

Seroprevalencia de los Virus de las Hepatitis A y B en Grupos Etarios de Costa Rica

Mayra L. Taylor,¹ Zaida García,¹ Ileana Holst,² Teresita Somogye,² Lowella Cunningham,³ Kirsten A. Visoná¹

Justificación y Objetivos: Debido a la persistencia de casos y brotes de hepatitis viral A y B en el país, junto con la observación de un aumento importante de infecciones por el tipo A en la población de adultos, se planteó la necesidad de establecer la prevalencia de estos dos tipos de hepatitis en diferentes grupos etarios en nuestro país.

Métodos: La seroprevalencia de los virus de la hepatitis A (VHA) y de hepatitis B (VHB), fueron investigadas en 873 muestras de niños pre-escolares menores de 7 años de la encuesta nacional de nutrición en 1996; 614 niños escolares de 9 a 15 años de una encuesta de nutrición de la Universidad de Costa Rica realizada en 1997 y 996 muestras de adultos, estudiantes y funcionarios de esta misma universidad recolectadas en 1994. Las muestras se analizaron por anticuerpos totales contra el VHA (anti-VHA total), VHB antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos totales contra la proteína del núcleo o "core" (anti-HBc total).

Resultados: Se encontró un 6.8%, 13.2% y 71.7% de anti-VHA total en los preescolares, escolares y adultos, respectivamente, con una creciente prevalencia en relación con la edad. La presencia de estos anticuerpos en los escolares estuvo asociada con la escolaridad de los padres y su condición socioeconómica; siendo mayor cuando los padres tenían un menor nivel de escolaridad (24% con secundaria incompleta versus 7.6% con nivel educativo superior) y entre padres sin capacitación técnica o profesionales (16% versus 8.7% en los padres con estudios superiores). También se encontró una diferencia en la prevalencia de anti-VHA entre estudiantes de escuelas públicas (19.5%) versus privadas (6.9%). En los preescolares, el único grupo con representación estadística geográfica; la provincia de Guanacaste presentó un riesgo de 2 a 3 veces mayor de tener anticuerpos contra el VHA (21%) que los niños procedentes de otras provincias, lo cual es concordante con los datos relacionados con condiciones socioeconómicas más bajas, falta de agua potable, letrinización y hacinamiento en las áreas rurales.

En cuanto a los marcadores de VHB, se encontró una prevalencia de 0.5%, 0.2% y 0.2% para HBsAg y 2.8%, 0.3% y 4.0% para el anti-HBc total en preescolares, escolares y adultos, respectivamente. No hubo ninguna relación entre las condiciones socioeconómicas o la edad, para estas prevalencias, pero el anti-HBc fue más alto en los hombres (6.9% en hombres y 2.3% en mujeres).

Conclusiones: Al comparar los datos obtenidos en décadas anteriores en Costa Rica sobre estos dos tipos de hepatitis se encontró que la hepatitis B, sigue teniendo un patrón epidemiológico similar de baja prevalencia, mientras que la hepatitis A presentó un cambio de patrón durante la infancia, al pasar de una prevalencia alta a una intermedia a baja. Este cambio requiere de una intervención oportuna para evitar brotes epidémicos y un aumento en el número de casos severos en jóvenes y adultos.

Recibido: 4 de julio de 2001.

Aceptado: 23 de octubre de 2001.

¹ Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico de la Universidad del Estado de Louisiana (LSU-CIAM).

² Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, UCR.

³ Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA)

Correspondencia: M. Lizeth Taylor C. SJO 321, 1601 N.W. 97th Ave, P. O. Box 10155-1000 San José. Fax: (506) 279 3119. Correo electrónico: lizethaylor@hotmail.com

Introducción

Los virus de hepatitis A y B durante la fase aguda de la infección, pueden causar enfermedad clínica y casos fulminantes o permanecer como infección asintomática. Los dos tipos de virus pueden producir cuadros agudos semejantes con inflamación del hígado, alteración de los marcadores bioquímicos de función hepática, malestar general, vómitos, anorexia, fatiga, heces de color claro (hipocolia o acolia), orina oscura (coluria) y en algunos casos ictericia.^{1,2}

