

EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI VIRUS DE HEPATITIS A EN EL PERSONAL DE SALUD

Erramuspe C¹, Racca M¹, Sotelo V¹, Demarchi M¹.

RESUMEN

Introducción: La incorporación de la vacuna de la Hepatitis A (HA) en el año 2005 y las mejoras en las condiciones sanitarias y socioeconómicas disminuyeron la endemicidad de dicha enfermedad en nuestro país, pero generaron un corrimiento etario de la población vulnerable. El equipo de salud pertenece al grupo de riesgo ocupacional con recomendación de vacunación. Nuestro objetivo fue analizar el efecto de la edad sobre los niveles de anticuerpos IgG anti virus de la HA (VHA) en un grupo de trabajadores del ámbito sanitario del Hospital Córdoba. **Materiales y Métodos:** Se determinó IgG anti VHA por quimioluminiscencia. **Criterios de exclusión:** haber padecido HA y/o haber recibido la vacuna. Se realizó una breve encuesta para obtener datos epidemiológicos. Para el análisis estadístico se utilizó el test t-Student, una curva ROC y la prueba Chi-cuadrado. Valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Resultados: El grupo en estudio estuvo constituido por 90 profesionales entre 25-69 años. La seroprevalencia de IgG anti VHA fue 62,2%. Se detectaron 34 personas seronegativas con una edad promedio de $37,6 \pm 10,6$, que fue significativamente menor a la del grupo seropositivo $45,3 \pm 10,8$ años ($p = 0,0014$). El punto de corte etario fue 41 años ($p = 0,0001$; ABC=0,709; S=60,7%; E=73,5%). Los menores de 41 años presentaron una asociación estadísticamente significativa con IgG anti VHA negativa, OR=3,57. **Conclusiones:** Los profesionales menores de 41 años se asocian a serología anti VHA negativa. Debería evaluarse la indicación de realizar control serológico y vacunar a todo el personal que no presente anticuerpos protectivos al ingreso hospitalario.

Palabras claves: Hepatitis A; Personal de Salud; Seroprevalencia; Vacunación.

ABSTRACT

Introduction: The incorporation of the Hepatitis A (HA) vaccine in 2005 and the improvements in sanitary and socio-economic conditions reduced the endemicity of this disease in our country, but generated an age shift of the vulnerable population. The health personnel belongs to the occupational risk group with recommendation of vaccination. Our aim was analyze the effect of age on the levels of IgG antibodies against hepatitis A virus (HAV) in a group of health workers at the Hospital Córdoba. **Materials and Methods:** HAV-specific IgG antibodies was determined by chemiluminescence. **Exclusion criteria:** to have suffered HA and/or received HA vaccine. A brief survey was made to obtain epidemiological data. We used the t-Student test, ROC curve and Chi-square test for statistical analysis. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: The study group was formed by 90 professionals between 25-69 years. The seroprevalence of HAV-specific IgG antibodies was 62.2%. 34 seronegative persons were detected with a mean age of 37.6 ± 10.6 , which was significantly lower than the mean age of the seropositive group 45.3 ± 10.8 years ($p = 0.0014$). The age cut-off was 41 years ($p = 0.0001$; ABC = 0.709; S = 60.7%; E = 73.5%). Individuals under the age of 41 had a statistically significant association with negative HAV-IgG, OR = 3.57. **Conclusions:** Professionals under 41 years are associated with negative HAV IgG antibodies values. The indication to perform serological control and vaccinate any professionals who do not present protective antibodies at the time of hospital admission should be evaluated.

Keywords: Hepatitis A; health personnel; prevalence; vaccination.

INTRODUCCIÓN

La Hepatitis A (HA) es una enfermedad infecciosa causada por un virus ARN que pertenece a la familia Picornaviridae. Este virus hepatotrofo es eliminado por materia fecal, por lo que se transmite a través de la vía oral-anal. Los vehículos de transmisión más comunes, además del contacto directo con una persona infectada, son el agua y la comida contaminada, lo cual ocurre generalmente bajo condiciones sanitarias deficientes. Se manifiesta generalmente como una hepatitis aguda y autolimitada pero algunos casos pueden complicarse y progresar desfavorablemente¹.

