

EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS A EN CATALUÑA, 2001-2006¹

EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS A IN CATALONIA, 2001-2006¹

Darío Antonio Chávez Siliézar²

RESUMEN

Es un estudio descriptivo retrospectivo y comparativo cuyo principal objetivo es el describir las características epidemiológicas de la hepatitis A en Cataluña, en el período 2001-2006 y valorar la influencia de la población marroquí. Fueron notificados 1,378 casos de hepatitis A, de los cuales se incluyeron en el estudio los 1,217 casos confirmados o probables (88.3%). La tasa anual media encontrada fue 3.0 / 100.000 habitantes (rango 1.7 a 3.9). El 63.8% fueron hombres y la mediana de edad era de 27 años (0-89), siendo el grupo que presenta una mayor tasa el de 5 a 9 años (11.8). Los antecedentes de riesgo más frecuentes fueron: viaje a zona endémica (22.8%), conviviente no sexual (14.5%), consumo alimentario de riesgo (11.1%) y contacto homosexual (5.8%). Se administraron gammaglobulinas y se vacunó a los contactos de los casos en el 13.8%, siendo superior en los casos notificados dentro de los primeros 14 días (28.3%) que en los notificados después de los 14 días (12.4% $p < 0.001$). Los casos asociados fueron más jóvenes que los esporádicos (22 años de mediana versus 28 años $p < 0.001$), asistían más a centros de preescolar (12.8% versus 4.7% $p < 0.001$) y tenían mayor contacto con menores de 3 años (14.0% versus 8.7% $p = 0.005$). La tasa de incidencia de los años 2005 y 2006 fue de 2.2 casos por 100.000 h. en los españoles y de 9.7 en los marroquíes. Los casos de origen marroquí era mas jóvenes que los españoles (7 años de mediana versus 30 años $p < 0.001$) y presentaban más antecedentes de viaje a zona endémica (62.8% versus 14.6% $p < 0.001$). Los casos con antecedente de viaje a Marruecos era mas jóvenes que los españoles, asistían a preescolar con más frecuencia (19.4% versus 3.7%), presentaron menor consumo alimentario de riesgo (1.0% versus 11.6% $p < 0.001$) y eran casos asociados con mayor frecuencia (65.3% versus 36.3% $p < 0.001$). En Cataluña la hepatitis A es más frecuente en niños pequeños y adultos jóvenes. El contacto persona a persona es el mecanismo de transmisión predominante. Los casos de origen marroquí y los casos con antecedente de viaje a Marruecos son más jóvenes y podrían tener importancia en el mantenimiento de la circulación del virus entre la población de menos de 10 años.

PALABRAS CLAVES:

Hepatitis A, características epidemiológicas, Cataluña 2001 a 2006, influencia marroquí, transmisión, incidencia y prevalencia.

ABSTRACT

This is a descriptive, retrospective and comparative study, whose main objective is to describe hepatitis A characteristics in Catalonia in the period of 2001-2006 and evaluate the influence of Moroccan population. 1,378 cases of hepatitis A were notified, 1,217 confirmed or probable cases were included in the study (88.3%). Annual rate found was 3.0 / 100.000 inhabitants (range from 1.7 to 3.9). 63.8% were men, mean age was 27 years (0-89), the group found with the highest rate was between 5 and 9 years (11.8) followed by 0 to 4 (5.9) and 30 to 34 years (5.8). Most frequent risk backgrounds were: Trip to endemic area (22.8%), non sexual partner (14.5%), high risk food intake (11.1%) and homosexual intercourse (5.8%). Gammaglobulines were administered and case contacts were vaccinated in a 13.8%, being higher among the cases reported within the first 14 days (28.3%) than between the cases reported after 14 days (12.4% $p < 0.001$). Associated cases were younger than the sporadic cases (22 versus 28 years $p < 0.001$), attended more preschool centers (12.8% versus 4.7% $p < 0.001$) and had more contact with children younger than 3 years old (14.0% versus 8.7% $p = 0.005$). The incidence rate from the year 2005 and 2006 was of 2.2 cases per 100.000 Spaniard inhabitants and 9.7 among Moroccans. Moroccan cases were younger than Spaniards (7 years mean age versus 30 years $p < 0.001$) and presented more background of trips to endemic areas (62.8% versus 14.6% $p < 0.001$). Cases with background of travels to Morocco were younger than the Spaniards (7 years mean age versus 30 years $p < 0.001$), attended preschool facilities with more frequency (19.4% versus 3.7%), showed less intake of risk food (1.0% versus 11.6% $p < 0.001$) and were cases associated with more frequency (65.3% versus 36.3% $p < 0.001$). In Catalonia hepatitis A is more frequent between small children and young adults. Person to person contact is the prevailing transmission mechanism. One third of the cases are presented as associated cases. Cases of Moroccan origin and cases with background of travels to Morocco are younger and could be important in maintaining the circulation of the virus between populations younger than 10 years.

KEY WORDS:

Hepatitis A, epidemiologic characteristics, Catalonia 2001 to 2006, Moroccan influence, transmission, incidence, and prevalence.

1. Tesis grado Máster en Salud Internacional y Medicina Tropical, Cataluña España

2. Doctor en Medicina UEES, Jefe Salud Pública UEES, Máster Salud Pública UEES, Máster Calidad en Salud (Japón) y Máster en Salud Internacional y Medicina Tropical (España).

1. Master Degree thesis in International Health and Tropical Medicine, UNAB, Catalonia, Spain

2. M.D. UEES. Chief of the Public Health Department (UEES), Master in Public Health (UEES) Master in Health Quality (Japan) and Master in International Health and Tropical Medicine (Spain).

INTRODUCCION

Los flujos migratorios experimentados por España y especialmente por Cataluña en los últimos años, llevan consigo un impacto en la salud pública de la población autóctona. En esta investigación se compararán las tasas de incidencia por grupo étnico, entre el colectivo marroquí (magrebi) y sus pares autóctonos. El colectivo de inmigrantes marroquíes se toma como referente de comparación, por la sospecha de su importante implicación en la transmisión actual de esta patología. Esta población de inmigrantes (marroquíes), posee una serie de características en Marruecos que les hace vulnerables. En Cataluña, podrían estar gestando cambios en su patrón epidemiológico ya que siendo esta un área geográfica de baja endemicidad, podría llegar a alcanzar otros niveles dado el flujo migratorio existente. La hepatitis A, es causada por un virus ARN de la familia de los picornaviridae, hepatotrópico, puede ser muy resistente a las condiciones medioambientales permaneciendo viable por un periodo prolongado. Su principal mecanismo de transmisión es el contacto no sexual persona a persona por vía fecal – oral. Acá también pueden jugar un papel importante los alimentos y el agua. Su contagio se relaciona con el contacto interpersonal y transmisión sexual (sexo anal-oral), por transfusiones de sangre y hemoderivados y menos frecuentemente en usuarios de drogas endovenosas (2). La infección puede ser ictericia o anictérica. La letalidad oscila entre el 0,01% y el 2%. La infección fulminante se presenta en menos del 1%.