El virus de la hepatitis A, se identificó en 1973, y se clasificó como un picornavirus del género de los hepatovirus.³ Su transmisión se produce por vía fecal-oral, se asocia con el consumo de agua y alimentos contaminados, contacto de persona a persona y se relaciona con el nivel sanitario e higiénico de una población.¹⁴ Se han reportado infecciones nosocomiales principalmente en recién nacidos de unidades de cuidados intensivos, guarderías infantiles^{5,6} y más recientemente infección causada por transfusión de derivados sanguíneos.^{7,8}

La hepatitis A, transcurre en gran parte desapercibida en niños. En adolescentes y adultos la enfermedad es más severa y se presentan aproximadamente un 2% de casos fulminantes.¹ Este virus no produce cronicidad y los anticuerpos contra VHA tipo IgG persisten por largo tiempo otorgando inmunidad contra todos los genotipos.⁹

Se consideran países de alta prevalencia por Virus de Hepatitis A (VHA) cuando el 30%-40% de niños menores de 5 años y el 70%-100% de adolescentes tienen anticuerpos, prevalencia intermedia con 10%-25% en menores de 5 años y aproximadamente 50% en personas mayores de 15 años y prevalencia baja con porcentajes menores a los indicados anteriormente.¹⁰ Costa Rica se encontraba documentada hasta ahora entre los países con una alta prevalencia de infección por VHA.¹¹

El mejoramiento de las condiciones sanitarias en una comunidad o población retarda la exposición al VHA y por consiguiente la posibilidad de adquirir la infección, reduciendo así la prevalencia en niños y aumentando el riesgo en adultos.¹²⁻¹⁴ En estudios realizados por el Centro Internacional de Investigación y Adiestramiento Médico (CIAM) en los últimos 10 años, se observa un aumento en la morbilidad por VHA en jóvenes y adultos. Un estudio de 108 estudiantes de medicina de la Universidad de Costa Rica, mostró que el 60% de esta población era susceptible a la infección por VHA, lo cual sugiere que en Costa Rica se está estableciendo un patrón intermedio de infección y con un riesgo substancial para que adultos adquieran la infección y padecer la enfermedad (Datos no publicados del CIAM).

Las estrategias aplicadas durante las últimas décadas para el control del VHA consistían en el mejoramiento ambiental, control microbiológico y la correcta manipulación de los alimentos, ninguna de las cuales es efectiva individualmente.¹⁰ En la actualidad se dispone; además, de vacunas que pueden brindar una herramienta efectiva para el control de brotes y epidemias y eventual erradicación de la enfermedad. Sin embargo, el costo elevado de las mismas, hacen inaccesibles campañas de vacunación masiva en los países en desarrollo.^{12,15,16}

El virus de la hepatitis B (VHB), es un miembro de la familia *Hepadnaviridae*. Se transmite principalmente por vía parenteral, sexual, perinatal y por contacto intrafamiliar. El VHB es causante de portadores crónicos los cuales se determinan por la circulación del HBsAg en la sangre por más de

6 meses.² El riesgo de una población de infectarse con el VHB depende de la prevalencia de portadores crónicos, genotipos circulantes y la práctica de hábitos de riesgo.^{17,18} Se estima que actualmente existen entre 250 y 350 millones de personas portadoras crónicas del VHB en el mundo.^{2,19}

El porcentaje de cronicidad producido por el VHB varía según la edad de adquisición de la enfermedad.^{2,20} Cuando la infección es adquirida por vía perinatal el riesgo de desarrollo de cronicidad es de hasta un 90%; si la infección ocurre durante los primeros 5 años de vida el riesgo es del 30%-40%, y de 5%-10% si se adquiere después de los 5 años. El estado de cronicidad neonatal desarrollado durante la niñez tiene un mayor riesgo de evolucionar a enfermedad hepática severa a temprana edad como cirrosis y/o cáncer, con una alta tasa de mortalidad.²¹