El período de incubación suele ser de unos 14–28 días y sus síntomas clásicos comprenden fiebre, pérdida de apetito, diarrea, náuseas, molestias abdominales, coluria e ictericia. La presentación clínica es dependiente de la edad. En niños generalmente cursa de manera asintomática y pocas veces se ven complicaciones; mientras que en la población adulta, la mayoría se presenta de forma sintomática y su evolución suele ser más severa, hasta incluso desarrollar una hepatitis fulminante².

De acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación, el criterio de vigilancia para casos de HA son: a) Caso sospechoso hepatitis viral aguda: Toda persona que presente ictericia o elevación de las transaminasas a más de 2,5 veces el valor normal, no atribuible a otro motivo; b) Caso confirmado: caso sospechoso y resultados positivos para la detección de anticuerpos de clase IgM contra el VHA en muestra de suero, o con nexo epidemiológico con un caso confirmado de infección por el VHA³. En áreas endémicas, casi toda la población presenta anticuerpos protectivos IgG anti-VHA como resultado de la exposición subclínica durante la niñez; sin embargo, las mejoras en las condiciones sanitarias

y socioeconómicas de los países en desarrollo fueron disminuyendo la endemicidad de dicha enfermedad, produciendo un incremento de la población no inmunizada y por lo tanto vulnerable a la infección por este virus, resultando en la aparición de nuevos casos de HA en adolescentes y adultos jóvenes, en los cuales las complicaciones son mayores^{4,5}.

En el pasado, Argentina era considerada una zona de alta endemicidad para VHA, donde la infección con el virus ocurría de manera subclínica a edades tempranas⁶. Entre 1995–2004 se registró un incremento considerable en el número de casos de HA y esta enfermedad pasó a ser la principal causa de trasplante hepático en nuestro país. Es por esta razón que en el año 2005 se introduce la vacuna de la HA en el Calendario Nacional, como única dosis a los 12 meses de vida. Además, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la vacunación para los grupos considerados de riesgo, entre ellos se incluyen los trabajadores del ámbito sanitario, los cuales deben aplicarse dos dosis en intervalo de 6 meses, independientemente de la edad. En estos casos, debe realizarse la determinación de IgG anti VHA previo a la vacunación, no debiendo indicarse su colocación en el caso en que el resultado sea positivo^{7–11}.

El impacto de esta estrategia sanitaria se vio reflejado en un contundente descenso de los casos de la enfermedad en Argentina^{12–14}. Sin embargo, en Enero de 2018, semana epidemiológica 01/2018, desde el área de Epidemiología del Ministerio de Salud de Córdoba, se generó un alerta por un aumento del número de casos de HA en población adulta. La alerta se genera debido a que estos nuevos casos incluyen a personas que deberían estar vacunadas por su condición de riesgo, según lo recomendado por la OMS¹⁵.

El equipo de salud está en permanente contacto con enfermos y expuesto

EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI VIRUS DE HEPATITIS A EN EL PERSONAL DE SALUD

Erramuspe C¹, Racca M¹, Sotelo V¹, Demarchi M¹.

a diferentes microorganismos, es por esto que es indispensable que se encuentre protegido para evitar la infección y propagación de este virus.

Nuestros **objetivos** fueron determinar la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti VHA en un grupo de trabajadores del ámbito sanitario del Hospital Córdoba, y analizar la relación de los niveles de dichos anticuerpos con la edad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y analítico, que se llevó a cabo en el Hospital Córdoba, desde junio del 2018 a junio 2019.

Sujetos en estudio: Adultos que forman parte del equipo de salud del Hospital Córdoba.

