarte**
Emma Zamora*
Luz Marina Salazar U*

RESUMEN

Un estudio epidemiológico detallado de un área endémica de la hepatitis viral en Costa Rica, fue realizado durante trece años (1972-1985). Con el análisis de los datos se pueden hacer varias observaciones importantes:

La distribución por edad fue diferente en los tres tipos de hepatitis: el grupo de hepatitis A, que constituye el 77% del total de casos, es de mayor frecuencia (86%) entre los menores de 15 años. La hepatitis B (19%) se dio principalmente entre 5 y 40 años. Entre los pocos casos de NANB (4%) sólo 15% eran en menores de 15 años.

Durante el período de estudio se presentaron tres epidemias de hepatitis A (1973, 1976, 1983), pero sólo una de tipo B (1973). Los pocos casos de NANB estaban dispersos durante el período entero.

No hubo ninguna diferencia en la distribución por sexo de hepatitis A; en la hepatitis B había un mayor número de casos entre los hombres, y en el NANB había un predominio de las mujeres.

SUMMARY

A detailed epidemiological study on a viral hepatitis area in Costa Rica was carried out during a thirteen years period (1972-1985). Several relevant observations can be drawn from this data.

Age distribution was different in the three different types of hepatitis. A (77% of all cases) appearing more frequently (86%) in those patients under fifteen years of age. Hepatitis B (19%) was found mainly between 5 and 40 years of age. Among the few cases of NANB hepatitis (4%) only 15% were under fifteen.

The epidemics of hepatitis A took place during the period studied (1973, 1976, 1983) but only one affecting type B hepatitis.

A few cases of NANB were distributed during the whole period. No difference was found as far as the sex, distribution for type A. The male group was predominant in the B group and women were more frequent in the NANB group.

* Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana (LSU-CIAM).

** Hospital Dr. Carlos Luis Valverde Vega, San Ramón, Alajuela

Esta investigación fue realizada con una subvención parcial de los Institutos Nacionales de Salud, Bethesda, MD, EE.UU., Nos. NHLI 72-2929-B y NIAID-AI 12910.

El trabajo fue realizado durante el tiempo que el Dr. Víctor M. Villarejos fue Director del LSU-CIAM.

Durante el año, la distribución por mes de casos de hepatitis A no varió y las tres epidemias no tuvieron relación con las estaciones, mientras que la incidencia de los casos de hepatitis B fue mayor en los meses de diciembre a marzo.

La transmisión del virus de hepatitis A (VHA) está relacionada con las fuentes de infección extrafamiliares, tales como condiciones sanitarias, probablemente más que nada la calidad de agua y la densidad de la población. La del virus tipo B (VHB) está asociada con el contacto entre individuos infectados especialmente con portadores crónicos. El modo de transmisión de la hepatitis NANB esporádica no se puede inferir de los datos obtenidos.

Troughouth the years, the monthly distribution for type A did not change and the three epidemics were not related to any specific season. Type B hepatitis showed a greater incidence from december to march.

The hepatitis A virus transmission is closely related to extra domiciliary infections sources. Probably water and population density are responsible as sources of infection type B virus transmission is basically associated to direct contact between infected individuals. NANB hepatitis type of transmission cannot be easily inferred from the data obtained.

INTRODUCCIÓN

Hace muchos años se ha considerado que la hepatitis viral es endémica en Costa Rica, sin embargo periódicamente han ocurrido epidemias. La primera epidemia reportada (1) ocurrió en 1963-64 en los cantones de San Ramón y Palmares y fue estudiada por el Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana (CIAM, conocido como LSU-ICMRT). Se hizo un estudio epidemiológico de los casos con base en los datos clínicos y bioquímicos. En esa época no había disponible una prueba serológica y por este motivo se guardaron congelados un número importante de sueros. En los años de 1967-68 ocurrió otra epidemia (2), la cual se estudió de la misma manera. En 1965 se descubrió el antígeno de superficie del VHB (HBsAg) (3) con lo cual se pudo hacer el diagnóstico serológico (4). Así se procedió a realizar las pruebas serológicas en las muestras guardadas de las dos epidemias. Se identificó la primera epidemia como un brote de hepatitis B y la segunda probablemente fue de hepatitis A por los distintos patrones epidemiológicos que presentó además de las reacciones negativas con el HBsAg (5).

El ICMRT ha trabajado continuamente desde 1972 hasta 1985 en la investigación de las hepati-

tis virales en esta área. Ha conducido un estudio epidemiológico muy detallado con datos completos y confiables y se han guardado congeladas una gran cantidad de muestras de casi todos los casos de hepatitis que ocurrieron durante ese período en los cantones de San Ramón y Palmares.