La prevalencia del VHB varía según las diferentes zonas geográficas y distribución demográfica.^{19,22,23} Se consideran zonas de alto riesgo cuando la prevalencia de portadores supera el 8%, de riesgo intermedio con prevalencia de 2%-8% y de bajo cuando la prevalencia es menor del 2%. El contacto previo con el VHB evidenciado por la presencia de anti-core, es de 5 a 15 veces mayor que la prevalencia de HBsAg de portadores crónicos.²⁴

Estudios seroepidemiológicos realizados por el CIAM en donantes de sangre, del área metropolitana, así como también de las zonas de San Carlos, Pérez Zeledón, San Vito de Coto Brus y San Ramón-Palmare, demostraron que Costa Rica puede ubicarse dentro de una región con un patrón de baja endemicidad para la hepatitis B (0.5%-1%), con excepción de Pérez Zeledón donde la prevalencia es intermedia (2%-3%).^{25,26}

Los programas de vacunación contra la hepatitis B durante las dos últimas décadas han tenido gran impacto en la prevención y control del VHB.^{27,28}

El objetivo del presente estudio fue conocer en diferentes grupos etarios del país, la prevalencia de inmunidad contra el VHA y de infección presente o pasada por el VHB, con el fin de que estos resultados permitan ayudar a las autoridades pertinentes a diseñar planes estratégicos adecuados de prevención, vacunación y respuesta a brotes epidémicos.

Materiales y Métodos

Población en estudio: Se analizaron 873 muestras de sangre de niños preescolares (menores de 7 años) del banco de suero de la Encuesta Nacional de Nutrición, con representación estadística, efectuada por el Ministerio de Salud durante 1996; 614 muestras de niños de 9 a 15 años del banco de sueros de una encuesta nutricional metropolitana de la Universidad de Costa Rica realizada en 1997; y muestras de 996 estudiantes y funcionarios de la Universidad de Costa Rica que asistieron a servicios de salud durante 1994.

Recolección de la información: Se usaron las bases de datos existentes (Ministerio de Salud, Encuesta Nacional de Nutrición. 1 Fascículo Antropometría. Costa Rica. 1996. Ministerio de Salud, INCIENSA) para los niños <7 años que incluyeron datos de edad, sexo, lugar de residencia, escolaridad, ocupación de los padres y condición de vivienda.

Del grupo de los escolares de 9-15 años, la base de datos fue proporcionada por la Universidad de Costa Rica, con la siguiente información: edad, sexo, lugar de residencia, tipo de escuela, nivel escolar del niño, escolaridad de los padres, ocupación y condición y tenencia de vivienda.

Finalmente, se recolectó la información pertinente de estudiantes y funcionarios de los expedientes de la Oficina de Salud de la Universidad de Costa Rica, mediante el uso de un cuestionario diseñado para tal efecto. Se incluyeron datos de edad, sexo y lugar de residencia.

Metodología: Para la determinación de anti-VHA se usó un reactivo comercial de los Laboratorios Abbott, Chicago, IL., EIA-HAVAB y/o el RIA anti-HAV desarrollado por el CIAM. Los dos métodos se basan en una metodología competitiva previamente descrita. Brevemente, 5 µl de muestra se pone a competir en 95 µl de un anti-HAV marcado con ¹²⁵I previamente titulado por el virus de hepatitis A capturado en una placa de poliestireno. Se incubó durante 2 horas a 40°C, se lava y se lee en las cuentas por minuto en un contador gamma (1470 Wizard, Wallac). Se considera una reacción positiva aquella donde se disminuya igual o más del 50% de la lectura promedio de los controles positivos y negativos.^{29,30} Reactivos comerciales de los laboratorios Abbott, Chicago, fueron utilizados para detección de HBsAg (Auszyme), anti-HBc (EIA-Corab) y/o reactivos desarrollados por CIAM, RIA-HBsAg y RIA-anti-HBc. Los métodos comerciales y del CIAM fueron basados en metodologías semejantes. Se usó el principio de sandwich simple para el HBsAg y de competencia para el anti-HBc.³¹ Para la detección de HBsAg, 100 µl de muestra se incuban durante una hora en una placa recubierta con anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs), se lavan y se incuban por 2 horas con un anti-HBs marcado con ¹²⁵I. Se lava y se lee en un contador gamma. Se considera positiva toda muestra con valores 2.1 veces superiores al promedio de los controles negativos. El principio de la prueba de anti-HBc es similar al anteriormente descrito para el anti-HAV usando como antígeno una proteína "core" recombinante.³¹