Pertencientes a diferentes profesiones: Enfermeros, Médicos y Bioquímicos/Técnicos de Laboratorio.

Criterios de inclusión: Hombres y mujeres que se encontraran trabajando en el hospital desde, al menos 6 meses.

Criterios de exclusión: Personas que habían sido vacunadas anteriormente contra la HA, y aquellas que referían haber padecido una infección confirmada serológicamente por VHA.

Este proyecto fue presentado al Comité de Ética, CIES del Adulto del Hospital Córdoba. Todos los profesionales incluidos en el trabajo firmaron un Consentimiento Informado.

MÉTODOS

Se extrajeron muestras de sangre venosa periférica, que fueron recolectadas en tubos por sistema cerrado para la

obtención de suero, previa centrifugación a 3.500 rpm. Las muestras se conservaron refrigeradas a -70°C hasta el momento de su uso, que fue exclusivo para este estudio, y luego fueron descartadas.

Determinación de IgG anti VHA:

Se realizó mediante quimioluminiscencia en muestras de suero, en un autoanalizador ARCHITECT (Abbott). Los resultados fueron expresados como S/CO (relación de positividad). Esta unidad es cualitativa y tiene una relación directa con la cantidad de IgG anti VHA en la muestra. Valores $\geq 1,00$ son considerados Reactivos, mientras que valores $< 1,00$ son considerados No Reactivos.

Datos epidemiológicos: Se obtuvieron a través de una encuesta realizada al momento de la extracción (Anexo 1).

Análisis estadístico de los datos

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante los programas informáticos "GraphPad Instat" y "MedCalc".

Para analizar la diferencia entre las medias se utilizó el test t-Student; la edad de corte se obtuvo por medio de una curva ROC, y para evaluar asociación se realizó la prueba Chi-cuadrado.

Los valores de p menores a 0,05 ($<0,05$) fueron considerados estadísticamente significativos.



HOSPITAL CÓRDOBA – SERVICIO DE BIOQUIMICA

**FICHA EPIDEMIOLÓGICA
HEPATITIS A**

DATOS DEL PACIENTE

APELLIDO:		NOMBRE:	
FECHA DE NACIMIENTO:	EDAD:	SEXO: M <input type="checkbox"/>	F <input type="checkbox"/>
NACIONALIDAD:		LUGAR DE RESIDENCIA:	
PROFESIÓN/OCUPACIÓN:		SERVICIO:	

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

- Ha padecido alguna vez de Hepatitis A SI NO NS/NC
- Ha padecido, que usted recuerde, síntomas compatibles con Hepatitis (Ictericia, anorexia, dolor abdominal) SI NO NS/NC
- Ha estado en contacto con un caso confirmado de Hepatitis A SI NO NS/NC
- Ha estado en contacto con un caso sospechoso de Hepatitis A SI NO NS/NC

Contacto familiar	<input type="checkbox"/>
Contacto laboral	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>

- Ha viajado a zonas endémicas de África, Asia, América Central y/o Sudamérica SI NO NS/NC
- Convive con niños que asisten a jardín/guardería SI NO NS/NC

ANTECEDENTES DE VACUNACIÓN CONTRA LA HEPATITIS

- Se ha vacunado previamente contra la Hepatitis A SI NO NS/NC
- Fecha:
- Se ha vacunado previamente contra la Hepatitis B SI NO NS/NC

Anexo 1: Encuesta epidemiológica.

EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI VIRUS DE HEPATITIS A EN EL PERSONAL DE SALUD

Erramuspe C¹, Racca M¹, Sotelo V¹, Demarchi M¹.

RESULTADOS

Se encuestaron 102 profesionales del Hospital Córdoba, 8 fueron excluidos por haber padecido HA y 4 por haber recibido la vacuna contra VHA.

En el grupo en estudio se incluyeron 90 profesionales: 32 Médicos, 29 Enfermeros y 29 Bioquímicos/Técnicos de Laboratorio; distribuidos en un rango de 25-69 años, de ambos sexos. El 82% fueron mujeres.