Varios trabajos con datos parciales de este estudio se han publicado (6-22) pero lo siguiente es un sumario de los datos totales recogidos durante los 13 años del estudio.

MÉTODOS

Este estudio fue llevado a cabo en colaboración con el Hospital de San Ramón y el sistema de salud por medio de la cual se rastrearon todos los casos de hepatitis aguda ocurridos en esos cantones. Para propósitos epidemiológicos los datos fueron subdivididos entre sus respectivos distritos. La distribución de la población fue tomada de las informaciones publicadas por la Oficina de Estadística y Censos.

Todos los pacientes con diagnóstico de hepatitis viral fueron traídos de sus lugares de residencia y admitidos al Hospital de San Ramón para recibir un manejo adecuado.

Los criterios de selección fueron: la elevación de niveles de las transaminasas oxalacéticas (GOT) y pirúvicas (GPT) y de la bilirrubina (total y directa) y la historia clínica. Se realizaron las pruebas serológicas, inmunológicas y bioquímicas, semanalmente durante su estadía en el hospital y mensualmente después de regresar a su hogar, por un período de 6 meses de seguimiento. Estas mismas pruebas se realizaron en todos los miembros de la familia, para detectar casos secundarios.

Al principio del estudio en 1972, se realizó únicamente la prueba serológica para el antígeno HBs porque las pruebas para los otros marcadores no habían sido descritas. Todas las muestras de suero recogidas se congelaron en alícuotas a temperaturas de -20°C y -70°C respectivamente. Así posteriormente se pudieron analizar retrospectivamente los otros marcadores virales y clasificar todos los casos en estudio durante los 13 años.

Con base en la historia clínica dada por el paciente o en el momento de la elevación bioquímica pertinente se estableció el diagnóstico de hepatitis viral aguda y la fecha de inicio de la enfermedad. El primer caso diagnosticado en una familia se calificó "caso primario", los casos que se iniciaron dentro de 15 días después del caso primario se denominaron casos "co-primarios", los que se iniciaron durante el período de 15-90 días después del caso primario se llamaron "casos secundarios", y finalmente los casos que aparecieron después de 90 días se calificaron "terciarios".

Se diseñó una hoja epidemiológica para cada uno de los casos que incluyeron los siguientes datos: lugar de residencia, edad, sexo, datos socio-económicos, hábitos higiénicos, tipo de hepatitis y calidad de caso.

Los casos agudos de hepatitis tipo A fueron diagnosticados por la presencia de IgM anti-HA (23) o con un aumento de cuatro veces del título de anti-HA total durante las primeras semanas de la enfermedad (24).

Para el diagnóstico de la hepatitis B se utilizaron las determinaciones de HBsAg (25) e IgM anti-HBc (26); los casos positivos fueron seguidos para determinar si se recuperaron con seroconversión a

anti-HBs (27) o si evolucionaron hacia la cronicidad con estado de portador de HBsAg.

El diagnóstico de la hepatitis no-A, no-B (NANB) fue hecho por exclusión, cuando estaban ausentes los marcadores para las hepatitis A y B.

Las determinaciones serológicas fueron realizadas con kits comerciales de los laboratorios Abbott y con reactivos preparados en los laboratorios del ICMRT, empleando métodos de ELISA y RIA.

RESULTADOS

El número total de hepatitis viral aguda alcanzaron durante los 13 años de estudio 2514. La mayoría, 1932 casos (77%), fueron del tipo A, 488 (19%) fueron del tipo B y sólo 94 (4%) fueron clasificados como NANB.

Para entender mejor las diferencias en la incidencia de los tres tipos de hepatitis en la zona estudiada, las siguientes evaluaciones fueron realizadas.

La figura 1 representa los casos totales divididos por edad. La distribución etaria en los tres tipos de hepatitis es muy característica. La mayoría de los casos de hepatitis A (42%) ocurrieron en individuos entre los 5 y 9 años de edad y casi todos (86%) aparecieron antes de los 15 años, mientras los otros dos tipos ocurrieron más frecuentemente en personal mayores, especialmente entre las edades de los 20 a los 30 años. La hepatitis B tiene una distribución más amplia mostrando una mayor prevalencia desde los 5 a los 40 años (80%), mientras en NANB solo 15% de los casos clínicos fueron encontrados en individuos menores de 15 años.

