

## Artículo original

## Protección contra hepatitis A en la adolescencia: asociación de seroprevalencia y antecedentes clínico-epidemiológicos

Pablo González Aguilar\*, Luisa de Wouters\*\*, Sumi Ishida\*, Amalia Martorano\*\*\* y Ricardo Ruttimann\*\*\*\*

### Resumen

**Introducción.** Conocer la seroprevalencia de IgG+ para hepatitis A (HAV+) es útil para diseñar una estrategia de prevención. Algunos antecedentes clínicos parecerían asociarse con seropositividad.

**Objetivos:** 1) Estimar la seroprevalencia de HAV en nuestra población adolescente. 2) Evaluar la asociación de HAV+ con algunos antecedentes clínicos.

**Diseño.** Estudio de corte transversal en una muestra de conveniencia: población que asiste a la sección Medicina del Adolescente del Hospital Privado de Comunidad.

**Resultado principal:** % de HAV+; odds ratio (OR) (IC 95%) para HAV+.

**Población y métodos.** Se interrogó a 250 adolescentes sanos de 10 a 20 años que asistían a un control en salud sobre: antecedentes personales y familiares de hepatitis, concurrencia a guardería antes de los 2 años, acceso a agua de red, aplicación de gamma-globulina de banco y cobertura social. Se solicitó IgG antiHAV por método MEIA.

**Resultados.** Varones 67,2%; edad (años): mediana (p 25-75)16,04 (13,1-18,03).

Seroprevalencia global: HAV+: 26,8%.

Antecedentes personales de hepatitis: 10%. Antecedentes familiares de hepatitis: 12,8%. Agua de pozo: 46%. Guardería: 13,2%. Recibieron gamma-globulina: 0,8%.

**Análisis bivariado:** En adolescentes con antecedentes personales de hepatitis: HAV+: 25/25 (100%).

De los 225 sin historia personal de hepatitis: Antecedente de hepatitis en conviviente: Sí: HAV+ 51,8% NO: HAV+: 13,6%; p= 0, 00002. OR (IC 95%) 7,26 (3,11-16,18).

Agua de pozo: Sí: HAV+ 24%; NO: HAV+ 13,2%; p= 0, 03. OR (IC 95%) 2,14 (1,07-4,25). Guardería: Sí: HAV+ 23,3%; NO: HAV+ 17,4%; NS. OR (IC 95%) 1,3 (0,5-3,5).

Afiliado a PAMI: Sí: HAV+32, 8%; NO: HAV+ 13, 04%; p= 0, 001. OR (IC 95%) 3, 25 (1,62-6,52).

Todos los antecedentes negativos (sin considerar la cobertura): HAV+ 5,6%; al menos un antecedente positivo: HAV+ 27%; p< 0,0001. OR (IC 95%)= 0,16 (0,06-0,43). Entre los no afiliados a PAMI y sin antecedentes positivos, el 0% fue HAV+.

El análisis de regresión logística múltiple permitió controlar el efecto de confusión de los antecedentes estudiados. Los OR ajustados fueron prácticamente similares a los del análisis bivariado.

**Conclusiones y recomendaciones:** A) Si se planeara elaborar una estrategia de prevención para Hepatitis A en una población similar a la nuestra, las

siguientes sugerencias podrían ser de utilidad:

a) Adolescentes que refirieron antecedentes personales de hepatitis (100% HAV+): no vacunar.

b) Adolescentes que tuvieron algún conviviente con hepatitis (51,8% HAV+): serología prevacunación.

c) Adolescentes sin antecedentes (5,6% HAV+): "vacunación sucia".

B) En nuevas investigaciones podría evaluarse el poder discriminativo de un modelo de predicción clínica basado en nuestras observaciones.

**Palabras clave:** hepatitis A, adolescentes, seroprevalencia, seroepidemiología, factores de riesgo.

### Summary

**Introduction.** Knowledge of the prevalence of hepatitis A IgG is useful in the design of prevention strategies. Certain positive findings in the medical history may be associated with seropositivity.

**Objectives.** 1) To estimate HAV seroprevalence in our adolescent population. 2) To determine the relationship between HAV+ and positive findings in medical history.

**Design.** Cross-sectional study in a convenience sample: adolescents attending the Unit of Adolescent Medicine at the Hospital Privado de Comunidad. Primary outcome measures: % of HAV+; OR (CI-95%) for HAV+.

