

TRABAJOS ORIGINALES

Prevalencia de marcadores serológicos de virus hepatotropos (B y C) en población trabajadora sana

José Luis Calleja Panero¹, Elba Llop Herrera¹, Montserrat Ruiz Moraga², Juan de la Revilla Negro¹, Eva Calvo Bonacho², Fernando Pons Renedo¹, José Luis Martínez Porras¹, Dolores Vallejo Gutiérrez², Carmen Arregui² y Luis Abreu García¹

¹Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

²Ibermutuamur

RESUMEN

Introducción y objetivos: la prevalencia de las hepatitis víricas (B y C) varía geográficamente. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de los marcadores serológicos de los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC) en población trabajadora sana describiendo las características epidemiológicas asociadas.

Métodos: se recogieron prospectivamente muestras de sangre y datos epidemiológicos de 5.017 trabajadores sanos de Murcia y Madrid.

Resultados: se incluyeron en el estudio 5.017 voluntarios sanos. Edad media 39 ± 11 , 73 % varones. La prevalencia de los marcadores serológicos del VHC y el VHB fue de 0,6 % y 0,7 %, respectivamente. La edad de los pacientes con presencia de anti-VHC fue significativamente mayor (43 ± 9 años frente a 39 ± 11 años; $p = 0,03$). Se objetivaron diferencias significativas en los valores de transaminasas (alanina-aminotransferasa [ALT] 64 ± 56 UI/l frente a 28 ± 20 UI/l; $p < 0,001$; aspartato-aminotransferasa [AST] 51 ± 45 UI/l frente a 23 ± 12 UI/l; $p < 0,001$) y en los valores de gamma-glutamilttransferasa (GGT) (104 ± 122 UI/l frente a 37 ± 46 UI/l; $p < 0,001$). La presencia de anti-VHC se relacionó significativamente con transfusión previa (13 % frente a 5 %; $p = 0,03$), tatuajes (29 % frente a 13 %; $p < 0,01$), adicción a drogas por vía parenteral (ADPV) (13 % frente a 0,2 %; $p < 0,001$) y convivencia con personas con anti-VHC positivo (16 % frente a 4 %; $p < 0,001$). Respecto al VHB, no se evidenciaron diferencias en las características basales, a excepción de los valores de AST (29 ± 15 UI/l frente a 23 ± 12 UI/l; $p < 0,01$). El antígeno de superficie del VHB (AgHBs) se relacionó significativamente con transfusión previa (15 % frente a 5 %; $p < 0,01$), tatuajes (26 % frente a 14 %; $p = 0,04$) y convivencia con personas con AgHBs+ (17 % frente a 4 %; $p < 0,001$).

Conclusiones: la prevalencia de los marcadores serológicos del VHC y del VHB en población trabajadora sana es baja. Los factores de riesgo asociados a su presencia fueron la transfusión previa y la

presencia de tatuajes. La ADPV se demostró como factor de riesgo solo en el caso del VHC.

Palabras clave: Prevalencia. Hepatitis. Virus de la hepatitis B. Virus de la hepatitis C.

ABSTRACT

Introduction and objectives: prevalence of viral hepatitis (B and C) changes geographically. Our aim was to determine the prevalence of hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) serological markers in healthy working population and to describe the epidemiological characteristics associated to its presence.

Methods: blood samples and epidemiological data of 5,017 healthy workers from Murcia and Madrid were recorded prospectively.

Results: a total of 5,017 healthy volunteers participated. Mean age 39 ± 11 years, men predominance (73 %). Prevalence of serological markers of HCV and HBV was 0.6 % and 0.7 %. Age of patients with HCV antibody was significantly higher (43 ± 9 years vs. 39 ± 11 years; $p = 0,03$). We observed significant differences in liver test values (alanine aminotransferase [ALT] 64 ± 56 IU/L vs. 28 ± 20 IU/L; $p < 0,001$; aspartate aminotransferase [AST] (51 ± 45 IU/L vs. 23 ± 12 IU/L; $p < 0,001$) and in gamma-glutamyltransferase (GGT) value (104 ± 122 IU/L vs. 37 ± 46 IU/L; $p < 0,001$). The presence of HCV antibody was related significantly to previous transfusion (13 % vs. 5 %; $p = 0,03$), tattoos (29 % vs. 13 %; $p < 0,01$), intravenous drug addiction (13 % vs. 0.2 %; $p < 0,001$) and coexistence with people with positive HCV antibody (16 % vs. 4 %; $p < 0,001$). In HBV no differences in basal characteristics were observed with exception in AST values (29 ± 15 IU/L vs. 23 ± 12 IU/L; $p < 0,01$). Hepatitis B surface antigen (HBsAg) was related significantly to previous transfusion (15 % vs. 5 %;