La figura 2 presenta gráficamente la incidencia por año de los tres tipos de hepatitis indicando los períodos epidémicos. Se había observado que la distribución de los casos por sexo tenía un comportamiento diferente en los tres tipos de hepatitis durante las epidemias y por eso se incluyeron estos datos en las mismas gráficas. Se ven claramente tres epidemias de hepatitis A, en los años 1973, 1976 y 1983, pero no se observa diferencia alguna en la susceptibilidad por sexo a este tipo de enfermedad. El comportamiento es distinto en la hepa-

FIGURA 1
Casos de hepatitis viral por edad
San Ramón y Palmares 1972-1985

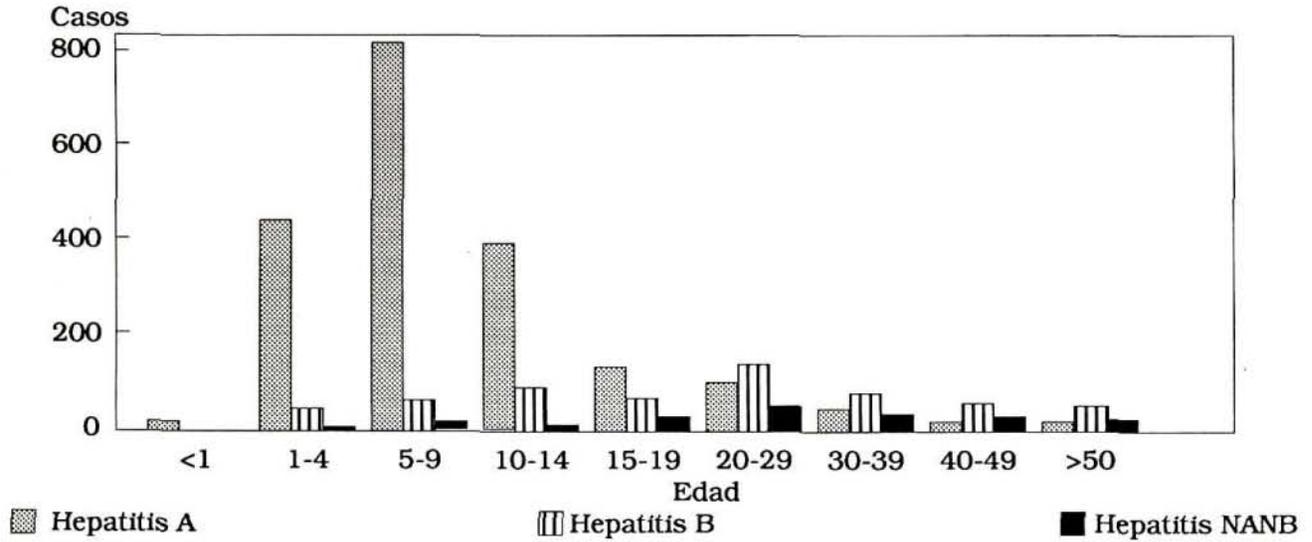


FIGURA 2a
Casos de hepatitis A por sexo y por año
San Ramón y Palmares 1972-1985 (a)

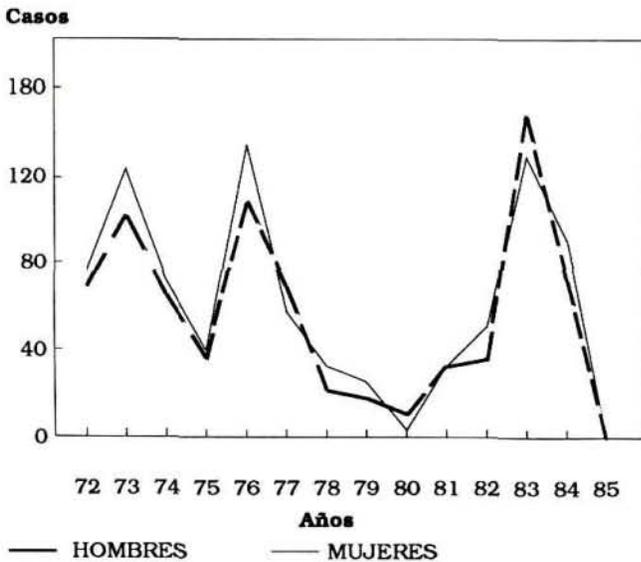


FIGURA 2b
Casos de hepatitis B por sexo y por año
San Ramón y Palmares 1972-1985 (b)