**Population.** 250 healthy adolescents 10 to 20 years old, who were seen in a health control visit, were questioned for: personal and family history of Hepatitis A, day care attendance before the age of two, running water supply availability, recent receipt of pooled immunoglobulin and health insurance. A blood sample for IgG-HAV (MEIA) was obtained.

**Results.** Males. (67.2%). Age (years) median (p25-75): 16.04 (13.1-18.03).

Global seroprevalence: HAV+: 26.8%.

Positive personal history for hepatitis A: 10%.

Positive family history for hepatitis A 12.8%. Lack of running water supply: 46%. Day care attendance: 13.2%. Recent receipt of pooled immunoglobulin: 0.8%.

Bivariate analysis: Personal history of hepatitis A: HAV+ 25/25 (100%).

Among the remaining 225 (no personal history of hepatitis):

Family history of hepatitis: YES: HAV+51.8%, NO: HAV+ 13.6%; p= 0.00002.

OR (CI 95%) 7.26 (3.11-16.18).

Non-running water supply: YES: HAV+ 24%; NO: HAV+ 13.2%; p= 0.03. OR (CI 95%) 2.14 (1.07-

**Aclaración de intereses:**  
No existió participación de la empresa farmacéutica en este trabajo.

\* Servicio de Pediatría y Medicina del Adolescente.

\*\* Sección de Infectología.

\*\*\* Sección de Microbiología. Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata.

\*\*\*\*Dirección de Productos Biológicos. Laboratorio GSK Argentina.

**Correspondencia:**  
Pablo González Aguilar.  
Córdoba 4545 (7600).  
Mar del Plata.  
Argentina.  
Correo electrónico:  
paguilar@copenet.com.ar

4.25). Day care attendance: YES: HAV+ 23.3%; NO: HAV+ 17.4%. NS.

Public health insurance (PAMI): YES: HAV+ 32.8%; NO: HAV+ 13.04%;  $p=0.001$ . OR (CI 95%) 3.25 (1.62-6.52). No positive findings in medical history (medical insurance not considered): HAV+ 5,6%. Not covered by PAMI and no positive findings in medical history: HAV+ 0%.

Multiple logistic regression analysis allowed controlling for confounding variables. The adjusted OR were very similar to those of the bivariate analysis.

#### Conclusions and recommendations.

A) If a hepatitis A prevention program is to be considered and the population is similar to ours, these suggestions could prove useful:

1) Adolescents with personal history of hepatitis (100% HAV+): no vaccine is needed.

2) Adolescents with family history of hepatitis (51.8% HAV+): pre-vaccine serum test.

3) Adolescents with no risk factors (5.6% HAV+): vaccine without testing.

B) Further research would be useful in order to assess the discriminative power of a clinical prediction model based on our observation.

**Key words:** hepatitis A, adolescents, seroprevalence, seroepidemiology studies, risk factors.

## INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis A es el agente etiológico más frecuente de hepatitis infecciosa en Argentina. Si bien produce una hepatitis aguda que no evoluciona hacia la cronicidad, puede ocasionar hepatitis colestásica recurrente y desencadenar una hepatitis autoinmune; a su vez, es responsable de la mayoría de las hepatitis fulminantes de alta mortalidad: 1/1.000 casos de ictericia.<sup>1</sup> En el Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan, sobre 120 casos de insuficiencia hepática fulminante internados entre 1993 y 1999, 72 correspondieron a pacientes con hepatitis A.<sup>2</sup>

Los estudios epidemiológicos de Latinoamérica no permiten comparar fácilmente la seroprevalencia en diferentes países, dado que provienen de poblaciones socioeconómicamente muy heterogéneas. A pesar de ello, hasta hace unos 15 años hubo acuerdo en considerar a nuestra región área hiperendémica, esto es: se estimaba que prácticamente el 100% de los niños mayores de 5 años eran seropositivos para hepatitis A (HAV+).<sup>3</sup> Sin embargo, es esperable que las mejoras sanitarias hayan disminuido la prevalencia. Así parecen demostrarlo algunos estudios de prevalencia realizados en nuestro país y otros de Latinoamérica.<sup>4</sup> En Argentina, estudios de seroprevalencia muestran que entre

11,4 a 84% de los niños presentan evidencia de infección pasada (IgG anti-HAV+), según las áreas.<sup>5</sup> Datos del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, entre los años 95-97, sobre 677 niños menores de 13 años, indican que en el grupo de 13 años (n: 115), la seroprevalencia global fue del 29,6%; mientras que en los que residían en Capital Federal era del 20%, en los que vivían en el conurbano alcanzaba el 48%.