Recibido: 03-04-2012
Aceptado: 11-03-2013

Correspondencia: José Luis Calleja Panero. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Joaquín Rodrigo, 2. 28013 Majadahonda, Madrid
e-mail: joseluis.calleja@uam.es

Calleja Panero JL, Llop Herrera E, Ruiz Moraga M, De la Revilla Negro J, Calvo Bonacho E, Pons Renedo F, Martínez Porras JL, Vallejo Gutiérrez D, Arregui C, Abreu García L. Prevalencia de marcadores serológicos de virus hepatotropos (B y C) en población trabajadora sana. Rev Esp Enferm Dig 2013;105:249-254.

$p < 0.01$), tattoos (26 % vs. 14 %; $p = 0.04$) and coexistence with people with positive HBsAg (17 % vs. 4 %; $p < 0.001$).

Conclusions: prevalence of serological markers in healthy working population is low. Risk factors for infection were previous transfusion and tattoos. Intravenous drug addiction was only a risk factor in HCV.

Key words: Prevalence. Hepatitis. Viral hepatitis B. Viral hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus de la hepatitis C (VHC) y de la hepatitis B (VHB) son una de las causas más importantes de enfermedad hepática en el mundo (1) y, a pesar de los avances en su prevención y en su tratamiento, continúan siendo un problema de salud y socioeconómico a nivel mundial.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 170 millones de la población mundial están afectados por el VHC (3 %) (2,3) y se infectan *de novo* hasta 3 millones de personas cada año (2). El VHC produce infección crónica hasta en el 70 % de los individuos infectados. El VHC es una de las causas más importantes de fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma, y condiciona un aumento de la mortalidad en estos pacientes (2,4-7). La prevalencia de la infección por VHC en los diferentes países europeos oscila entre 0,1-5 % (2-9), y aumenta considerablemente cuando se analizan pacientes pertenecientes a grupos de riesgo (adictos a drogas por vía parenteral, internos de prisiones), llegando entonces a ser del 15-90 % (10). Sin embargo, los estudios de prevalencia realizados hasta el momento actual son poco representativos de la población general, dado que gran parte de los mismos están realizados en donantes de sangre o mujeres embarazadas, lo que probablemente infrestima la prevalencia real, puesto que excluyen a individuos con factores de riesgo. Según los datos ofrecidos por la OMS en dos estudios de prevalencia global del VHC de 1997 y 1999 (8,11) la prevalencia en España del VHC sería del 1,2 %, similar a la de los países del este, mientras que las tasas más bajas corresponderían a los países nórdicos (alrededor del 0,1 %) (8,11). En España, el registro de pacientes diagnosticados *de novo* es voluntario y no existen programas de cribado en la población general, por lo que es difícil conocer con exactitud la prevalencia actual del VHC. El estudio más reciente de prevalencia en población general es del año 2002, y en él la prevalencia de la serología positiva fue del 2,64 % en pacientes mayores de 25 años. La prevalencia fue mayor en individuos mayores de 50 años (12). En 2001, dos estudios más publicaron una prevalencia del 2,5 % y del 1,6 % respectivamente (13,14). Estudios más recientes, realizados solo en mujeres embarazadas, muestran una prevalencia más baja, tratándose sin embargo de una población seleccionada (15-17). No existen estudios que evalúen el efecto de la inmigración sobre la prevalencia de la infección por VHC en España.

En el caso del VHB, la OMS estima que en la actualidad más de 2.000 millones de la población mundial están

infectados. De estos, aproximadamente 350 millones padecen hepatitis B crónica y tienen riesgo de desarrollar cirrosis, hepatocarcinoma y fallo hepático (18). Alrededor de 500.000 personas infectadas de forma crónica por el VHB mueren anualmente por dichas complicaciones. En las áreas de elevada prevalencia, la positividad del antígeno de superficie del VHB (AgHBs) asciende hasta el 8 % (19) y en las áreas de baja prevalencia la presencia de AgHBs es < 2 % (18). Europa se sitúa en un área de baja prevalencia, si bien la prevalencia aumenta de norte a sur, por lo que España tiene una prevalencia teórica más cercana al 2 %. Algunos estudios realizados en España en la década de 1990 sitúan la prevalencia del AgHBs entre 1,2-1,7 % (20,21). Sin embargo, los estudios realizados más recientemente muestran un descenso de la prevalencia hasta el 0,7 % (22), e incluso existe otro estudio realizado en Castilla y León que sitúa la prevalencia por debajo del 0,27 % (23).