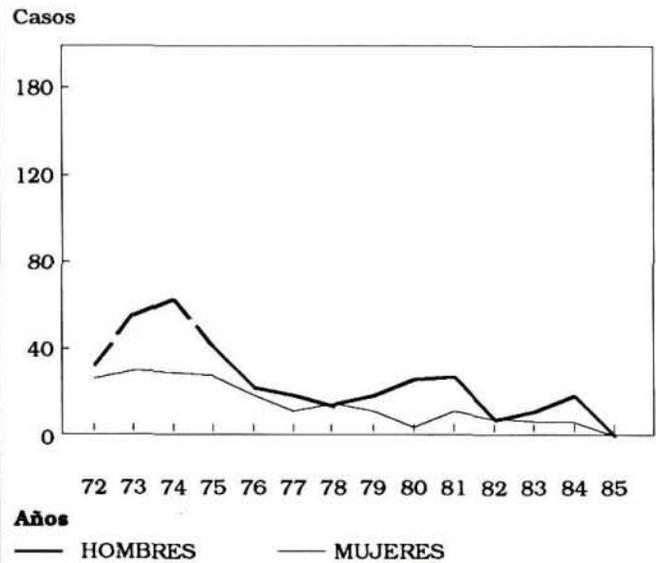
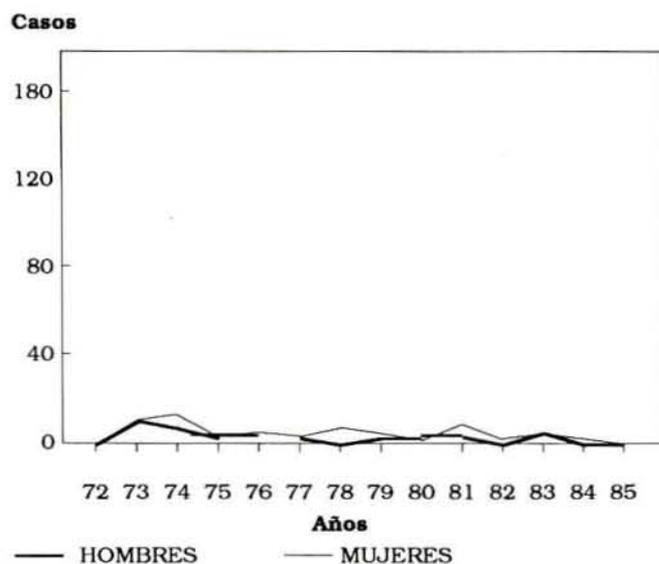


FIGURA 2c
Casos de hepatitis NANB por sexo y año
San Ramón y Palmares 1972-1985 (c)



titis B. Después de los años de 1973-75 no ocurrieron brotes importantes. Parece que el sexo masculino fue mucho más susceptible. Los pocos casos de NANB fueron distribuidos durante todos los años, con un leve predominio del sexo femenino.

En la figura 3, se presenta la distribución por meses de la totalidad de los casos de hepatitis A y B durante los años de estudio. Se observa que la incidencia de hepatitis A fue alta durante todo el año. Además, las tres epidemias ocurrieron en diferentes épocas del año. Al contrario, la de hepatitis B tenía una distribución estacional, siendo mayor durante los meses secos (diciembre a marzo) que coinciden también con las vacaciones escolares. No es obvia alguna relación de estos factores con la incidencia.

La tasa de incidencia por cada 10.000 habitantes fue tabulada para los dos cantones estudiados. En la figura 4a. se presentan los datos de los diferentes distritos del cantón de San Ramón en orden colindante. Durante los años de 1971-1977 la incidencia de hepatitis A fue alta en casi todo el cantón, seguido por años de baja incidencia generalizada. Durante los últimos años de estudio (1983-1984), nuevamente había una tendencia de incremento en los casos. San Isidro de Peñas Blan-

cas, una población alejada, se distinguió por tener muy pocos casos durante todos los 13 años de estudio. En la figura 4b se presenta una tabulación comparable del cantón de Palmares. En el distrito de Candelaria encontramos como excepción fluctuaciones en la incidencia de casos por año. En todos los otros distritos las incidencias más altas fueron registradas en los años de 1983-1984.

En las mismas figuras 4a y 4b, se ve que las tasas más altas de incidencia fueron durante la epidemia de 1976 en el distrito de San Isidro y en 1983 en Candelaria, llegando aproximadamente hasta 300 casos. Según los datos disponibles de censo, el grupo etario menor de 20 años representa un 50% de la población total y así la tasa esperada puede superar los 500 casos en el grupo menor de 20 años.

En las figuras 5a y 5b se puede ver que la incidencia de hepatitis B en los dos cantones es mucho más baja que la de hepatitis A. Esporádicamente la tasa llegó a un número mayor de 50 casos por cada 10.000 habitantes, pero no se observaron incrementos cíclicos.