Todos estos datos indican que Argentina sería un país no uniforme con respecto a la prevalencia.

Si bien no existe a la fecha suficiente evidencia sobre la eficacia en relación con el costo de los programas de vacunación universal contra la hepatitis A,<sup>6</sup> la vacuna se encuentra entre las mejores medidas de prevención. En general se considera a la infancia como el momento más apropiado para la inmunización.<sup>7</sup> Cualquiera sea la edad de inmunización, el uso racional debería basarse en estimaciones precisas de la prevalencia. Si ésta es muy alta, podría tener sentido la serología prevacunación y si, por el contrario, es muy baja, lo racional sería proceder a la vacunación "sucia".<sup>8,9</sup>

### Objetivo principal

Estimar la prevalencia de HAV+ en la población adolescente que consulta en nuestra sección.

### Objetivos secundarios

- 1) Evaluar la posible asociación entre seroprevalencia y antecedentes de riesgo vinculados con la exposición previa al virus de la hepatitis A.
- 2) Enunciar algunas recomendaciones de utilidad clínica sobre el uso racional de la vacuna.

## POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio observacional (corte transversal) sobre una muestra de conveniencia, no probabilística.

### Población

La sección Medicina del Adolescente del Hospital Privado de Comunidad de Mar del Plata provee servicios de salud a una población urbana compuesta por 18.000 adolescentes de entre 10 a 25 años de edad, mayor-

mente de clase media, con excepción de los afiliados al PAMI (aproximadamente 4.000). Estos últimos conforman una población de nivel socioeconómico bajo. Entre junio de 1996 y diciembre de 1997 se seleccionó e interrogó a 250 adolescentes (solos o con sus padres) sanos asintomáticos que concurren a la sección, y que cumplían con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión

- Tener entre 10 y 20 años inclusive.
- Sanos y asintomáticos.
- Concurrentes a un control de salud en nuestra sección.
- Indicación de extracción de sangre para:
  - Medición de colesterol.
  - Curva de LHRH para evaluación de varicocele.
  - Determinación serológica de IgG para HAV como única indicación.
- Dispuestos a efectuarse la serología de HAVIgG.

El consentimiento informado para la extracción se obtuvo en forma verbal.

#### Criterios de exclusión

- Haber recibido la vacuna contra hepatitis A.
  - Portadores de enfermedades crónicas.
- Se creó una base de datos en la que se consignó: edad, sexo y cobertura social (planes de salud, medicina prepaga, obras sociales y PAMI).

Se interrogó sobre los siguientes posibles antecedentes de riesgo para HAV+:

- Antecedentes personales de hepatitis.
- Antecedentes de hepatitis en conviviente.
- Uso de agua de pozo.
- Concurrencia a guardería antes de los 2 años de edad.
- Administración de gammaglobulina de banco en el año previo.

Se solicitaron anticuerpos IgG para HAV (método MEIA: *micro particle enzyme immunoassay*).

#### Resultados principales

Porcentaje (%) de individuos HAV+; *odds ratios* con intervalos de confianza del 95% [OR (IC 95%)] como medida de asociación entre los posibles antecedentes de riesgo y positividad para HAV.

#### Análisis estadístico

Para el análisis bivariado se usó la prueba de  $X^2$  o la prueba exacta de Fisher según correspondiera; también se obtuvieron OR (IC 95%).

Se llevó a cabo un análisis de regresión logística para ajustar el posible efecto de confusión de las variables de predicción entre sí.

#### Tamaño de la muestra

Con una hipótesis de seroprevalencia del 35%, una muestra de 250 individuos permite detectar una diferencia de % de HAV+ del 10% (por ejemplo: 35% vs. 25%) con un error alfa de 0,05 y un poder beta de 0,93.

Se consideró de significación estadística un valor de *p* menor a 0,05. Para los *odds ratios*, el intervalo de confianza del 95% no debía incluir a la unidad.

Se utilizó el paquete estadístico Stata versión 6.0. Lic. # 196044956.

#### RESULTADOS

No hubo adolescentes que se rehusaran a la determinación de la serología.

Los resultados se detallan en la *Tabla I*.

Se incluyeron 168 varones (67,2%) y 82 mujeres (32,8%), con una mediana de edad de 16,04 años ( $p_{25-75} = 13,1-18,3$ ).

La seroprevalencia global para HAV fue de 26,8%.