En relación con los factores de riesgo relacionados con la presencia de los marcadores serológicos, se ha demostrado que la transmisión de ambos virus puede ser por vía parenteral, sexual y perinatal. En el caso del VHC, la hospitalización previa se ha mostrado como factor de riesgo en algunos estudios (14,24). En uno de los estudios epidemiológicos de la hepatitis crónica por VHC realizado en España se evidenció que la admisión hospitalaria, los procedimientos dentales y la cirugía previa fueron los factores de riesgo más frecuentes (12). En otro estudio de las mismas características se demostró que la presencia de tatuajes, transfusión de sangre, el uso de drogas por vía parenteral y los antecedentes de hospitalización fueron variables asociadas independientemente con la infección (13). En el caso del VHB, las vías parenteral y sexual son las más frecuentes (25,26). En otros estudios también se ha objetivado la vía parenteral como otra vía importante, especialmente en mayores de 40 años a expensas de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas anteriores a 1990, utilización de jeringas no desechables o en los adictos a drogas por vía parenteral (23). Otras vías de contagio, como la convivencia con personas infectadas, no se han demostrado adecuadamente.

Por último, se desconoce el efecto de la inmigración sobre la prevalencia del VHC. Respecto al VHB, se estima que la prevalencia de AgHBs en inmigrantes se encuentra alrededor del 10 % (27).

El objetivo de nuestro estudio fue analizar la prevalencia de los marcadores serológicos de los VHC y VHB en población trabajadora sana y evaluar los factores de riesgo relacionados con su presencia. Asimismo, evaluamos el efecto de la inmigración sobre dicha seroprevalencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron de forma prospectiva las muestras de sangre y los datos epidemiológicos de una población de trabajadores sanos de Murcia y Madrid que acudían a su revi-

Tabla I. Características demográficas basales de los pacientes (n = 5.017)

Edad (años)	39 (± 11)
Sexo (H:M)	3.660 (73 %):1.357 (27 %)
Sector laboral	
Agrícola	85 (1,7 %)
Construcción	813 (16,2 %)
Industrial	813 (16,2 %)
Servicios	1.951 (38,9 %)
No sabe/no contesta	1.359 (27,1 %)
Inmigrante	
No	4.234 (84,4 %)
Sí	657 (13,1 %)
No sabe/no contesta	126 (2,5 %)
Bioquímica hepática	
Alanina-aminotransferasa (UI/ml)	29 (± 21)
Aspartato-aminotransferasa (UI/ml)	23 (± 13)
Gamma-glutamilttransferasa (UI/ml)	37 (± 47)
Vías de probable transmisión	
Transfusión previa	237 (4,7 %)
Tatuaje	674 (13,4 %)
Piercing	392 (7,8 %)
Conductas sexuales de riesgo	283 (5,6 %)
Adicción a drogas por vía parenteral	13 (0,3 %)
Convivencia con un diagnosticado de VHB o VHC	205 (4,1 %)
Nosocomial	2.691 (53,6 %)

sión anual de empresa en su mutua laboral (Ibermutuamur). La recogida de datos epidemiológicos se realizó mediante la cumplimentación de un cuestionario. De las muestras sanguíneas obtenidas se determinaron los valores de aminotransferasas (alanina-aminotransferasa [ALT] y aspartato-aminotransferasa [AST]), de gamma-glutamilttransferasa (GGT) y los marcadores serológicos del VHB (antígeno de superficie del VHB), del VHC (anti-VHC) y la carga vírica del VHC.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de ética de nuestro centro. Se explicó la naturaleza del estudio a todos los pacientes y se obtuvo el consentimiento informado de cada uno de ellos de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, 2000).

Análisis estadístico

Se trata de un estudio transversal de prevalencia. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 15.0. Se obtuvieron datos de proporciones en variables categóricas y de media (desviación estándar [DE]) en variables cuantitativas. Las variables categóricas se compararon con χ^2 y las variables continuas con t-Student para datos independientes. El análisis multivariado se realizó con la regresión logística de Poisson.