MATERIALES Y METODOS

Para el análisis estadístico de los datos cuantitativos se utilizaron la t de student y el test de la mediana, en el caso de los datos cualitativos, se usó la Chi2 y el test exacto de Fisher.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas y medidas de control ante los casos de hepatitis A, en el periodo comprendido entre el año 2001 y 2006 en Cataluña.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características demográficas, laborales, y epidemiológicas, entre los casos de hepatitis A, que se presentaron en el periodo comprendido entre 2001 y 2006.
2. Describir las medidas de control y su frecuencia, a partir de los casos de hepatitis A y sus contactos en el periodo 2001 y 2006, en Cataluña.
3. Comparar las tasas de incidencia de Hepatitis A, entre población autóctona e inmigrante (marroquí), entre el 2001 y el 2006, en Cataluña.
4. Describir algunos de los factores de riesgos más importantes asociados actualmente a la transmisión de la hepatitis A, en Cataluña, en el periodo 2001-2006.
5. Contribuir a la generación y diseño de estrategias e intervenciones epidemiológicas para el control de la hepatitis A, sustentada en evidencia científica, en Cataluña.

INTRODUCTION

The immigration flows experienced in the last years by Spain and especially by Catalonia carry a public health impact in the native population. In this study, incidence rates will be compared by age group, between the collective Moroccan (Maghreb) and their native peers. The collective of Moroccan immigrants are taken as the comparative reference by the suspicion of their important implication in the actual transmission of this pathology. This population of immigrants (Moroccans) has a series of characteristics in Morocco that make them vulnerable. Changes in the epidemiological pattern may be conceiving in Catalonia due to its geographic area with low endemicity that could be reaching other levels given the existing migratory flow. Hepatitis A is caused by a RNA virus from the Picornaviridae family, Hepatotropic, can be very resistant to environmental conditions remaining viable for long periods of time. Its main transmission mechanism is the non sexual person to person contact by an oral – fecal route. An important role can also be played by food and water, acting as vehicles. Its transmission is related to interpersonal contact and sexual transmission (oral-anal sex), by blood transfusion and its hemoderivates and less frequently between intravenous drugs users (2). Infection can be icteric or anicteric. Fatality rate ranges between 0, 01% and 2%. Fulminant infection is present in less than 1%.

It is considered that Spain has a low endemicity pattern. The improvement in hygienic and environmental conditions made the transmission by feeding vehicles less important.

MATERIALS AND METHODS

For statistic analysis of quantitative data the Student's T test and the Median test were used, for qualitative data, Chi-square and the Fisher's exact test.

GENERAL OBJECTIVE

To Describe the epidemiological characteristics and control measures for Hepatitis A cases in the period between 2001 and 2006 in Catalonia.

SPECIFIC OBJECTIVES

1. Describe demographic, occupational and epidemiological characteristics between hepatitis A case reports presented in the period from 2001 to 2006.
2. Describe control measures and their frequency after hepatitis A cases and their contacts in the period from 2001 to 2006 in Catalonia.
3. Compare Hepatitis A incidence rates between native and immigrant populations (Moroccan), between 2001 and 2006 in Catalonia.
4. Describe some of the most important risk factors actually associated to the transmission of hepatitis A in Catalonia, in the period from 2001 to 2006.
5. Contribute to generate and design strategies and epidemiological interventions to control Hepatitis A, based on scientific evidence in Catalonia.

RESULTADOS

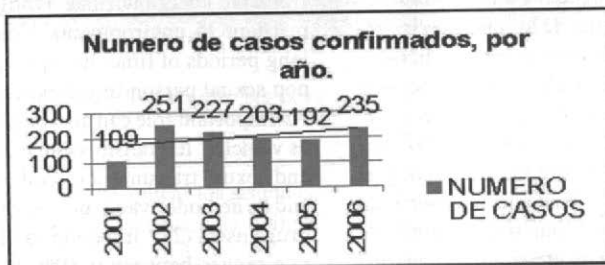
CARACTERIZACION GENERAL: Para el período en estudio, es decir del año 2001 al 2006 en Cataluña se declararon un total de 1,378 casos. Para fines operativos se tomaron solamente los casos confirmados analíticamente o los probables (casos asociados epidemiológicamente con casos con confirmación analítica): 1,217 que equivalía al 88.3%. La incidencia global fue de 3.00 / 100,000 habitantes (Rango: 1.71 a 3.86). La presentación por año fue mayor en el año 2002 y presenta una ligera tendencia ascendente (gráfica 1).

RESULTS

GENERAL CHARACTERIZATION: For the period studied, 2001 to 2006 in Catalonia a total of 1,378 cases were declared. For operative purposes only analytically confirmed or probable cases (cases epidemiologically associated to analytically confirmed cases) were taken: 1,217 being equivalent to 88.3%. The global incidence was 3.00 / 100,000 inhabitants (Range: 1.71 to 3.86). Presentation by year was higher in the year 2002 and presents a slight upward trend (graphic 1).

Gráfica 1. Frecuencia de casos confirmados y probables de hepatitis A, por año, Cataluña, 2001-2006

Graphic1. Frequency of confirmed and probable cases of hepatitis A by year, Catalonia 2001-2006

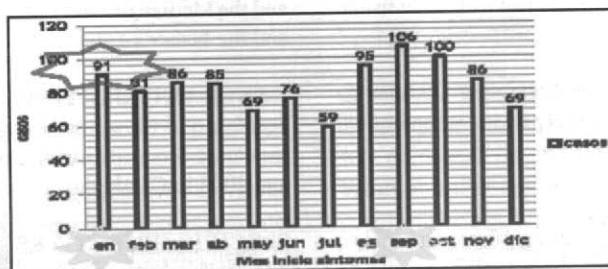


En relación a la estacionalidad (mes/ inicio de síntomas), el mayor número de casos se observan en Septiembre 106 casos (8.7%) y Octubre 100 casos (8.2%) (gráfica 2).

In relation to seasonality (month of onset), we have the highest number of cases in September 106 cases (8.7%) and in October 100 cases (8.2%) (graphic 2).