Se hallaron las siguientes frecuencias de posibles antecedentes de riesgo: antecedentes personales de hepatitis 10%, antecedente de hepatitis en conviviente 12,8%, consumo de agua de pozo en la casa 46% (115/250), concurrencia a guardería antes de los 2 años 13,2%, haber recibido inmunoglobulina en el año previo 0,8%.

En el análisis bivariado se midió la tasa de prevalencia de HAV+ asociada a cada uno de los antecedentes de riesgo en la población, calculando los OR con intervalos de confianza del 95% (*Tabla I*).

No hubo asociación estadísticamente significativa con la edad;  $p = 0,077$ ; OR (IC 95%) 1,12 (0,99-1,26).

El antecedente personal de hepatitis tuvo una predicción perfecta: 25/25 (100%) fueron HAV+ (OR no calculable), por lo que las demás variables se evaluaron excluyendo a este grupo, en los 225 adolescentes remanentes.

La concurrencia a guardería no predijo mayor prevalencia: 23,3% fue HAV+ contra 17,4% de los que no concurrieron;  $p=NS$ . OR (IC 95%) 1,3 (0,5-3,5).

En cambio, el antecedente de hepatitis en conviviente, el consumo de agua de pozo y el ser afiliado a PAMI, se asociaron significativamente con mayor prevalencia (Tabla 1).

Si el sujeto presentaba todos los antecedentes de riesgo negativos, sin tener en cuenta la cobertura, la prevalencia fue de 5,6% (5/88) y si al menos uno de ellos era positivo, 27% (37/137);  $p=0,0001$ ; OR (IC 95%) 0,16 (0,06-0,43).

Entre los no afiliados a PAMI y sin antecedentes, la prevalencia de HAV+ fue de 0%.

### Análisis de regresión logística múltiple

En el modelo de regresión logística se incluyeron las variables que presentaron sig-

nificación estadística en el análisis bivariado y la edad, debido a que ésta tiene plausibilidad biológica como para comportarse como factor de riesgo. Sólo se incluyeron los 225 sujetos sin antecedentes personales de hepatitis: los OR (IC 95%) ajustados se muestran en la Figura 1, y no mostraron variaciones importantes en relación con los del análisis bivariado.

### DISCUSIÓN

#### Prevalencia global

La prevalencia global (26,8%) se encuentra entre las más bajas comunicadas en el país y en Latinoamérica en la población adolescente.<sup>10-13</sup> Debido a que la extracción social de nuestros pacientes (excepto los afiliados a PAMI, quienes tuvieron más probabilidades de ser seropositivos) es mayoritariamente de clase media, quizá la baja seroprevalencia hallada sea su conse-

TABLA 1: Antecedentes de riesgo para seropositividad de hepatitis A. Análisis bivariado. Proporciones, % de individuos HAV+ y odds ratios e intervalos de confianza del 95%: OR (IC 95%) para HAV+ en relación con antecedentes de riesgo en 250 adolescentes entre 10 y 20 años.

Variable	HAV+ n/n		(%)	OR (IC 95%)	p
Edad (por año)*	-----	-----	-----	1,12 (0,99 - 1,26)	0,077
Antecedente personal de hepatitis	sí	25/25	(100%)	-----**	-----
Antecedente de hepatitis en conviviente	sí	14/27	(51,8 %)	7,26 (3,11 -16,18)	0,00002
***	no	27/198	(13,6 %)		
Agua de pozo	sí	25/104	(24%)	2,14 (1,07 - 4,25)	0,03
***	no	16/121	(13,2%)		
Concurrencia a guardería	sí	7/30	(23,3 %)	1,3 (0,5 - 3,5)	NS
***	no	34/195	(17,4%)		
Afiliado a PAMI	sí	21/64	(32,8%)	3,25 (1,62 - 6,52)	0,001
***	no	21/161	(3,04%)		
Todos los antecedentes negativos	sí	5/88	(5,6 %)	0,16 (0,06 - 0,43)	<0,001
****	no	37/137	(27%)		

\* Proporción no calculable.

\*\* Odds ratio no calculable.

\*\*\* Sobre 225 individuos sin antecedentes personales de hepatitis.