	PROFESIÓN	EDAD	IgG VHA		PROFESIÓN	EDAD	IgG VHA		PROFESIÓN	EDAD	IgG VHA
1	Enfermera	35	9,44	31	Médica	27	0,17	61	Médica	43	5,96
2	Bioquímica	57	7,94	32	Médico	60	0,17	62	Enfermera	30	5,77
3	Médica	37	8,68	33	Enfermera	55	2,51	63	Médica	30	2,28
4	Bioquímica	50	10,28	34	Enfermero	29	1,85	64	Médica	52	5,74
5	Médico	38	0,18	35	Bioquímica	40	7,04	65	Enfermera	31	0,99
6	Bioquímica	62	12,75	36	Médica	25	0,17	66	Enfermera	35	5,41
7	Enfermera	53	10,01	37	Enfermera	56	5,11	67	Enfermero	62	4,99
8	Médica	40	9,77	38	Médica	42	6,58	68	Enfermera	56	4,99
9	Técnica	29	0,14	39	Médico	41	0,71	69	Enfermero	33	12,14
10	Enfermera	50	12,53	40	Médica	41	5,82	70	Médica	45	13,74
11	Enfermera	46	9,65	41	Técnico	60	6,55	71	Médico	42	10,86
12	Bioquímica	28	0,22	42	Técnica	50	6,62	72	Bioquímica	33	0,27
13	Bioquímica	26	5,06	43	Médico	54	6,49	73	Médica	25	0,68
14	Bioquímica	50	0,11	44	Enfermero	39	3,79	74	Médica	27	0,26
15	Enfermera	41	0,3	45	Bioquímica	53	0,21	75	Médica	28	17,43
16	Bioquímica	42	11,58	46	Médica	50	5,47	76	Enfermera	58	12,49
17	Médica	54	0,53	47	Técnica	53	0,14	77	Enfermera	32	15,47
18	Bioquímica	26	13,92	48	Enfermera	62	6,76	78	Enfermera	50	15,13
19	Técnico	60	0,28	49	Médica	54	5,28	79	Médica	39	0,16
20	Bioquímica	57	12,51	50	Técnica	45	0,16	80	Médica	27	0,18
21	Médica	29	0,91	51	Bioquímica	42	3,34	81	Enfermera	40	0,26
22	Médica	29	0,18	52	Bioquímica	30	0,15	82	Médica	28	0,15
23	Bioquímica	32	0,27	53	Médica	32	2,96	83	Bioquímica	29	0,31
24	Enfermera	57	7,47	54	Médica	45	6,11	84	Enfermera	53	0,22
25	Enfermera	59	8,4	55	Técnica	54	5,67	85	Médica	41	0,3
26	Enfermero	41	7,86	56	Bioquímica	34	2,41	86	Bioquímica	35	13,74
27	Bioquímica	35	0,15	57	Técnica	33	5,15	87	Bioquímica	69	12,98
28	Médico	40	0,26	58	Médico	33	0,19	88	Bioquímica	54	13,96
29	Médico	44	7,86	59	Enfermera	41	5,63	89	Enfermera	29	0,18
30	Enfermera	46	13,49	60	Enfermero	44	0,19	90	Enfermera	40	11,14

En la **Tabla 1** se muestra la prevalencia de anticuerpos IgG anti VHA según edad y profesión, del personal incluido.

De las 90 muestras analizadas, 56 presentaron valores de IgG-VHA positivos. La prevalencia relativa de anticuerpos IgG-VHA en la población estudiada fue de 62,2% (Figura I).

El 37,8% (34/90) presentó serología anti VHA negativa, con una edad promedio de $37,6 \pm 10,6$, que fue significativamente menor a la del grupo seropositivo, $45,3 \pm 10,8$ años ($p=0,0014$) (Figura II).