Resultados

El Cuadro 1, muestra la distribución por provincia de las tres poblaciones del estudio, reflejando la falta de muestras obtenidas en el grupo escolar en las provincias de Guanacaste, Puntarenas y Limón.

La prevalencia de anticuerpos contra el VHA mostró una variación importante entre las tres poblaciones, con una notable tendencia a aumentar de manera proporcional con la edad (Cuadro 2). Al subdividir el grupo escolar en dos categorías

Cuadro 1: Distribución por provincia de pre-escolares, escolares y adultos

Provincia	Preescolares		Escolares		Adultos	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
San José	327	37.5	569	94.4	566	74.9
Alajuela	126	14.4	1	0.2	48	6.3
Cartago	62	7.1	13	2.2	67	8.9
Heredia	55	6.3	20	3.3	52	6.9
Guanacaste	91	10.4	-	-	10	1.3
Puntarenas	127	14.5	-	-	6	0.8
Limón	85	9.7	-	-	7	0.9
Total	873	100	603	100	756	100

Cuadro 2: Prevalencia de anti-VHA total, HBsAg y anti-HBc total en preescolares, escolares y adultos de Costa Rica, 1994-1997

Población	Total	Anti-VHA total Positivos %	HBsAg Positivos %	Anti-HBc total Positivos %
Pre-escolares				
<7 años	873	6.8	0.5	2.8
Escolares				
9-15 años	614	13.2	0.2	0.3
Adultos UCR (estudiantes y funcionarios)	996	71.7	0.2	4.0

etarias de 9-11 años (n=355) y de 12-15 años (n=259), se observó un aumento significativo en la prevalencia por anti-VHA de 9.3% a 18.5%, respectivamente (p. <0.001). Los marcadores de hepatitis B tienen una baja prevalencia en todas las poblaciones estudiadas.

La distribución por provincia de la prevalencia de anti-VHA y anti-HBc en la población pre-escolar se muestra en el Cuadro 3. Los resultados revelaron poca fluctuación en la prevalencia de los dos marcadores entre provincias, excepto para el anti-VHA que en Guanacaste muestra una prevalencia 2-3 veces mayor.

En el grupo de escolares se analizaron los datos demográficos disponibles y los resultados se muestran en el Cuadro 4. Se evidencia que la prevalencia de anti-VHA es muy inferior en los niños que asisten a las escuelas privadas en comparación con las públicas (6.8% versus 19.5%).

El nivel de educación y ocupación de los padres también reveló una diferencia significativa, mostrando prevalencias más

Cuadro 3: Prevalencia de marcadores infecciosos en preescolares <7 años por provincia

Provincia	N°	Anti-VHA		Anti-HBc	
		Pos.	%	Pos.	%
San José	327	16	5	6	2
Alajuela	126	8	6	8	6
Cartago	62	0	-	1	2
Heredia	55	3	6	1	2
Guanacaste	91	19	21	2	2
Puntarenas	127	11	9	4	3
Limón	86	2	2	2	2

Cuadro 4: Prevalencia de marcadores infecciosos relacionados con datos demográficos en escolares de 9-15 años. San José, 1997

Anti-VHA	Total	Pos.	%	p
Calidad				
Escuela pública	307	60	19.5	
Escuela privada	307	21	6.8	p<0.001
Escolaridad del jefe de familia				
Secundaria incompleta	141	34	24.1	
Secundaria completa	432	34	7.9	p<0.001
Ocupación del jefe de familia				
Profesional	272	21	7.7	
Comercio	106	6	5.6	
Otro*	164	39	23.8	p<0.003

*Sin capacitación técnica o profesional.

bajas de anti-VHA en los escolares con padres de niveles de educación y ocupación superiores (profesional y comercio).