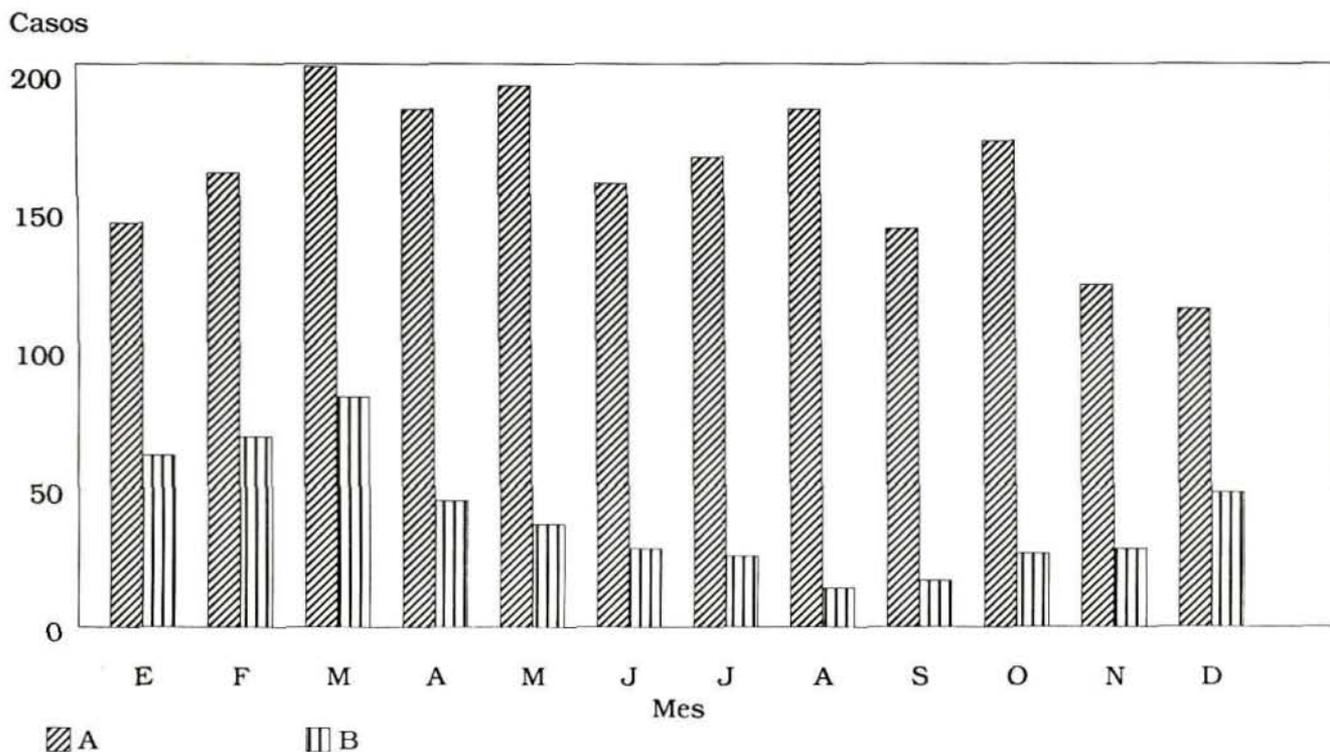
El rol de la transmisión intrafamiliar de la hepatitis se ilustra en la figura 6. En la hepatitis A el alto número de casos primarios y co-primarios indica probablemente una fuente ambiental común de infección lo cual puede influir también en los casos calificados como "secundarios".

En la hepatitis B, el bajo número de casos co-primarios indica menos influencia de una sola fuente de infección pero la transmisión intrafamiliar se confirma por el alto número de casos secundarios y aún en terciarios.

Los casos de hepatitis NANB ocurrieron de manera muy dispersa y los datos no demuestran tendencias de transmisión intrafamiliar.