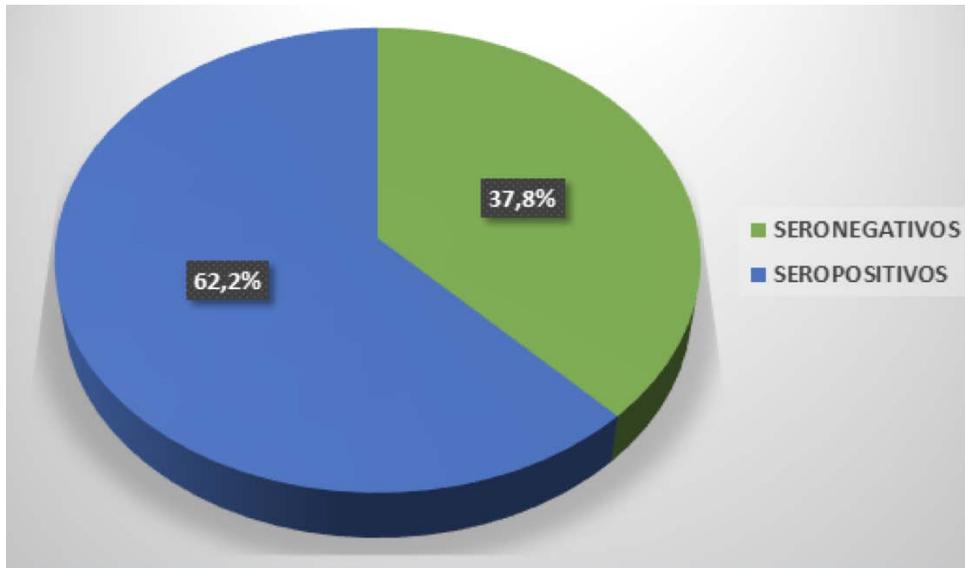


Figura I: Seronegativos versus seropositivos.

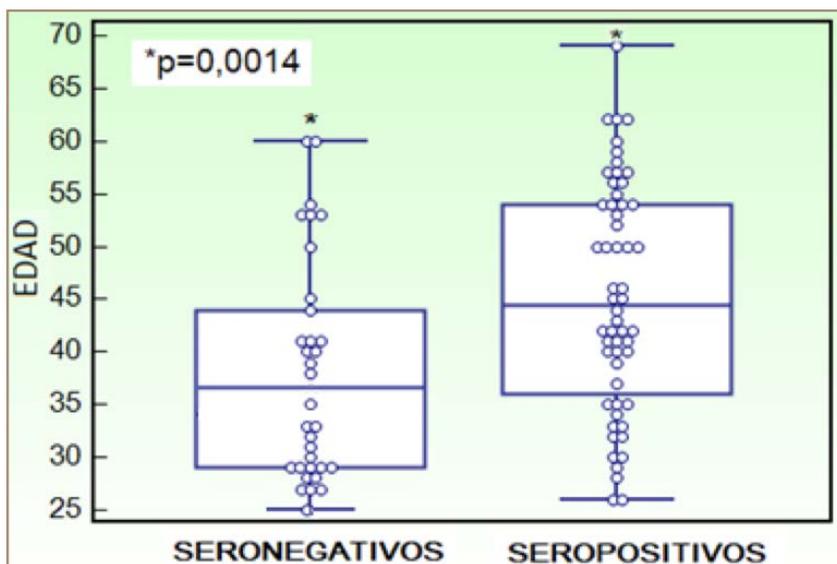


Figura II: Comparación estadística de las edades.

EFECTO DE LA EDAD EN LA SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS IgG ANTI VIRUS DE HEPATITIS A EN EL PERSONAL DE SALUD

Erramuspe C¹, Racca M¹, Sotelo V¹, Demarchi M¹.

Para analizar la asociación entre la serología y la edad, se dividió a la población estudiada en dos grupos, utilizando como punto de corte 41 años, valor obtenido mediante curva ROC (Figura III), con una sensibilidad de 60,7% y una especificidad de 73,5%; el área bajo la curva (ABC) obtenida fue 0,709 (IC95%: 0,604- 0,800) y el p valor=0,0001.