El Cuadro 5, muestra la relación de los datos demográficos entre la población adulta. En los grupos de estudiantes y funcionarios se observan prevalencias muy altas en la población de >30 años, fluctuando entre 89% y 95%. También es importante observar que los estudiantes <30 años tuvieron una prevalencia más baja que en los funcionarios <30 años (49% versus 71%).

Discusión

Las hepatitis A y B son endémicas en Costa Rica con prevalencias altas y bajas, respectivamente.

En un estudio realizado por el CIAM en 1981, se encontró que en grupos de niños de 5-6 años de un área rural (San Ramón y Palmares), con alta y baja condición socioeconómica

Cuadro 5: Prevalencia de marcadores infecciosos relacionados con datos demográficos. UCR, 1994

Población*	N°	Anti-HAV	
		N°	%
Estudiantes			
Total	442	238	54
< 30 años	399	195	49
> 30 años	43	41	95
Funcionarios			
Total	271	235	87
< 30 años	65	46	71
> 30 años	206	184	89

*Únicamente se obtuvo información de 713 personas.

la prevalencia de anti-VHA fue de 11% versus 90%, respectivamente. Sin embargo, el promedio de prevalencia en este mismo grupo de niños fue de 33% que contrasta con un 7% en niños <7 años del presente estudio.^{32,33} Esta marcada diferencia puede ser debida a mejoras en las condiciones de la población, las cuales han ido sucediendo paulatinamente, como una mayor cobertura de agua potable y letrización.³⁴

A pesar de estas mejoras, la transmisión de VHA según este estudio, sigue asociada a condiciones socioeconómicas de acuerdo con nuestros resultados. También se observó un aumento de la presencia de anti-VHA entre los escolares conforme aumenta la edad. Por otra parte, la prevalencia en estudiantes universitarios <30 años fué mucho menor que en la década de los 70's.¹¹ De acuerdo con los resultados de este estudio, en la población de niños, Costa Rica pasó de un país de alta prevalencia de VHA a tener una prevalencia intermedia, con tendencia a seguir bajando. Probablemente, éste sea un cambio que ocurrió recientemente. Observaciones similares han sido reportadas en otros países como Argentina, Brasil, Chile, Guyana Francesa y Asia.³⁵⁻⁴⁰

Actualmente, se encuentran países con prevalencias bajas, intermedias y altas para la hepatitis B en la América Latina.^{23,41,42} Según estas observaciones y estudios previos, Costa Rica se podría clasificar como un país con prevalencias bajas, excepto en la región de San Isidro del General, en donde se presentan prevalencias intermedias. Debido a las bajas prevalencias de HBsAg encontradas en el presente estudio, no se pudo establecer una correlación entre las variables de riesgo y los datos disponibles. Aún cuando no se encontraron diferencias significativas entre las poblaciones analizadas, se observaron más portadores en los niños <7 años (Cuadro 2), lo que puede sugerir un mecanismo de transmisión horizontal entre ellos.^{25,42} La infección por VHB, como ya es conocido, parece estar asociada al sexo masculino.² Esto se evidencia en el estudio de adultos, con una prevalencia de 6,9% en hombres y 2,3% en mujeres con anti-HBc, el marcador de uso para determinar infecciones presentes o pasadas por VHB.

En la actualidad en Costa Rica se están implementando medidas de prevención y control para VHB a través de un programa de vacunación para todos los recién nacidos y diferentes grupos de riesgo, personal hospitalario, poblaciones promiscuas, etc. Recientemente, se realizó un estudio de evaluación de respuesta a la vacuna en recién nacidos en la zona de prevalencia intermedia obteniéndose resultados similares a lo reportado en la literatura, con una respuesta superior.⁴³

La vacuna para hepatitis A está disponible, pero todavía tiene un costo muy elevado para campañas de vacunación masiva. En vista de los resultados presentados en este estudio se debe hacer conciencia en la población sobre el cambio de patrones de prevalencia y los mecanismos de riesgo de infección por VHA, especialmente entre los grupos de adolescentes y adultos en donde el curso de la enfermedad puede tener manifestaciones severas.