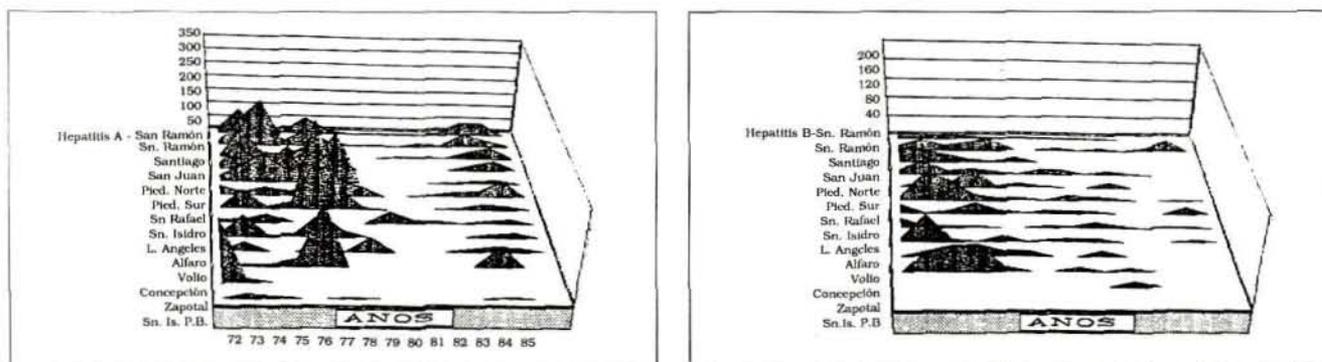
Con respecto al grupo importante de los pacientes con hepatitis B aguda que desarrollan un estado de portador crónico, se ha demostrado que la probabilidad de llegar a la cronicidad disminuye con la edad (28). En la figura 7 se presentan datos sobre la correlación de la edad con la respuesta a la infección aguda, en la siguiente forma: Portador (HBsAg crónicamente positivo), seroconver-

FIGURA 3
Casos totales de hepatitis A y B por mes
San Ramón y Palmares 1972-1985



TASA DE INCIDENCIA POR 10.000 HABITANTES

FIGURA 4



tor (anti-HBs positivo), o no respondedor. En el grupo de menores de 5 años el 33.3% se convirtieron en portadores y el 50% seroconvirtieron al anti HBs, mientras en el grupo mayor de 5 años solamente 4.7% llegaron a la cronicidad y 78% sero-

convirtieron. Se destaca el alto porcentaje de niños menores que evolucionaron al estado de portador. No se encontraron diferencias significativas de los no respondedores relacionado con la edad.

FIGURA 5

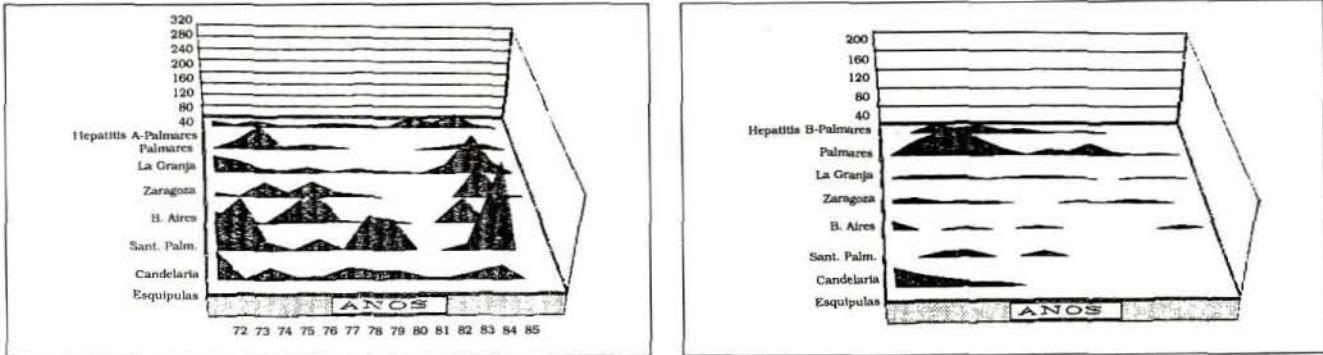


FIGURA 6
Casos de hepatitis por calidad de caso
San Ramón y Palmares 1972-1985

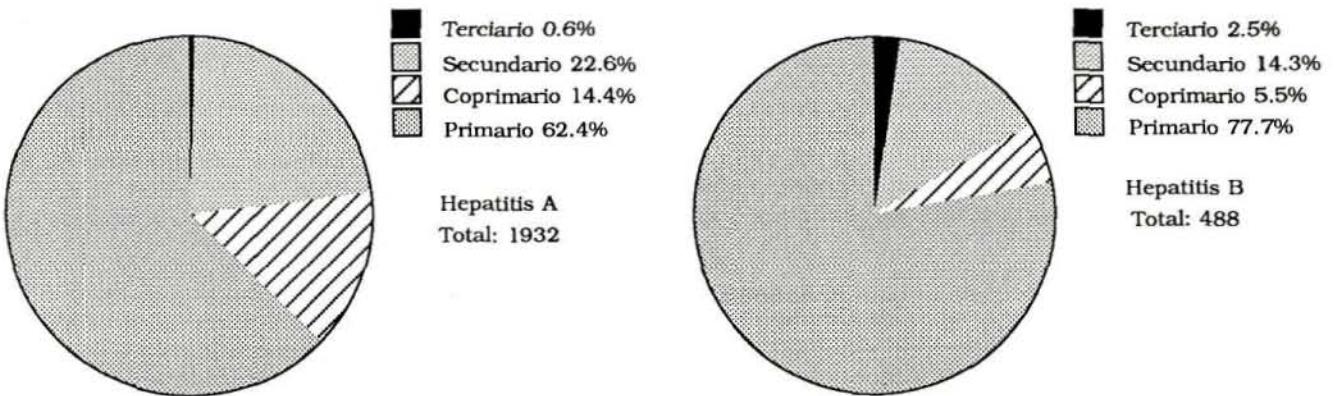


FIGURA 7
Respuesta a la infección aguda de hepatitis B por edad
San Ramón y Palmares 1972-1985