RESULTADOS

Desde octubre de 2007 hasta febrero de 2010 se propuso participar en el estudio a 9.857 trabajadores sanos, de los cuales aceptaron y cumplimentaron el cuestionario 5.017. En la tabla I se muestran las características basales de nuestra población de pacientes. En 31 de 5.017 (0,6 %) se evidenció positividad de los anticuerpos del virus de la hepatitis C (anti-VHC), en 26 (83,9 %) de los mismos la carga vírica fue positiva. En 36 de 5.017 (0,7 %) se evidenció positividad del AgHBs. En nuestra cohorte no evidenciamos positividad de ambos marcadores de forma conjunta.

Se compararon las características demográficas basales de los trabajadores con anti-VHC positivo ($n = 31$) con las de los trabajadores con anti-VHC negativo ($n = 4.950$). Se excluyó del análisis a aquellos pacientes con AgHBs positivo ($n = 36$). En la tabla II se muestran los resultados del análisis univariante. La edad media de los trabajadores con presencia de anti-VHC fue significativamente mayor que la de los trabajadores con anti-VHC negativo, el sexo fue similar en ambos grupos. No se encontraron diferencias entre los trabajadores con anti-VHC positivo en comparación con los trabajadores con anti-VHC negativo en lo que se refiere al sector laboral en el que trabajaban, ni en la proporción de inmigrantes. Se objetivaron diferencias significativas tanto en los valores de transaminasas como en los de GGT. La positividad de los anti-VHC se relacionó de forma estadísticamente significativa con la existencia de transfusión previa ($p = 0,03$), la presencia de tatuajes ($p < 0,01$), la adicción a drogas por vía parenteral ($p < 0,001$) y la convivencia con personas con anti-VHC positivo ($p < 0,001$). El análisis de regresión logística mostró que las variables relacionadas de forma independiente con la positividad de los anti-VHC fueron: la edad (*odds ratio* [OR] 1,1; $p = 0,01$), los valores de AST (OR 1,1; $p = 0,02$), la presencia de tatuajes (OR 6,8; $p = 0,02$), la transfusión previa (OR 8; $p = 0,02$) y la adicción a drogas por vía parenteral (OR 114,7; $p < 0,001$). La convivencia con personas con anti-VHC positivo no pudo confirmarse en el análisis multivariado, pero sí se observó una tendencia (OR 3,9; $p = 0,06$).

Por otra parte, se compararon los trabajadores con AgHBs positivo ($n = 36$) con aquellos con AgHBs negativo ($n = 4.950$). Se excluyó del análisis a aquellos pacientes con anti-VHC positivo ($n = 31$). En la tabla III se muestran los resultados del análisis univariante. No existieron diferencias significativas en la edad media de los trabajadores con presencia de AgHBs positivo ni en el sexo. Tampoco las hubo en la profesión ni en la proporción de inmigración. En cuanto a la bioquímica basal de los pacientes, sí se objetivaron diferencias en los valores de AST, pero no en los valores de ALT ni de GGT. La presencia de AgHBs se relacionó de forma estadísticamente significativa con la transfusión previa ($p < 0,01$), con la presencia de tatuajes ($p = 0,04$) y con la convivencia con personas con AgHBs positivo ($p < 0,001$). Cuando hicimos el análisis multivariado de los factores que se relacionaron con la presencia

Tabla II. Trabajadores con anti-VHC positivo frente a anti-VHC negativo (n = 4.981)

	Anti-VHC positivo (n = 31)	Anti-VHC negativo (n = 4.950)	p
Edad (años)	43 ± 9	39 ± 11 años	0,03
Sexo (H:M)	81 %/19 %	73 %/27 %	p = 0,3
Sector laboral			
Agrícola	0 %	2,4 %	p = 0,6
Construcción	30,1 %	22,2 %	
Industrial	26,1 %	22,1 %	
Servicios	43 %	53,4 %	
Inmigrante	3,2 %	13,4 %	p = 0,1
Bioquímica hepática			
Alanina-aminotransferasa (UI/ml)	64 ± 5 6	28 ± 20	p < 0,001
Aspartato-aminotransferasa (UI/ml)	51 ± 45	23 ± 12	p < 0,001
Gamma-glutamilttransferasa (UI/ml)	104 ± 122	37 ± 46	p < 0,001
Vías de probable transmisión			
Transfusión previa	13 %	5 %	p = 0,03
Tatuaje	29 %	13 %	p < 0,01
Piercing	3 %	8 %	p = 0,4
Conductas sexuales de riesgo	6 %	6 %	p = 0,9
Adicción a drogas por vía parenteral	13 %	0,2 %	p < 0,001
Convivencia con un diagnosticado de VHC	16 %	4 %	p < 0,001
Nosocomial	56 %	44 %	p = 0,4