Agradecimientos

Nuestro especial agradecimiento a la Srta. Sofía Castillo R., Depto. de Archivo, Oficina de Salud, UCR, al Dr. Luis Tacsan, Ministerio de Salud, a la Compañía Smith Kline Beecham, y a todas aquellas personas que nos brindaron su colaboración para la conclusión de este estudio.

Abstract

Justification and objectives: Due to persistence of acute cases and outbreaks of viral hepatitis A and B in our country and the observation of an important increase of type A infections in the adult population, it was considered necessary to establish the prevalence of these two types of hepatitis in different age groups in our country.

Methods: Seroprevalence of viral hepatitis A (HAV) and viral hepatitis B (HBV), was studied in a population which included 873 pre-scholar children <7 years from a national nutritional survey in 1996; 614 scholar children 9-15 years from a national nutritional survey carried out by the University of Costa Rica during 1996 and 1997, and 996 samples from students and personnel from this same university collected during 1994. These samples were analyzed for total antibodies to HAV (anti-HAV total), HBV surface antigen (HBsAg) and total antibodies against core (anti-HBc total).

Results: The percentage of anti-HAV was established to be 6.8%, 13.2% and 71.7% for the pre-scholar children, scholars and adults, respectively, with an increasing prevalence related to age. The presence of antibodies in the "scholar group" was associated with education level of the parents and their socioeconomic status; being higher for parents with a lower education level (24% with incomplete high school versus 7.6% with higher education level) and among parents without technical or professional training (16% versus 8.7% in the parents with higher education level). Also, it was a difference

between the presence of anti-HAV among students from public schools (19.5%) versus private schools (6.9%). In the pre-scholar children, which was the only group with geographic statistical significance, the province of Guanacaste showed a 2-3 times higher risk to have HAV antibodies (21%) than in children from other provinces. This is in concordance with data related to low socio-economical status, lack of potable water and poor sanitary conditions.

The study showed a prevalence of HBV markers to be 0.5%, 0.2% and 0.2% for HBsAg, and 2.8%, 0.3% and 4.0% for anti-HBc in pre-scholars, scholars and adults, respectively. There was no relationship between the socioeconomic status or age, with these prevalences; but the anti-HBc was found to be higher in men (6.9% in men and 2.3% in women).

Conclusions: When comparing the data obtained in earlier decades in Costa Rica for these two types of hepatitis, it was found that hepatitis B continues to have a similar epidemiological pattern with a low prevalence, while hepatitis A changed the pattern during childhood from a high prevalence to an intermediate to low prevalence. This change requires an adequate intervention to avoid epidemic outbreaks and increase in the number of severe cases in the young and adult population.

Referencias

- Hollinger FB, and Ticehurst JR. Hepatitis A Virus. En :Fields BN, Knipe DM, Peter MH, et al., eds. Virology. 3ra ed. Vol. 1: Part II. Specific Virus Families. Picornaviridae. Philadelphia. New York. Lippincott-Raven Publishers. 1996; 735-782.
- Hollinger FB. Hepatitis B Virus. En :Fields BN, Knipe DM, Peter MH, et al., eds. Virology. 3ra ed. Vol. 2: Part II. Specific Virus Families. Hepadnaviridae. Philadelphia. New York. Lippincott-Raven Publishers. 1996; 2738-2807.
- Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell PH. Hepatitis A. Detection by immune electron microscopy of a virus like antigen association with acute illness. Science 1973; 182:1026-1028.
- Raymond SK. Hepatitis A. Lancet 1998; 34: 1643-1649.
- Roseblum LS, Villarino ME, Nainan OV, et al. Hepatitis A outbreak in a neonatal intensive care unit: risk factors for transmission and evidence of prolonged viral excretion among preterm infants. J. Infect. Dis. 1991; 164: 476-482.
- Pañella H., Bayas JM, Maldonado R, Caylá JA, Vilella A, Sala C, et al. Brote epidémico de hepatitis A relacionado con una guardería. Gastroenterol y Hepatol 1998; 21: 319-323.
- Chudy M, Budek I, Keller-Stanislawski B, McCaustland KA, Neidhold S, Robertson B, et al. A new cluster of Hepatitis A infection in hemophiliacs traced to a contaminated plasma pool. J Med Virol 1999; 57: 91-99.
- Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, McCaustland KA, Evatt, BL. Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States. Transfusion 1998; 38: 573-579.
- Robertson BH, Jansen RW, Khanna B, et al. Genetics relatedness of hepatitis A virus strains recovered from different geographical regions. J Gen Virol 1992; 73: 1365-1377.