DISCUSIÓN

Aunque la incidencia de hepatitis A durante el período de estudio tuvo fluctuaciones, siempre sigue un patrón endémico. Llama la atención la baja tasa de casos secundarios, lo que puede indicar una escasez de susceptibles en una área de endemicidad. Se manifiesta como enfermedad aguda sin evolución a cronicidad. El control de la infección se relaciona con la mejoría del agua potable (17 pero para erradicar la enfermedad son necesarios programas de vacunación. Recientemente se realizaron pruebas de unas vacunas pero todavía no están disponibles comercialmente (29,30).

Aunque la incidencia de los casos de hepatitis B fue mucho más baja que la de hepatitis A, un número importante de los casos agudos de hepatitis B evolucionaron a un estado de portador del virus con enfermedad crónica que puede terminar

con cirrosis hepática o hepatoma (31) y también que provee una fuente continua de infección tanto intra como extrafamiliar. En 1984, estuvo disponible comercialmente la primera vacuna para la hepatitis B, y con ésta y otras que están desarrollándose será posible combatir este mal hasta llegar a erradicarlo (32). Se demostró en el estudio que la posibilidad de llegar al estado de portador es mucho más alta en los niños menores y por lo tanto para los programas de vacunación se debe contemplar esta realidad.

Los casos de NANB fueron de muy baja incidencia. No existen marcadores virales confiables que nos permitan clasificar la infección por un agente único. En consecuencia no se pueden evaluar las características de la enfermedad ni tampoco desarrollar programas de control.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda de la Srta. Margaret I. Nickle, Sra. Virginia Larrad y del Lic. Sergio Lira en la preparación del manuscrito.

Agradecemos también las valiosas sugerencias del Dr. William C. Reeves, Director del Laboratorio Conmemorativo Gorgas de Panamá.

BIBLIOGRAFIA

1. Villarejos VM, Pelon W, Picado B, et al. Epidemiologic investigation of an outbreak of infectious hepatitis in Costa Rica. *Am J Epidemiol* 84:457-466, 1966.
2. Villarejos VM, Arguedas JA, Gutiérrez A, et al. Hepatitis epidemic in a hyperendemic zone of Costa Rica. Report of a second outbreak within four years. *Am J Epidemiol* 96:361-371, 1972.
3. Blumberg BS, Gerstley BJS, Hungerford DA, et al. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann Intern Med.* 66:924-931, 1967.
4. Prince AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Sci USA* 60:814-821, 1968.
5. Villarejos VM, Gutiérrez A, Pelon W. Identification of a type B hepatitis epidemic in Costa Rica, *Am J Epidemiol* 96:371-378, 1972.
6. Villarejos VM, Visoná KA, Gutiérrez A, and Rodríguez A. The role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *New Engl J Med* 291:1375-1378, 1974.
7. Villarejos VM, Serra J, Hernández G. Endemo-epidemic non-parenteral type B hepatitis in Costa Rica. *Amer J Med Sci* 270:309-312, 1975.
8. Villarejos VM, Visoná KA, Eduarte CE et al. Evidence for viral hepatitis other than type B among persons in Costa Rica. *New Engl J Med* 293:1350-1352, 1975.