Gráfica 2: Incidencia de Hepatitis A por mes de inicio de síntomas

Graphic 2: Hepatitis A by monts of onset

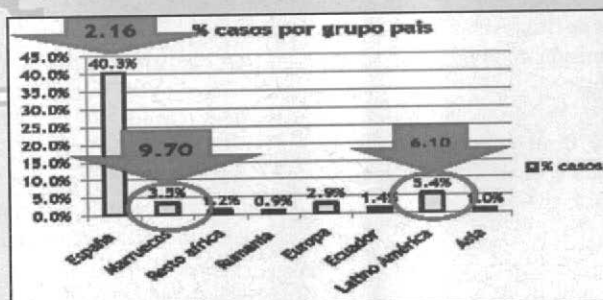


Respecto al país de origen (años 2005 – 2006), la incidencia entre españoles fue de 2.16 / 100,000 habitantes, mientras que la de los otros colectivos de extranjeros eran considerablemente mayores. Así la incidencia entre rumanos 2005-2006, es de 12.37 / 100,000 habitantes (gráfica 3).

Regarding to the country of origin (years 2005 – 2006), the incidence between Spaniards was 2.16 / 100,000 inhabitants, meanwhile other foreign groups were considerably higher. So the incidence among Romanians 2005-2006, is 12.37 / 100,000 inhabitants (graphic 3).

Gráfica 3: Incidencia de Hepatitis A por grupo inmigrante

Graphic 3: Incidence of Hepatitis A by immigrant group



DESCRIPTIVOS GENERALES

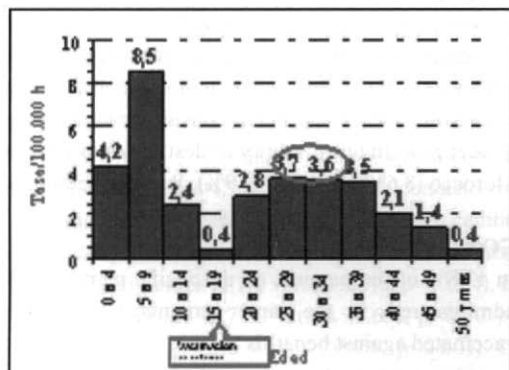
La edad media de casos confirmados (1,217 casos) fue de 24.6 años, la desviación estándar: 15.7, la mediana: 27 años y el rango fluctuó entre los 0 y 89 años. La mediana nos muestra que la población susceptible tiende a ser joven o adulto joven. La edad media de los casos de hepatitis A entre autóctonos es de 28.1 (mediana 30) años y la de los marroquíes es de 8.8 (mediana 7) años. En relación a la distribución por grupos de edad, para casos confirmados y probables (1,217 casos), el grupo de edad más afectado es de 5 a 9 años (tasa 11.83/100.000); seguido del de 0 a 4 (tasa 5.86/100.000), el de 30 a 34 (5.76/100.000) y el de 25 a 29 años (tasa 5.07/100.000). En la población general existe un ascenso en la edad preescolar y otro en la adultez.

GENERAL DESCRIPTIVES

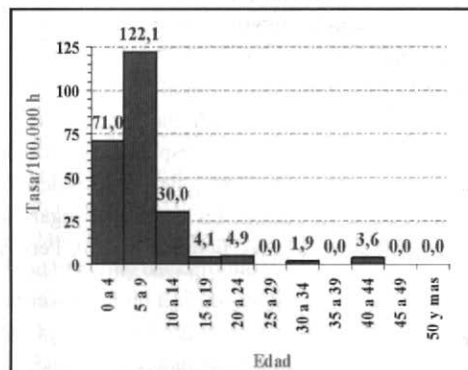
The mean age of confirmed cases (1,217 cases) was 24.6 years, the standard deviation: 15.7, the median: 27 years, and the range fluctuated between 0 to 89 years. The median shows that the susceptible population tends to be young or young adult. The mean age for hepatitis A cases among natives is 28.1 years (median 30) and Moroccan is 8.8 years (median 7). In relation to distribution by age groups, for confirmed and probable cases (1,217 cases), the most affected group is 5 to 9 years (rate 11.83/100.000); followed by 0 to 4 (rate 5.86/100.000), 30 to 34 (5.76/100.000) and 25 to 29 years (rate 5.07/100.000). In the general population there is a rise in preschool age and other in adulthood.

Gráficas 3 y 4: Incidencia de Hepatitis A, autóctonos /marroquíes por grupos etáreos

Graphics 3 and 4: Hepatitis A incidence by age group, native / morrocan



INCIDENCIA AUTOCTONOS
NATIVE INCIDENCE

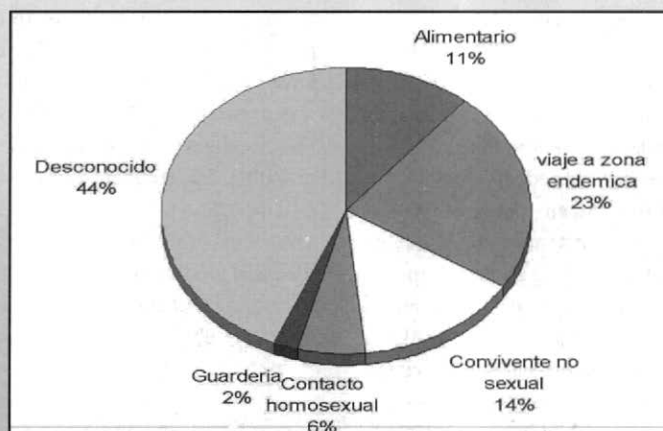


INCIDENCIA MARROQUIES
MOROCCAN INCIDENCE

En cuanto al genero de los estudiados, tenemos que los hombres constituyen el 63.8%, mayormente afectados que las mujeres (36.2%). Si analizamos las razones hombre/mujer, (2005-2006), tanto a nivel global (1.4), como en los autóctonos (1.4) hay un predominio masculino, no así en el caso de los marroquíes (0.8). Entre los antecedentes de riesgo para contraer la infección destacan, los viajes a zona endémica: 22.8%; los convivientes no sexuales: 14.5%; los antecedentes alimentarios (mariscos) con un 11.1%, los contacto sexuales: 8.4%, sobresaliendo los contactos homosexuales.

Regarding gender, men constitute 63.8%, being more affected than women (36.2%). Analyzing the reasons men/women, globally (1.4) as in native (1.4) there is a male preponderance (2005-2006) not as in the Moroccan cases (0.8). Among the background of risk for infection prevail: trips to endemic zone 22.8%, non sexual partners 14.5%, food intake (seafood) with 11.1%, sexual partners 8.4%, standing out the homosexual contacts.

Gráfica 5 : Factores de riesgo para Hepatitis A, 2001-2006 Cataluña.



Graphic 5 : Risk factors for Hepatitis A. 2001-2006 in Catalonia.

ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS

En cuanto a la asistencia a guarderías y centros pre escolares tenemos que un 2.4% de los casos asisten a guarderías y el 7,3%, lo hacen a un centro de preescolar. (Tablas 1 y 2). En relación al contacto con menores de 3 años, tenemos que 121 casos (9.9%) son afirmativos. En el caso de contacto con un caso de hepatitis A, caso familiar o trabajador de guardería, tenemos que son afirmativos, 324 (26.6%) y 7 (0.6%), de los casos respectivamente. En cuanto al tipo de contacto se reporta un 14.5 % como conviviente no sexual, y un 8.4% de los casos como contacto sexual afirmativo, entre estos predomina el homosexual (5.8%) y le sigue el contacto sexual heterosexual. En relación a este último, son predominantes los contactos heterosexuales 1.1% y el bisexual con 0.1%. Los manipuladores de alimentos son 28 enfermos (2.3%). En cuanto al consumo de alimentos de riesgo, los mariscos crudos con un 11,1% son afirmativos. El tipo de marisco que predomina son las ostras y moluscos (1.1 y 0.7%) (Tabla 3). En cuanto a la ocupación u oficio de los casos, tenemos: internamiento en institución mental 2 (0.2%), internamiento en prisión 2 (0.2%), trabajador de alcantarillados 2 (0.2%) y transfusión sanguínea 2 (0.2%). En cuanto al antecedente de ser usuario de droga intravenosa, se mantiene como poco relevante: 1.1%. Con respecto a los viajes al exterior, entre los casos, tenemos 22.8%, siendo considerado como el mayor antecedente de riesgo. En cuanto al lugar de destino predominan Marruecos (8.6%), Ecuador (1.9%), Perú y Etiopía.

MEDIDAS DE CONTROL

En un 13.8% de los enfermos se administró gammaglobulina inespecífica, y en el mismo porcentaje se vacunó contra la hepatitis A, a los contactos.

DESCRIPCIÓN DE ASPECTOS CLAVES DEL CIRCUITO DE NOTIFICACIÓN

En general existe una demora importante en la notificación siendo más frecuente que esta se realice después de los 14 días, a contar desde el inicio de los síntomas hasta la llegada a la Unidad de Vigilancia Epidemiológica correspondiente, con un 35.3% de los casos frente a un 16.3% en un plazo menor o igual a 14 días.

COMPARACIÓN VIAJE SI / NO

Se observa que los 277 casos que tienen el antecedente de viaje tienen una mediana de edad menor que aquellos 806 casos que no tienen antecedente de viaje (10 versus 28 años, $p < 0.001$). Entre los que tienen el antecedente de viaje son: menos frecuentes los hombres (58.1% versus 65.0%, $p = 0.040$), los españoles (26.0% versus 42.5.7%, $p = 0.040$), menos tienen antecedente de contacto sexual, (1.8% versus 8.9%, $p < 0.001$), tienen menor asistencia a guarderías (1.8% versus 11.7%, $p < 0.001$), menor frecuencia de contacto homosexual (0.7% frente a 8.3%, $p < 0.001$), menor frecuencia de manipuladores de alimentos (0.4% frente a 3.0%, $p < 0.001$), menos casos asociados (24.5% versus 41.3% $p < 0.001$), menor proporción de contactos candidatos han recibido gammaglobulina (46.0% frente a 65.1%, $p < 0.001$) pero mayor proporción de contactos candidatos han recibido vacuna (76.8% frente a 69.8%, $p < 0.001$).

EPIDEMIOLOGICAL BACKGROUND

In terms of attendance to daycare and preschool facilities, 2.4% of the cases attended daycare and 7.3% preschool. (Tables 1 and 2). Regarding contact with children under 3 years, 121 of the cases (9.9%) are affirmative. In cases of contact with Hepatitis A cases, family case or daycare worker, it is affirmative for 324 (26.6%), and 7 (0.6%) respectively. In terms of type of contact, it is reported that 14.5 % is a non sexual partner, and 8.4% as affirmative sexual contact, among these is primarily the homosexual (5.8%) followed by the heterosexual contact. Regarding the latter, heterosexual contacts are predominant 1.1% and the bisexual with 0.1%. Food handlers are 28 patients (2.3%). In terms of the intake of high risk food, raw seafood is affirmative in 11, 1%. Predominant seafood types are oysters and shellfish (1.1 and 0.7%) (Table 3). In regard to career or occupation of the cases, we have: confinement in mental institution 2 (0.2%), prison internment 2 (0.2%), sewer worker 2 (0.2%) and blood transfusion 2 (0.2%). Regarding the background the use of intravenous drugs, it remains as irrelevant 1.1%. With regard to foreign travels, among the cases, we have 22.8%, being considered as the antecedent of greater risk. In terms of city of destination predominance are Morocco (8.6%), Ecuador (1.9%), Peru and Ethiopia.

CONTROL MEASURES

In 13.8% of the patients an unspecific gamma globulin was administered, in the same percentage the contacts were vaccinated against hepatitis A.

DESCRIPTION OF KEY ASPECTS OF THE NOTIFICATION CIRCUIT

In general, there is a significant delay in notification, taking place most frequently after 14 days, counting from the onset of the symptoms to the arrival at the local Epidemiologic Surveillance Unit, with a 35.3% of the cases versus a 16.3% within less than or equal to 14 days.

COMPARISON TRAVELLING YES / NO

It is observed that 277 of the cases with antecedent of travelling, have lower mean age than the 806 cases that have not travelled (10 versus 28 years, $p < 0.001$). Among those with the travelling background: men are less frequent (58.1% versus 65.0%, $p = 0.040$), Spaniards (26.0% versus 42.5.7%, $p = 0.040$), less have sexual contact background (1.8% versus 8.9%, $p < 0.001$), less assisted to daycare (1.8% versus 11.7%, $p < 0.001$), have less frequency of homosexual contact (0.7% versus 8.3%, $p < 0.001$), less frequency of food handlers (0.4% versus 3.0%, $p < 0.001$), less associated cases (24.5% versus 41.3% $p < 0.001$), less proportion of candidate contacts receiving gamma globulin (46.0% versus 65.1%, $p < 0.001$) but more proportion of candidate contacts who received vaccination (76.8% versus 69.8%, $p < 0.001$).

Tabla 1 = Comparación casos hepatitis A, viaje si / viaje no, Cataluña, 2001-2006.