\*\*\*\* Sin antecedentes de riesgo y no afiliados a PAMI, HAV+ 0%.

cuencia natural. En los estudios citados anteriormente, la extracción socioeconómica fue un fuerte factor predictivo de seroprevalencia. Esta “doble endemia” puede observarse en nuestro estudio con los afiliados a PAMI, quienes tuvieron casi tres veces más probabilidades de ser seropositivos, luego de controlar el efecto de confusión de las demás variables de predicción. Quizá sea excepción el trabajo sobre prevalencia de HAV en niños de la calle de la ciudad de Montreal, publicado por Roy y col., en el que se comunica una seroprevalencia del 4,7%.<sup>14</sup>

### Asociación con posibles antecedentes de riesgo

Es de destacar que la totalidad de los adolescentes que refieren haber tenido hepatitis fueron seropositivos. Más de la mitad de quienes no tuvieron hepatitis pero convivieron con alguien que sí padeció la enfermedad, tuvieron anticuerpos para hepatitis A; sus probabilidades de ser seropositivos fueron casi ocho veces más elevadas.

Por otra parte, si bien el antecedente de concurrencia a guardería antes de los 2 años,

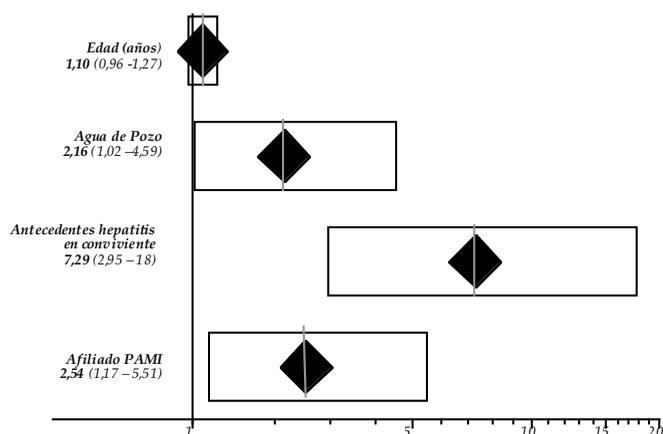
mostró una tendencia a una mayor probabilidad de ser HAV+, esta asociación no fue estadísticamente significativa. Queiroz y col., investigaron este aspecto en profundidad en niños de Goiana, Brasil, y señalaron una correlación positiva entre el tiempo de permanencia en guardería (pocos meses contra más de un año) y la seroprevalencia de HAV.<sup>15</sup> En nuestro estudio se evaluó esta variable en forma dicotómica, y por lo tanto, menos precisa. Es posible que esto haya complicado la demostración de una eventual asociación entre este antecedente y la seroprevalencia.

La relación entre el uso de agua de pozo y HAV+, fue estadísticamente significativa, pero no fue muy firme. El uso de agua de pozo en nuestra ciudad no se relaciona forzosamente con bajo nivel socioeconómico. Extensas zonas residenciales carecen de agua de red.

Por último, en aquellos adolescentes que respondieron negativamente a las preguntas sobre antecedentes de riesgo, sin considerar la cobertura, la seroprevalencia observada fue del 5,6%. Si se considera sólo a aquellos que no pertenecían al PAMI, la tasa fue del 0%.

FIGURA 1. Antecedentes de riesgo para seroprevalencia de Hepatitis A: análisis multivariado.

### HAV +: Odds ratio (IC 95%) de antecedentes de riesgo en 225 adolescentes sin antecedentes de hepatitis



La escala es logarítmica.

La diagonal del rombo marca la estimación puntual del OR.

El extremo izquierdo de la barra marca el límite inferior del intervalo de confianza y el derecho, el superior.

Las variables ubicadas a la derecha de la unidad se comportan como factores de riesgo.

### Utilidad clínica en la toma de decisiones

La preocupación por el uso racional de la vacuna contra la hepatitis A ha llevado a una serie de consideraciones que tienen en cuenta la seroprevalencia estimada en una población, así como algunos factores entendidos como *de riesgo*.<sup>16</sup> Estudios de efectividad en relación con el costo de la vacuna de hepatitis A realizados en viajeros han estimado que la serología prevacunación sería económicamente efectiva, con tasas de seroprevalencia mayores a 35%.<sup>8,9</sup>

Las observaciones de nuestro estudio parecen mostrar que unas pocas preguntas muy simples permitirían predecir con cierto grado de exactitud el estado serológico de HAV, al menos en una población de características similares a la de nuestro estudio. Si los intervalos de confianza mostraran una aceptable precisión, podría ser útil la confección de un modelo de predicción clínica. El comportamiento predictivo de tal modelo podría evaluarse en otros grupos de adolescentes.