9. Villarejos VM, Provost PJ, Ittelsohn OL et al. Seroepidemiologic investigations of human hepatitis caused by A, B and a possible third virus. *Proc Soc Exp Biol Med* 152:524-528, 1976.
10. Villarejos VM, Gutiérrez A, Visoná KA et al. Development of immunity against hepatitis A virus by subclinical infection. *Proc Soc Exp Biol Med* 153:205-208, 1976.
11. Serra J, Hernández G, Visoná KA y Villarejos VM. Epidemias localizadas de diferente subtipo de hepatitis viral. IV Latin Amer Congr Microbiol & Parasitol, San José, Costa Rica. Dec 7-11, 1976.
12. Villarejos VM, Visoná KA and Eduarte CE. E-antigen and age in acute and chronic type B hepatitis. *J Med Virol* 2:117-125, 1978.
13. Villarejos VM. Epidemiology of type A hepatitis in Costa Rica. In: *Viral Hepatitis* (Vyas GN, Cohen SN, and Schmid R. eds.), Franklin Institute Press, Philadelphia, 1978, pp. 113-114.
14. Mosley JW, Visoná KA, and Villarejos VM. Immunoglobulin M level in the diagnosis of type A hepatitis. *Amer J Clin Pathol.* 75:86-87, 1981.
15. Villarejos VM. Studies on non-A, non-B hepatitis in Costa Rica. In: *Non-A, non-B hepatitis* (Gerety RJ, ed.), Academic Press, Inc., New York, 1981, pp 175-187.
16. Villarejos VM, Serra J, Visoná KA and Mosley JW. Hepatitis A virus infection in households. *Amer J Epidemiol.* 115:577-586, 1981.
17. Serra J, Villarejos VM and Ortiz JG. Hepatitis A virus infection and a improving environment. In: *Viral Hepatitis, 1981 International Symposium* (Szmuness W, Alter HJ and Maynard JW, eds.), The Franklin Institute Press, Philadelphia, PA, 1982.
18. Villarejos WM, Visoná KA and Mosley JW. Intrafamilial occurrence of hepatitis A virus infection in an endemic area. In: *Viral hepatitis, 1981 International Symposium* (Szmuness W, Alter HJ and Maynard JW, eds.), The Franklin Institute Press, Philadelphia PA., 1982, pp 739-740.
19. Visoná KA, Serra J and Villarejos VM. Development and behavior of antibodies to hepatitis A virus. In: *Viral Hepatitis, 1981 International Symposium* (Szmuness W, Alter HJ, and Maynard JW eds.), The Franklin Institute Press, Philadelphia PA, pp 743-744.
20. Villarejos VM, Serra J, Visoná KA. Epidemiological observations on the relationship between the non-A, non-B hepatitis B viruses. In: *Viral Hepatitis, 1981 International Symposium* (Szmuness W, Alter HJ and Maynard JW, eds), The Franklin Institute Press, Philadelphia, PA pp 768-769.
21. Villarejos VM, Visoná KA and Serra J. Evaluation of the specificity of an immunoprecipitin test for non-A, non-B hepatitis. *J Infect Dis* 147:702-710, 1983.
22. Brilla E, Barrantes E, Villarejos VM, Visoná KA. Isoenzimas de la dehidrogenasa láctica en la hepatitis viral "A". *Rev Cost Ciencias Médicas, CCSS,* 4:27-32, 1983.
23. Decker RH, Kosakowaski SM, Vanderbilt AS, et al. Diagnosis of acute hepatitis by HAVAB-M, a direct radioimmunoassay for IgM anti-HAV. *Am J Clin Pathol* 76:140-147, 1981.
24. Miller WJ, Provost PJ, McAleer WJ, et al. Specific immune adherence assay for human hepatitis A antibody. Application to diagnostic and epidemiologic investigations. *Proc Soc Exp Biol Med* 149:254-261, 1975.
25. Frosner GG, Schomerus H, Wedmann KH, et al. Diagnostic significance of quantitative determination of hepatitis B surface antigen in acute and chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol* 1:52-58, 1982.
26. Cohen BJ. The IgM antibody responses to core antigen of hepatitis B virus. *J Med Virol* 3:141-149, 1978.
27. Walsh J, Yalow R, Berson S. Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques. *J Infect Dis* 121:550, 1970.
28. Hoofnagle JH, Alter HJ. Chronic viral hepatitis. In: *Viral Hepatitis and Liver Disease* (Vyas GN, Dienstag JL, Hoofnagle JH, eds.), Grune & Stratton Inc, Orlando FL, 1984, pp 99-113.
29. Provost, PJ. Hepatitis A vaccine development: A review. In: *Viral hepatitis and AIDS* (Villarejos WM, ed.), Trejos Hnos, San José, 1987, pp. 185-190.
30. Feinstone SM. Development of hepatitis A vaccines. In: *Viral hepatitis and AIDS* (Villarejos WM, ed), Trejos Hnos. San José, 1987, pp. 191-195.
31. Rakela J. Evolution and treatment of chronic hepatitis B. In: *Viral hepatitis and AIDS* (Villarejos VM, ed.), Trejos Hnos, San José, 1987, pp 229-236.
32. Gerety RG. Passive and active immunization against hepatitis B infection. In: *Viral hepatitis and AIDS* (Villarejos VM, ed.) Trejos Hnos, San José, 1987, pp 247-260.