	VIAJE NO	VIAJE SI	P
EDAD			
Media (DE)	26,9 (15,0)	18,4 (15,7)	< 0,001
Mediana (RANGO)	28 (0-88)	10 (0-66)	<0,001
Hombres N (%)	524 (65,0)	161 (58,1)	0,040
Espanoles N (%)	344 (42,7)	72 (26,0)	<0,001
Contacto sexual N (%)	72 (8,9)	5 (1,8)	<0,001
Asistente a guardería N (%)	94 (11,7)	5 (1,8)	<0,001
Asiste a centro pre escolar N (%)	50 (7,2)	28 (10,1)	0,122
Manipulador de alimentos N (%)	24 (3,0)	1 (0,4)	0,012
Consumo mariscos crudos N (%)	104 (12,9)	28 (10,1)	0,220
Casos asociados N (%)	333 (41,3)	68 (24,5)	<0,001
Inmunoglobulinas contactos N (%)	118 (14,6)	46 (16,6)	0,431
% de candidatos a IG sobre los que se ha actuado	4043/8208 (65,1%)	999/2173 (46,0)	<0,001
Vacuna a contactos N (%)	110 (13,6)	48 (17,3)	0,134
% de candidatos a vacunar que se han vacunado	1556/2228 (69,8%)	507/660 (76,8%)	< 0,001
Retraso total notificación > 14 días N (%)	283 (35,1)	96 (34,7)	0,891
Contacto < 3 años	92 (11,4)	23 (8,3)	0,147
Conviviente no sexual	122 (15,1)	40 (14,4)	0,779
Comunicación a higiene alimentaria	11 (1,4)	0 (0)	0,108
Comunicación a saneamiento ambiental	8 (1,0)	0 (0)	0,209
Educación sanitaria	410 (50,9)	139 (50,2)	0,843
Contacto homosexual	67 (8,3)	2 (0,7)	<0,001

Fuente: Departamento de Salud, Gobierno de Cataluña, 2008

Table 1 = Comparison of Hepatitis A cases in Travelling Yes/No, Catalonia, 2001-2006.

	NO travel	YES Travel	P
AGE			
MEAN (OF)	26,9 (15,0)	18,4 (15,7)	< 0,001
MEDIAN (RANGE)	28 (0-88)	10 (0-66)	<0,001
Men N (%)	524 (65,0)	161 (58,1)	0,040
Spaniards N (%)	344 (42,7)	72 (26,0)	<0,001
Sexual contact N (%)	72 (8,9)	5 (1,8)	<0,001
Attends day care N (%)	94 (11,7)	5 (1,8)	<0,001
Attends preschool facility N (%)	58 (7,2)	28 (10,1)	0,122
Food handler N (%)	24 (3,0)	1 (0,4)	0,012
Seafood intake N (%)	104 (12,9)	28 (10,1)	0,220
Associated cases N (%)	333 (41,3)	68 (24,5)	<0,001
Immunoglobulin to contacts N (%)	118 (14,6)	46 (16,6)	0,431
% of candidates administered with Ig G	4043/6208 (65,1%)	999/2173 (46,0)	<0,001
Contacts vaccinated N (%)	110 (13,6)	48 (17,3)	0,134
% of candidates vaccinated from candidates to vaccinate	1556/2228 (69,8%)	507/660 (76,8%)	< 0,001
Total Notification Delay >14 days (%)	283 (35,1)	96 (34,7)	0,891
Contact < 3 years	92 (11,4)	23 (8,3)	0,147
Non sexual contact (cohabitants)	122 (15,1)	40 (14,4)	0,779
Communication to food hygiene	11 (1,4)	0 (0)	0,108
Communication to environmental sanitation	8 (1,0)	0 (0)	0,209
Sanitary Education	410 (50,9)	139 (50,2)	0,843
Homosexual contacts	67 (8,3)	2 (0,7)	<0,001

Source: Health Department, Government of Catalonia, 2008.

RESULTADOS COMPARATIVOS ESPORADICOS VERSUS ASOCIADOS:

En relación a la comparación entre los 444 casos asociados y los 681 esporádicos, tenemos que los casos asociados tienen una mediana de edad menor que la de los casos esporádicos (22 versus 28 años, p<0.001), menor proporción de hombres (59.0% frente a 65.2%, p=0.036), mayor proporción de asistencia a guardería (4.3% frente a 1.5%, p=0.004), de asistencia a un centro de preescolar (12.8% versus 4.7%, p<0.001), de contacto con menores de 3 años (14.0% versus 8.7%, p=0.005). En cambio los casos asociados presentan menor frecuencia de antecedente de manipulador de alimentos (1.1% versus 3.2%, p=0.024), de consumo de marisco crudo (2.7% versus 17.6%, p<0.001) y de antecedente de viaje (15.3% versus 29.4%, p<0.001). La comunicación de la higiene alimentaria y la sanidad ambiental se hace más frecuentemente en los asociados (2.0% frente a 0.4%, p=0.025 y 5.9 frente a 0.0%, p<0.001 respectivamente). Igualmente, se les ofreció más educación sanitaria (56.1% frente a 48.3%, p=0.011). Los casos asociados, como es obvio, presentan mayor frecuencia de antecedentes de todo tipo de contactos con enfermos, ya que entre los esporádicos la frecuencia es siempre 0%: convivientes no sexuales 39.9%, y contactos homosexuales 15.8%, (p<0.001). Los asociados también existen más guarderías, 4.3 frente a 1.5% (p=0.004) y a centros pre escolares 12.8 frente a 4,7% (p<0.001). Los casos asociados tienen mayor frecuencia de contacto con menores de 3 años: 14.0 frente a 8,7% (p=0.005).

Tabla 2 = Comparación casos esporádicos / casos asociados, hepatitis A, Cataluña, 2001-2006.

	ESPORADICOS 681	ASOCIADOS 444	P
Edad			
Media (DE)	27,4 (15,9)	19,7 (14,1)	<0,001
Mediana (rango)	28 (0-88)	22 (0-68)	<0,001
Hombres N (%)	444 (65,2)	262 (59,0)	0,036
Espanoles N (%)	287 (37,7)	189 (42,6)	0,106
Contacto no sexual N (%)	0 (0,0)	177 (39,9)	<0,001
Contacto sexual N (%)	0 (0,0)	102 (23,0)	<0,001
Otros contactos N (%)	0 (0,0)	97 (21,8)	<0,001
Contacto homosexual N (%)	0 (0,0)	70 (15,6)	<0,001
Asiste a Guardería N (%)	10 (1,5)	19 (4,3)	0,004
Asiste a Preescolar N (%)	32 (4,7)	57 (12,8)	<0,001
Contacto con < 3 años N (%)	59 (8,7)	62 (14,0)	0,005
Manipulador de alimentos N (%)	22 (3,2)	5 (1,1)	0,024
Consumo marisco crudo N (%)	130 (17,6)	12 (2,7)	<0,001
Antecedente de viaje N (%)	200 (29,4)	68 (15,3)	<0,001
Comunicación a Higiene Alimentaria N (%)	3 (0,4)	9 (2,0)	0,025
Comunicación a Sanidad Ambiental N (%)	0 (0,0)	26 (5,9)	<0,001
Educación Sanitaria N (%)	329 (48,3)	249 (56,1)	0,011
Inmunoglobulinas contactos N (%)	98 (14,4)	69 (15,5)	0,596
% de candidatos a IG sobre los que se ha actuado	52,9	66,2	<0,001
Vacuna a contactos N (%)	90 (13,2)	73 (16,4)	0,133
% de candidatos a vacunar que se han vacunado	71,0	71,9	0,779