Los profesionales menores de 41 años presentaron una asociación estadísticamente significativa (p valor: 0,0087) con IgG anti VHA negativa, con mayor probabilidad de contraer la infección que los mayores de 41 años, OR=3,57 (IC95%: 1,46-8,74).

Del total de los seronegativos, un 65% fueron menores de 41 años. Mientras que, del grupo de los seropositivos, solo un 34% correspondía a menores de 41 años, con un marcado predominio de adultos mayores (Figura IV).

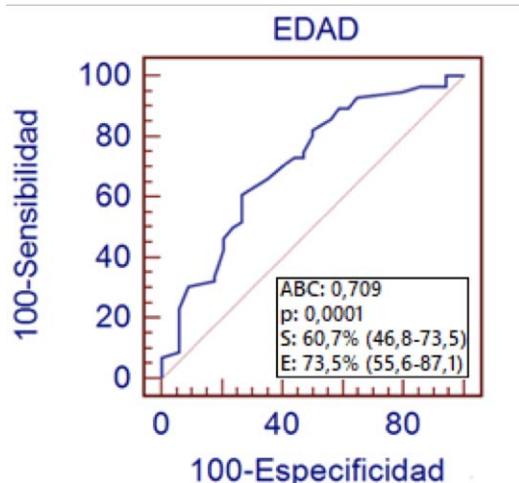


Figura III: Curva ROC

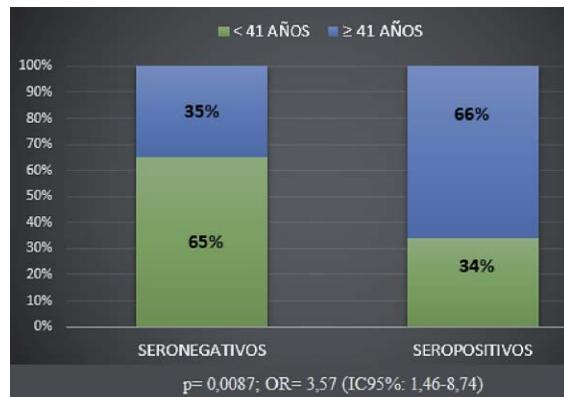


Figura IV: Asociación de IgG anti VHA con la edad.

De la encuesta epidemiológica se pudo concluir que solo un 4% estaba vacunado contra la hepatitis A y un 8% había padecido dicha enfermedad (no incluidos en el presente trabajo). Del personal seronegativo, el 82% nunca estuvo en contacto con caso confirmado o sospechoso de HA y el 80% nunca viajó a zona endémica.

DISCUSIÓN

La HA anteriormente transcurría principalmente como una infección subclínica en la infancia, otorgando protección inmune de por vida. Luego, como consecuencia de la disminución de la circulación del VHA debido a las mejoras en las condiciones higiénicas y socioeconómicas, y sumado a la estrategia de vacunación al año de vida, se observó una incrementada susceptibilidad en la población de adultos jóvenes, los cuales presentan mayor posibilidad de manifestar enfermedad sintomática.

Si bien, la circulación del virus es baja y todos los nacidos después del año 2005 estarían vacunados, generando una protección de rebaño, existen grupos que presentan un riesgo incrementado a la ex-

posición del virus. En este grupo de riesgo, se encuentran los viajeros a zonas endémicas, hombres que tienen relaciones con hombres y el personal de la salud, entre otros. Por lo que la OMS recomienda la vacunación a estos grupos.

La determinación serológica de IgG anti-VHA permite identificar si la persona se encuentra protegida inmunológicamente para el VHA o si es vulnerable a ser infectada.