de AgHBs positivo se confirmaron los resultados del análisis univariado, la AST (OR 1,1; $p = 0,01$), la transfusión previa (OR 5,2; $p = 0,003$), la presencia de tatuajes (OR 3,3; $p = 0,02$) y la convivencia con personas con AgHBs positivo (OR 6,9; $p < 0,001$).

Por último, analizamos si la edad de nuestra población de inmigrantes fue menor a la de la población de no inmigrantes, lo que explicaría, en parte, la baja proporción de los marcadores serológicos en nuestro grupo de inmigrantes. Efectivamente, en el grupo de inmigrantes la edad fue

Tabla III. Trabajadores con antígeno de superficie del VHB (AgHBs) positivo frente a AgHBs negativo (n = 4.986)

	AgHBs positivo (n = 36)	AgHBs negativo (n = 4.950)	p
Edad (años)	42 ± 10	39 ± 11	p = 0,07
Sexo (H:M)	83,3 %/16,7 %	72,8 % 27,2 %	p = 0,2
Sector laboral			
Agrícola	0 %	2,4 %	p = 0,7
Construcción	20 %	22,2 %	
Industrial	16,7 %	22,1 %	
Servicios	63,3 %	53,4 %	
Inmigrante	17,7 %	13,4 %	p = 0,6
Bioquímica hepática			
Alanina-aminotransferasa (UI/ml)	33 ± 18 frente a	28 ± 20	p = 0,1
Aspartato-aminotransferasa (UI/ml)	29 ± 15	23 ± 12	p < 0,01
Gamma-glutamilttransferasa (UI/ml)	41 ± 50	37 ± 46	p = 0,06
Vías de probable transmisión			
Transfusión previa	15 %	5 %	p < 0,01
Tatuaje	26 %	14 %	p = 0,04
Piercing	11 %	8 %	p = 0,5
Conductas sexuales de riesgo	6 %	6 %	p = 0,9
Adicción a drogas por vía parenteral	0,1 %	0,2 %	p = 0,08
Convivencia con un diagnosticado de VHC	17 %	4 %	p < 0,001
Nosocomial	64 %	56 %	p = 0,3

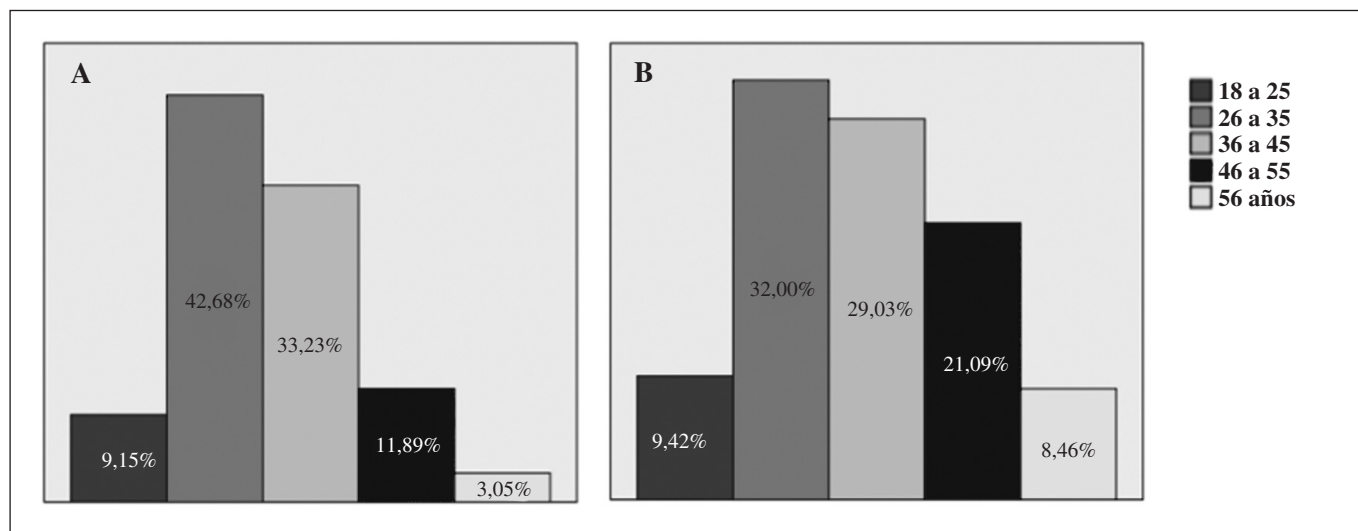


Fig. 1. Distribución de los inmigrantes (A) y de los no inmigrantes (B) por edad.