10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations and Reports. Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services. Atlanta Georgia. MMWR 1999; 48 (RR-12).
11. Villarejos VM, Serra J, Anderson-Visoná K, Mosley J. Hepatitis A in households. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 577-586.
12. Dal-Ré R, García-Corbeira P and 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; 60: 363-366.
13. Cruells MR, Mescia G, Gaibisso R, Ramírez M, Gutiérrez M, Kohen S, et al. Estudio epidemiológico de los virus de la hepatitis A y E en diferentes poblaciones de Uruguay. *Gastroenterol y Hepatol* 1997; 20: 295-298.
14. Sathar MA, Soni PN, Fernandes-Costa FJTD, Wittenberg DF, and Simjee AE. Racial differences in the seroprevalence of hepatitis A virus infection in Natal/KwaZulu, South African *J Med Virol* 1994; 44: 9-12.
15. McMahon BJ, Beller M, William J, et al. A program to control of outbreaks of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 733-739.
16. Saggiocca L, Amoroso P, Stroffolini T, Adamo B, Tosti ME, Lettieri G, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1136-1139.
17. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The Changing epidemiology of Hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies. *JAMA*. 1990; 263: 1218-1222.
18. Davison F, Alexander GJM, Trowbridge R, Fagan EA, Williams R. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes of chronic HBsAg carriers. *Hepatology* 1987; 4: 37-44
19. The program of the World Health Organization in the international surveillance of viral hepatitis B. *Am J Med Sci* 1975; 270: 283-285.
20. Forns X y Ampurdarnés S. Clínica de las hepatitis virales, hepatitis aguda, hepatitis crónica, carcinoma hepatocelular. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 1995; 13 (supl.1): 71-83.
21. Rodrigo L, Rodríguez M, Linares A. Etiología y epidemiología de la hepatitis crónica. *Gastroenterol y Hepatol* 1994; 17:50-59.
22. Centers of Disease Control and Prevention (CDC). Final 1993 report of specified notifiable diseases. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Services. Atlanta Georgia MMWR 1994, 43: 597-603.
23. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000; 18 (Suppl 1): S17-S19.
24. Saggiocca L, Stroffolini T, Amoroso P, Manzillo G, Ferrigno L, Converti F, Palumbo F, Izzo E, and Mele A. Risk factors for acute hepatitis B: a case-control study. *J V Hepatitis* 1997; 4:63-66.
25. Visoná KA, Eduarte CE, Zamora E y Salazar LM. Estudio epidemiológico de las hepatitis virales en San Ramón y Palmares de 1972-1985. *Acta Med Costarric* 1989; 33: 69-77.
26. Esquivel J, Fernández L, Hevia F, Martín A, Mora J y Salóm I. Diagnóstico y prevención de las hepatitis virales. En: Esquivel JM. 1 Hepatitis. 2 Hepatitis Viral Humana, 1ra. ed EDENASS-CCSS. San José. Costa Rica. 1990; 1-22.
27. Wu JS, Hwang L-Y, Goodman KJ. Hepatitis B vaccination in high-risk infants: 10-year follow-up. *J Infect Dis* 1999; 179: 1319-1325.
28. Harpaz R, McMahon BJ. Elimination of new chronic hepatitis B virus infection: results of the Alaska immunization program. *J Infect Dis* 2000; 181: 413-418.
29. Decker RH, Overby LR, Ling CM, Frosner G, Deinhardt F, Boggs J. Serologic studies of transmission of hepatitis A in humans. *J Infect Dis* 1979; 139: 74-82.