Fuente: Departamento de Salud, Gobierno de Cataluña, 2008

COMPARATIVE RESULTS AMONG SPORADIC VERSUS ASSOCIATED CASES:

In terms of comparison of the 444 associated cases and 681 sporadic cases, the associated cases have a mean age lower than the sporadic (22 versus 28 years, p<0.001), less men proportion (59.0% versus 65.2%, p=0.036), higher proportion of attendance to daycare (4.3% versus 1.5%, p=0.004), of attendance to preschool facility (12.8% versus 4.7%, p<0.001), of contact with children under 3 years (14.0% versus 8.7%, p=0.005). Instead, associated cases show less frequency of food handling background (1.1% versus 3.2%, p=0.024), intake of raw seafood (2.7% versus 17.6%, p<0.001) and travelling background (15.3% versus 29.4%, p<0.001). Communication of food hygiene and environmental sanitation is more frequent in associated (2.0% versus a 0.4%, p=0.025 y 5.9 versus 0.0%, p<0.001 respectively). Also, more sanitary education was offered (56.1% versus 48.3%, p=0.011). Associated cases, as obvious, show higher frequency of background of all types of contacts with ill patients, among sporadic cases the frequency is always 0%: non sexual cohabitants 39.9% and homosexual contacts 15.8%, (p<0.001). Associated cases also attend more to daycare 4.3 versus 1.5% (p=0.004) and preschool facilities 12.8 versus 4,7% (p<0.001). Associated cases have higher frequency of contact with children younger than 3 years: 14.0 versus 8,7% (p=0.005).

Table 2 = Comparison of sporadic cases / associated cases of hepatitis A, Cataluña, 2001-2006.

	SPORADIC 681	ASSOCIATED 444	P
Age			
Mean (DE)	27,4 (15,9)	19,7 (14,1)	<0,001
Median (range)	28 (0-88)	22 (0-68)	<0,001
Men N (%)	444 (65,2)	262 (59,0)	0,036
Spaniards N (%)	287 (37,7)	189 (42,6)	0,106
Non sexual cohabitant N (%)	0 (0,0)	177 (39,9)	<0,001
Sexual contact N (%)	0 (0,0)	102 (23,0)	<0,001
Other contact N (%)	0 (0,0)	97 (21,8)	<0,001
Homosexual contact N (%)	0 (0,0)	70 (15,6)	<0,001
Attends day care N (%)	10 (1,5)	19 (4,3)	0,004
Attends preschool facility N (%)	32 (4,7)	57 (12,8)	<0,001
Contact < 3 years N (%)	59 (8,7)	62 (14,0)	0,005
Food handler N (%)	22 (3,2)	5 (1,1)	0,024
Raw seafood intake N (%)	130 (17,6)	12 (2,7)	<0,001
Travelling Background N (%)	200 (29,4)	68 (15,3)	<0,001
Communication to Food Hygiene N (%)	3 (0,4)	9 (2,0)	0,025
Communication to environmental sanitation N (%)	0 (0,0)	26 (5,9)	<0,001
Sanitary Education N (%)	329 (48,3)	249 (56,1)	0,011
Immunoglobulin to contacts N (%)	98 (14,4)	69 (15,5)	0,596
% of candidates to Ig G, administered	52,9	66,2	<0,001
Contacts vaccinated N (%)	90 (13,2)	73 (16,4)	0,133
% of candidates vaccinated from candidates to vaccinate	71,0	71,9	0,779
Total Notification Delay >14 days	259 (38,0)	157 (35,4)	0,364

Source: Health Department, Government of Catalonia, 2008.

ESPAÑOLES VERSUS VIAJE A MARRUECOS

En relación a la comparación entre los 493 españoles con los 98 con antecedente de viaje a Marruecos, tenemos que aquellos casos que tienen el antecedente de viaje a Marruecos son más jóvenes que los españoles: Medianas de edad de 7 frente a 30 años ($p < 0.001$), son menos hombres españoles (51.0 % frente a 65.9%, $p = 0.005$). Existe con más frecuencia contactos sexuales entre españoles que entre los que han viajado a Marruecos: 9.9% frente a 1.0 %. ($p = 0.004$). Los españoles asisten menos a centros preescolares: 3.7% versus 19.4% ($p < 0.001$), por otro lado los españoles consumen mucho más mariscos crudos que sus contrapartes viajes a Marruecos (11.6% frente a 1.0%, $p = 0.002$). Los convivientes no sexuales son en términos generales más frecuentes entre viajes a Marruecos que entre españoles: 20.4 frente a 13.8% (no estadísticamente significativo). Los contactos sexuales y homosexuales son también en términos generales más frecuentes en españoles 9.9% frente a 1.0% ($p = 0.004$) y 7.1% frente a 1.0% ($p = 0.022$) respectivamente.

Tabla 3 = Comparación casos hepatitis A, españoles / viaje Marruecos, hepatitis A, Cataluña, 2001-2006.

	ESPAÑOLES 493	VIAJE A MARRUECOS 98	P
EDAD			
MEAN (DE)	28,1 (15,2)	10,2 (9,9)	<0,001
MEDIANA (RANGE)	30 (0-89)	7 (0-45)	<0,001
Hombres N (%)	325 (65,9)	50 (51,0)	0,005
Españoles N (%)		16 (16,3)	
Contacto sexual N (%)	49 (9,9)	1 (1,0)	0,004
Asistente a guardería N (%)	19 (3,9)	3 (3,1)	0,931
Asiste a centro pre escolar N (%)	18 (3,7)	19 (19,4)	<0,001
Manipulador de alimentos	10 (2)	0 (0)	0,321
Consumo mariscos crudos N (%)	57 (11,6)	1 (1,0)	0,002
Casos asociados N (%)	189 (38,3)	28 (28,8)	0,067
Inmunoglobulina contacto N (%)	103 (20,9)	23 (23,5)	0,369
% Candidato a Ig sobre los que se ha actualado	1220/1390 (87,8%)	665/1286 (51,7)	<0,001
Vicinas a contactos N (%)	101 (20,5)	18 (18,4)	0,633
% Candidatos a vacuna que se han vacunado	776/977 (79,4%)	432/395 (91,4%)	<0,001
Retraso total notificación > 14 días N (%)	113 (22,9)	45 (45,9)	<0,001
Contacto < 3 años	52 (10,5)	11 (11,2)	0,843
Comparte no sexual	68 (13,8)	20 (20,4)	0,093
Comunicación higiene alimentaria	8 (1,6)	0 (0)	0,429
Saludamiento ambiental	18 (3,7)	0 (0)	0,110
Educación sanitaria	140 (28,4)	73 (74,5)	<0,001
Contacto homosexual	35 (7,1)	1 (1,0)	0,002