### Limitaciones del estudio

Estos hallazgos deben tomarse con precaución debido a que provienen de un estudio de corte transversal, la muestra es no probabilística y de conveniencia. En relación con este último aspecto, aproximadamente dos tercios de los 250 adolescentes que componen la muestra poseían antecedentes que hacían conveniente un dosaje de colesterol o presentaban varicocele. Esto último explica la mayor proporción de varones en la muestra. No parece haber razones para pensar que estos antecedentes se asocien con una seroprevalencia de HAV+ diferente a la de la población general de nuestra sección. Sin embargo, no se puede asumir que el perfil epidemiológico hallado se reproduzca sistemáticamente en otro tipo de población.

### CONCLUSIONES

Si estos hallazgos fueran aplicables a una población de características similares, estos datos permiten algunas recomendaciones para el uso racional de la serología y de la vacuna contra hepatitis A:

- a) Adolescentes que refieren historia personal de hepatitis (100% HAV+): no sería necesario vacunar.
- b) Adolescentes que tuvieron algún conviviente con hepatitis (51,8% HAV+): serología prevacunación.
- c) Adolescentes sin antecedentes (5,6% HAV+): vacunación "sucía".

Nuevas investigaciones harán posible evaluar la utilidad de las preguntas formuladas, como instrumento de predicción clínica del estado serológico para HAV. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Viral Hepatitis. En: Evans A, Kaslow R. Viral infections of humans, 4<sup>th</sup> ed. New York: Plenum Publishing Corporation, 1997.
2. Cervio G, Dip M, Bianco G y col. Trasplante hepático en la falla hepática fulminante por virus A en pediatría. *Medicina Infantil* 2000; 7:185-188.
3. Fay OH, Hadler SC, Maynard JE et al. Hepatitis in the Americas. *Pan Am Health Organ Bull* 1988; 19:401-405.
4. Tapia-Conyer R, Santos JI, Calcavanti AM, et al. Hepatitis A in Latin America: A changing epidemiological pattern. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:825-829.
5. González J, Fay O, Cañero-Velasco MC, Fernández E, Carchio E, Moreiro R, et al. Infección por virus de la hepatitis A en Argentina. Ensayo piloto. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27(5):331-4.
6. Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, de Wit GA, Evans D, Feilden R et al. Economic evaluation of vaccination programmes: A Consensus Statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics* 2002; 20(1):1-7.
7. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46(25):588. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45(RR-15):1-30.
8. Bryan JP, Nelson M. Testing for antibody to hepatitis A to decrease the cost of hepatitis A prophylaxis with immune globulin or hepatitis A vaccines. *Arch Intern Med* 1994; 154(6):663-668.
9. Tormans G, Van Damme P, Van Doorslaer E. Cost-effectiveness analysis of hepatitis A prevention in travellers. *Vaccine* 1992; 10(51):588.
10. Zacarías Sarah J, Vial Claro P, Lobos T. Prevalencia de anticuerpos IgG de virus de hepatitis A anti IgG VHA en un estrato socioeconómico ABC1. *Rev Med Clin Condes* 2001; 12(2):53-55.
11. Lagos ZR, Potin SM, Muñoz MA, Abrego SP, San Martín BO, Ureta CA, Bustamante FC. Anticuerpos séricos contra el virus hepatitis A en sujetos de nivel socioeconómico medio y bajo en comunas urbanas de Santiago. *Rev Med Chile* 1999; 127(4):429-36.
12. Riedeman GS, Ibarra VH, Reinhardt VG, Frosner G, Safary A. Prevalencia de anticuerpos anti-hepatitis A en escolares en la década actual. *Rev Med Chile* 1998; 126(10):1161-4.
13. Ferreira CT, Silva GL, Barros FC, Ferreira-Lima J. Seroepidemiología da hepatite A em dois grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. *Gastroenterol Endosc Diag* 1996; 15(3):85-90.
14. Roy E, Haley N, Leclerc P, Cedras L, Bedard L, Allard R. Seroprevalence and risk factors for hepatitis A among Montreal street youth. *Can J Public Health* 2002; 93(1):52-3.
15. Queiroz DA, Cardoso DD, Martelli CM, Martins RM, Porto SO, Borges AM, Azevedo MS, Daher RR. Risk factors and prevalence of antibodies against hepatitis A virus (HAV) in children from day-care centers, in Goiania, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1995; 37(5):427-33.
16. Avendaño Bertolo A, Cofré GJ, Lagos Zuccone R, Luchsinger FV, O'Ryan GM, Quezada Lagos A, Valenzuela BM, Zunino ME. Consideraciones sobre el uso programático de vacuna inactivada contra la hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infectol* 1999; 16(4):315-20.