30. Visoná KA. Viral Hepatitis in a Developing Country. Ph.D Thesis, 1992; University of Copenhagen, Denmark.
31. Arauz R, P., Norder H., Visona K. A., and Magnius OL. Genotype F Prevails in HBV Infected Patients of Hispanic Origin in Central America and May Carry The precore Stop Mutant. *J Med Virol* 1997; 51: 305-312.
32. Serra J, Visoná KA, Villarejos VM, Castillo C, Serrano AM. Inmunidad pasiva contra la hepatitis A y B por anticuerpos maternos. VII Jornadas Latinoamericanas y I Congreso Nacional de Hepatología. San José, Costa Rica 1981; octubre 21-24.
33. Villarejos VM, Visoná KA, Serra J, Mosley JW. Observaciones sobre la ocurrencia de infecciones por el virus de hepatitis tipo A en un área endémica. VII Jornadas Latinoamericanas y I Congreso Nacional de Hepatología. San José, Costa Rica, 1981; octubre 21-24.
34. Ministerio de Planificación Nacional y Política Económica (MIDEPLAN). Area de Análisis del Desarrollo: Unidad de Desarrollo Social. Sistema de Indicadores Sobre Desarrollo Sostenible (SIDES). Principales indicadores sociales de Costa Rica. 1997; Serie N°2, 81-105.
35. Daruich JR, Rey JA, Pinchuk L, Igartúa EB, Zeilicoff R, Michellini J, et al. Prevalencia de anti HAV en población general en Buenos Aires, Argentina. XV Congreso da Associação Latino-Americana para o Estudio do Fígado-ALEF. G. E. D. 1998; 17 (supl.): 57.
36. Pinto PTA, Müller AM, Vieira MTM, Nóbrega ICP, Corrêa VLF. Soroprevalencia da hepatite A em serviço de medicina de familia. XV Congresso da Associação Latino-Americana para o Estudio do Fígado-ALEF. G. E. D. 1998; 17 (supl.): 57.
37. Lagos R, Potin M, Muñoz A, Abrego P, Martin O S, Ureta A M, et al. Anticuerpos séricos contra el virus de la hepatitis A entre personas de niveles socioeconómicos medios y bajos en un área urbana de Santiago, Chile. *Rev Med Chil*. 1999; 127: 429-436.
38. Talarmin A, Kazanji M, Cardoso T, Pouliquen J-F, Sankale-Suzanon J, Sarthou J-L. Prevalence of antibodies to hepatitis A, C, and E viruses in different ethnic groups in French Guiana. *J Med Virol* 1997; 52: 430-435.
39. Mayorga PO, Morales W, Paniagua M and Strannegard O. Prevalence of Antibodies to Hepatitis A, B, C, and E Viruses in a Healthy Population in León, Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55 17-21.
40. Kunasol P, Cooskley G, Chan V F, Isahak I, John J, et al. Hepatitis A virus: declining seroprevalence in children and adolescents in southeast Asia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29: 255-262.
41. Galvao-Alves J, Tyll J, Brum A, Rzetelna H, Mello MAS, Moneró F, et al. Incidência de HBsAg em 90632 doadores de sangue. XV Congresso da Associação Latino-Americana para o Estudio do Fígado-ALEF. G. E. D. 1998; 17 (supl.): 59.
42. Cabezas C, Reátegui J, Suárez M, Romero DG, Carrillo C, Vallenás F, et al. Hiperendemicidad de hepatitis virales B y delta en pueblos indígenas de la amazonia peruana. XV Congresso da Associação Latino-Americana para o Estudio do Fígado-ALEF. G. E. D. 1998; 17 (supl.): 61.
43. Calvo N. Evaluación serológica de la inmunización infantil contra el virus de hepatitis B en Pérez Zeledón. Costa Rica, 1999. Universidad Nacional Autónoma, Sistema de Posgrado. Posgrado Regional en Ciencias veterinarias Tropicales. Mención en Epidemiología, Heredia, noviembre 19, 2000.