Fuente: Departamento de Salud, Gobierno de Cataluña, 2008

DISCUSION

En Cataluña la hepatitis A es más frecuente en niños pequeños y adultos jóvenes. Entre los marroquíes, y aquellos casos asociados o con antecedentes de viaje a Marruecos la edad es menor, esto apoya nuestra hipótesis de que los niños de inmigrantes son particularmente afectados y sin duda juegan un papel importante en la circulación actual del virus de la hepatitis A en Cataluña. Los hijos de marroquíes que han nacido en Cataluña, son susceptibles y viajan a Marruecos sobre todo en periodo vacacional, contraen la enfermedad por vía directa de carácter no sexual y luego a su regreso al ponerse en contacto con sus pares autóctonos los infectan. Los niños autóctonos pueden transmitir la infección a sus padres los cuales probablemente se encuentran en los grupos etáreos de 25 a 35 años. En el caso de los adultos particularmente los hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres el contacto persona a persona es el mecanismo de transmisión predominante, esto se cumple tanto para el contacto no sexual como para el sexual. (HSH), juega papel importante ciertas prácticas de riesgo. El contacto persona a persona es el mecanismo de transmisión predominante, esto se cumple tanto para el contacto no sexual como para el sexual.

SPANIARD VERSUS TRAVEL TO MORROCO

In relation to the comparison between 493 Spaniards and 98 with travelling background to Morocco, we found that the cases with the travelling background to Morocco are younger than Spaniards: mean ages of 7 versus 30 years ($p < 0.001$), there are less Spaniard men (51.0 % versus 65.9%, $p = 0.005$). There are more sexual contacts among Spaniards than travelers to Morocco: 9.9% versus 1.0 %. ($p = 0.004$). Spaniards attend less to preschool facilities: 3.7% versus 19.4% ($p < 0.001$), in the other hand, Spaniards eat more raw seafood than the travelling Moroccan counterparts (11.6% versus 1.0%, $p = 0.002$). The non sexual cohabitants are in general terms more frequent among travelers to Morocco than among Spaniards : 20.4 versus 13.8% (non statistically relevant). The sexual contacts and homosexual are also in general terms more frequent in Spaniards 9.9% versus 1.0% ($p = 0.004$) and 7.1% versus 1.0% ($p = 0.022$) respectively.

Table 3 = Comparison of Hepatitis A cases in Spaniards / Hepatitis A in Traveler to Morocco, Cataluña, 2001-2006.

	SPANIARDS 493	TRAVEL MOROCCO 98	P
AGE			
MEAN (DE)	28,1 (15,2)	10,2 (9,9)	<0,001
MEDIAN (RANGE)	30 (0-89)	7 (0-45)	<0,001
Men N (%)	325 (65,9)	50 (51,0)	0,005
Spaniards N (%)		16 (16,3)	
Sexual Contacts N (%)	49 (9,9)	1 (1,0)	0,004
Attends day care N (%)	19 (3,9)	3 (3,1)	0,931
Attends preschool facility N (%)	18 (3,7)	19 (19,4)	<0,001
Food handler	10 (2)	0 (0)	0,321
Raw seafood intake N (%)	57 (11,6)	1 (1,0)	0,002
Associated case N (%)	189 (38,3)	28 (28,8)	0,067
Immunoglobulin contact N (%)	103 (20,9)	23 (23,5)	0,369
% of candidates to Ig G, administered.	1220/ (87,8%)	1390 665 / 1286 (51,7)	<0,001
Contacts vaccinated N (%)	101 (20,5)	18 (18,4)	0,633
% of candidates vaccinated from candidates to vaccinate	776 / (79,4%)	977 432 / 395 (91,4%)	< 0,001
Total Notification Delay >14 days N(%)	113 (22,9)	45 (45,9)	< 0,001
Contact < 3 years	52 (10,5)	11 (11,2)	0,843
Non sexual contact	68 (13,8)	20 (20,4)	0,093
Communication to Food Hygiene N (%)	8 (1,6)	0 (0)	0,429
Communication to environmental sanitation N (%)	18 (3,7)	0 (0)	0,110
Sanitary Education N (%)	140 (28,4)	73 (74,5)	< 0,001
Homosexual contact	35 (7,1)	1 (1,0)	0,002

Source: Health Department, Government of Catalonia, 2008.

DISCUSION

In Catalonia hepatitis A is more frequent in small children and young adults. Among Moroccan and those cases associated or with travelling background to Morocco the mean age is lower, this supports the hypothesis that children of immigrants are particularly affected and with no doubt play an important role in the actual circulation of the Hepatitis A in Catalonia. Moroccan children born in Catalonia are susceptible, they travel to Morocco mostly for holiday seasons, they get infected in a direct via of a non sexual character, and after their return they infect their native peers within contact. The infection can be asymptomatic. In children children can transmit the infection to their parents who are probably in the age group of 25 to 35 years. In the adult case, particularly men who have sexual intercourse with other men person to person contact is the prevalent transmission mechanism, this occurs in the sexual as in the non sexual contact. (MSM), certain risk practices play an important role. Person to person contact is the prevalent transmission mechanism, this occurs in the sexual as in the non sexual contact.

Un tercio de los casos se presentan como casos asociados, probablemente esto se explica ya que un significativo número de casos, se dan en el contexto de guarderías o centros pre escolares.

Se observan ciertos cambios en el patrón epidemiológico actual: oficios tradicionalmente asociados como manipuladores de alimentos y trabajadores de alcantarillados así como usuarios de drogas intravenosas no son relevantes. El sistema de vigilancia epidemiológica que actualmente se implementa en Cataluña muestra puntos débiles: formatos múltiples de fichas epidemiológicas que deben homogenizarse, retraso en la notificación de los casos, mayor notificación de casos confirmados en lugar de sospechosos y mayor reporte por parte de centros de 2º nivel de atención y no en los de Iero. Lo antes descrito dificulta la realización oportuna de medidas preventivas.

RECOMENDACIONES

Se debería reforzar la estrategia de vacunación a la población infantil de origen marroquí. Así como la vacunación universal contra la hepatitis A, en el calendario vacunal infantil catalán.

Otros aspectos importantes a considerar son: Implementar un programa de Información, Educación y Comunicación en salud para la población de inmigrantes que realizan viajes a sus países de origen.

La curricula formadora del recurso humano en salud debe revisarse y reforzarse para proveer de herramientas y destrezas para hacer frente a problemas en los que componentes culturales son determinantes del éxito de las intervenciones. Reporte oportuno de casos, particularmente al 1er nivel de atención. Deben revisarse aspectos administrativos y técnicos del actual sistema de vigilancia.