Nuestro grupo de estudio se enfocó en el equipo de salud de un hospital público y la seroprevalencia obtenida en esta población, 62,2%, fue levemente menor a la obtenida en la población total de la ciudad de Córdoba en estudios previos¹⁶, donde obtuvieron una prevalencia global de anticuerpos IgG anti-VHA de 73,5%, en el año 2010. También pudieron demostrar que la prevalencia disminuía en grupos etarios más jóvenes, coincidiendo con nuestros resultados.

El punto de corte de la edad obtenido para nuestra población (41 años), concuerda con los datos publicados por el Ministerio de Salud de la Nación, donde verifican el desplazamiento etario en los nuevos casos de HA en los últimos años¹⁷. El Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, realizó un estudio de costo-beneficio, donde compararon la eficiencia de la estrategia de prevención actual (pesquisa previa y vacunación al seronegativo) con la estrategia alternativa de vacunación a todo el personal sanitario sin pesquisa previa. La vacunación directa presentó un costo mayor, por lo que la estrategia de determinación previa de anticuerpos IgG anti VHA, resulta más eficiente¹⁸.

La determinación de IgG anti VHA permitió identificar un 37,8% de profesionales seronegativos con una asociación significativa con la edad.

En el grupo de profesionales estudiados, los menores de 41 años presentaron mayor probabilidad de tener serología

anti VHA negativa, por lo que se asocian a un riesgo incrementado de contraer la infección y propagarla.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal de la vacunación, además de la prevención personal, es evitar que los profesionales sean fuente de infección para los pacientes, debería evaluarse la indicación de controlar el nivel de anticuerpos anti VHA y vacunar a todo el personal que no presente anticuerpos protectivos al ingreso hospitalario.

Bibliografía

1. Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology*. 2010; 53:15-19.
2. Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; a031708. C+
3. Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación Argentina. *Hepatitis Virales. Guía para los equipos de Salud*. 2016.
4. Aggarwal R, Goel A. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Current opinion in infectious diseases*. 2015; 28(5):488-496.
5. Jacobsen KH. Globalization and the changing epidemiology of Hepatitis A virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8(10): a031716.
6. Tanaka J. Hepatitis A shifting epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000; 18: S57-S60.
7. Vizzotti C, Pippo T, Uruña A, Altuna J, Palópoli G, Hernandez NL et al. Economic analysis of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Vaccine*. 2015; 33: A227-A232.
8. Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco MC et al. Impact of the single-dose immunization strategy against Hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(1):84-88.
9. Gentile Á, Ramonet MD, Ciocca M. La introducción de la vacuna contra la hepatitis A en el Calendario Nacional de Vacunación: una nueva realidad. *Arch argent pediatr*. 2013; 111(2):155-161.
10. Gentile Á. XIIº Curso Latinoamericano: Actualización en Inmunizaciones a distancia 2018. Módulo Nro.8: Hepatitis A. 2018.
11. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. *Recomendaciones nacionales de vacunación Argentina*. 2012.
12. Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, Luque C, Giorgi M, Armoni J et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. *Hepatic medicine: evidence and research*. 2011; 3: 99-106.
13. Blanco Fernández MD, Torres C, Riviello López G, Poma HR, Rajal VB, Nates S et al. Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18(12): E548-E551.
14. Vaccino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat*. 2008; 15:47-50.
15. Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Área de Epidemiología. *Alerta por aumento de casos de hepatitis A en población adulta*. 2018.
16. Yanez LA, Lucero NS, Barril PA, Diaz MP, Tenaglia MM, Spinsanti LI et al. Evidence of Hepatitis A virus circulation in central Argentina: Seroprevalence and environmental surveillance. *J Clin Virol*. 2014; 59(1):38-43.
17. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. *Las Hepatitis Virales en Argentina*. 2014.
18. Noltea MF, Castellano VE, Lamya P, Gigliola N, Gentile A. Valoración de la eficiencia de estrategias de vacunación para Hepatitis A en el personal de salud del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. *Rev. Hosp. Niños*. 2018; 60(268):85-89.