REFERENCIAS

1. MARTINEZ I MATEO A. I., BARRABEIG I FABREGAT I., MINGUELL I VERGÉS S, ALLSEDA I GRAELLS MIQUEL, ALVAREZ I RODRIGUEZ J., ARIAS Y VARELA CÉSAR, ET AL. SITUACIÓ A CATALUNYA. PROTOCOL D'ACTUACIÓ PER AL CONTROL I PREVENCIÓ DE L'HEPATITIS A (III EDICIÓ). 2004; 2: 8-19.
2. INCORPORACIÓN DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCOCCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE Y HEPATITIS A AL ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN. INSTITUTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE URUGUAY. DISPONIBLE EN: [WWW.SUP.ORG.UY/DESCARGA/RC-VACUNAS/2.PPT](http://www.sup.org.uy/DESCARGA/RC-VACUNAS/2.PPT) [CONSULTA: 18 /05 /08]
3. GUIRAO A, ROMERO S, REGUERIO B. EPIDEMIOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS HEPATITIS VIRALES. ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN 2006; 24 (4): 264 – 67.
4. RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS A: COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (2007); 64 (1): 31 – 39.
5. BERNÉ LLACH M., PAÑELLA H, DOMÍNGUEZ A, CAYLÁ J. A., GODOY P., ÁLVAREZ J. ET AL. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS BROTES DE HEPATITIS A INVESTIGADOS EN CATALUÑA (1999-2003). ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN 2006; 24 (7): 431 – 36.
6. ABDESSLAM BOUTAYEB. INTERNATIONAL JOURNAL FOR EQUITY IN HEALTH: SOCIAL INEQUITIES AND HEALTH INEQUITY IN MOROCCO. DEPARTAMENT DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE FACULTE DES SCIENCES, UNIVERISTE MOHAMED IER OUIDA; (2006)5:1 [CONSULTADO 15/03/2007]. DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.PUBMEDCENTRAL.NIH.GOV/ARTICLERENDER.FCgi?ARTID=1420301](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1420301).
7. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. SURVEILLANCE FOR ACUTE VIRAL HEPATITIS-UNITED STATES-2006. SURVEILLANCE SUMMARIES (2008); 57 (No SS-2): 4-7. [CONSULTA 25 / 03 / 2008]. DISPONIBLE EN: [WWW.CDC.GOV/MMWR](http://www.cdc.gov/mmwr).
8. RODES J., BENHAMOU JP, BIRCHER J., MCLNTYRE N., RIZZETTO M., TRATADO DE HEPATOLOGIA CLINICA DE MANSSON II EDICIÓ, (2001); TOMO II (12): PÁGS 973-80.

One third of the cases are presented as associated, this is probably explained due to a significant number of cases that are given in context of day cares or preschool facilities.

Certain changes in the actual epidemiological patterns are observed: occupations traditionally associated as food handlers and sewer workers, and intravenous drug users are not relevant. The epidemiologic surveillance system currently being implemented in Catalonia shows weakness: multiple formats of epidemiological records that should be homogenized, delay in the notification of the cases (higher than 14 days), higher notification of confirmed cases instead of suspicious and more reports from level 2 attention centers and not from level 1. The described above hampers the timely implementation of preventive measures.

RECOMENDATIONS

The vaccination strategy for the infant population of Moroccan origin should be reinforced. As well as the universal vaccination scheme for Hepatitis A in Catalanian infants. This measure has already shown to be effective in other countries with similar demographic and migratory changes.

Other important issues to consider are: Implementation of an informative, educational and health communication program for the immigrant population travelling to their countries of origin.

The educational curricula of the human resources in health should be revised and reinforced to provide tools and skills in order to face the problems in which cultural elements are determining for the success of the intervention. Timely reporting of cases, particularly to the first level of care. Should be reviewed the administrative and technical aspects in the current system of surveillance.

REFERENCES

1. MARTINEZ I MATEO A. I., BARRABEIG I FABREGAT I., MINGUELL I VERGÉS S, ALLSEDA I GRAELLS MIQUEL, ALVAREZ I RODRIGUEZ J., ARIAS Y VARELA CÉSAR, ET AL. SITUACIÓ A CATALUNYA. PROTOCOL D'ACTUACIÓ PER AL CONTROL I PREVENCIÓ DE L'HEPATITIS A (III EDICIÓ). 2004; 2: 8-19.
2. INCORPORACIÓN DE LAS VACUNAS ANTINEUMOCOCCICA CONJUGADA HEPTAVALENTE Y HEPATITIS A AL ESQUEMA NACIONAL DE VACUNACIÓN. INSTITUTO DE PEDIATRÍA. FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE URUGUAY. DISPONIBLE EN: [WWW.SUP.ORG.UY/DESCARGA/RC-VACUNAS/2.PPT](http://www.sup.org.uy/DESCARGA/RC-VACUNAS/2.PPT) [CONSULTA: 18 /05 /08]
3. GUIRAO A, ROMERO S, REGUERIO B. EPIDEMIOLOGIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS HEPATITIS VIRALES. ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN 2006; 24 (4): 264 – 67.
4. RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN FRENTE A LA HEPATITIS A: COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (2007); 64 (1): 31 – 39.
5. BERNÉ LLACH M., PAÑELLA H, DOMÍNGUEZ A, CAYLÁ J. A., GODOY P., ÁLVAREZ J. ET AL. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS BROTES DE HEPATITIS A INVESTIGADOS EN CATALUÑA (1999-2003). ENFERM INFECC MICROBIOL CLIN 2006; 24 (7): 431 – 36.
6. ABDESSLAM BOUTAYEB. INTERNATIONAL JOURNAL FOR EQUITY IN HEALTH: SOCIAL INEQUITIES AND HEALTH INEQUITY IN MOROCCO. DEPARTAMENT DE MATHÉMATIQUES ET INFORMATIQUE FACULTE DES SCIENCES, UNIVERISTE MOHAMED IER OUIDA; (2006)5:1 [CONSULTADO 15/03/2007]. DISPONIBLE EN: [HTTP://WWW.PUBMEDCENTRAL.NIH.GOV/ARTICLERENDER.FCgi?ARTID=1420301](http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1420301).
7. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. SURVEILLANCE FOR ACUTE VIRAL HEPATITIS-UNITED STATES-2006. SURVEILLANCE SUMMARIES (2008); 57 (No SS-2): 4-7. [CONSULTA 25 / 03 / 2008]. DISPONIBLE EN: [WWW.CDC.GOV/MMWR](http://www.cdc.gov/mmwr).
8. RODES J., BENHAMOU JP, BIRCHER J., MCLNTYRE N., RIZZETTO M., TRATADO DE HEPATOLOGIA CLINICA DE MANSSON II EDICIÓ, (2001); TOMO II (12): PÁGS 973-80.