significativamente menor que la del grupo de no inmigrantes (37 [desviación estándar, DE, 9] frente a 40 (DE); $p < 0,001$) (Fig. 1).

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, la prevalencia de la serología del VHC fue del 0,6 %, significativamente menor que en los estudios previos publicados (8-11,13-16). En nuestra opinión, este dato se ajusta más a la situación actual de prevalencia, y se ha visto influido por un aumento de la mortalidad por VHC, que se ha incrementado desde los años noventa, y una disminución de la proporción de hepatitis aguda.

En el caso del VHB, la prevalencia de AgHBs fue del 0,7 %. Dicha prevalencia es menor que la de los estudios publicados en la década de 1990, siendo algo mayor a un estudio publicado en Castilla y León que estimaba una prevalencia $< 0,27$ % (23). En dicho estudio se incluían también grupos de edad infantil y juvenil y, por tanto, población más joven que la del presente estudio. Nuestra prevalencia está en concordancia con otro estudio publicado en 2007 (22). Este descenso puede estar relacionado con la instauración de programas de prevención del VHB, ya sea primaria (inclusión de la vacuna del VHB en los programas de vacunación infantil y vacunación a grupos de riesgo) o bien secundaria (infusión de gammaglobulina en recién nacidos de madres AgHBs positivo). Posiblemente, nuestros resultados también se hayan visto afectados por un sesgo de selección dado que, por una parte nuestro estudio se ha centrado en población trabajadora que probablemente sea más “sana” que la no trabajadora. De igual manera, al tratarse de población trabajadora, también quedaron excluidos sujetos mayores de 65 años, en los que la prevalencia de los seromarcadores de los virus hepato-

tropos seguramente sea mayor. Por último, probablemente algunos de los trabajadores que no participaron pudieron dar su negativa a participar en el estudio a sabiendas de su condición de seropositividad por miedo a represalias laborales. Es muy posible que esto se viera agravado en el caso de los inmigrantes.

En nuestro estudio se confirma una relación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de anti-VHC como la publicada en estudios previos (12-14). Asimismo, en los pacientes con positividad de anti-VHC también se demuestran unos valores de transaminasas y de GGT significativamente mayores. Esto no se objetivó en pacientes con presencia de AgHBs, siendo la edad similar al grupo no infectado, lo que contrasta con algún estudio publicado previamente (23). Ello puede deberse a que en nuestro estudio la edad de los participantes era más homogénea, ya que incluía solo a población trabajadora.

Es llamativa la ausencia de relación estadísticamente significativa de la proporción de anti-VHC positivo y de AgHBs entre los trabajadores inmigrantes. En cualquier caso, la población inmigrante incluida en este estudio es una población seleccionada, dado que son sujetos inmigrantes, trabajadores de forma legal en España y más jóvenes que los no inmigrantes.

Por último, en cuanto a las vías de transmisión de las infecciones por VHC y VHB, se confirman los resultados de estudios previos (12,13,23,25,26). En el caso de los anti-VHC, la transfusión, la presencia de tatuajes y la adicción a drogas por vía parenteral, y en el caso del AgHBs la transfusión previa y la presencia de tatuajes, se relacionan significativamente con el aumento de la prevalencia de los seromarcadores. La hospitalización no se asoció con un incremento en la tasa de infección. En los dos casos se añade otra posible vía de transmisión no confirmada en estudios previos (28), como es la convivencia con personas con seromarcadores positivos del VHC y VHB. En el caso de la vía

de transmisión sexual, que no se confirma en el caso del AgHBs, posiblemente se deba a la forma de recogida de los datos en forma de cuestionario, que podría haber hecho que los sujetos no contestasen de forma veraz.

En conclusión, la prevalencia de los marcadores serológicos del VHC y del VHB en nuestro medio en población trabajadora sana es baja. Demostramos una relación estadísticamente significativa entre la convivencia con infectados y la presencia de marcadores serológicos de los VHB y VHC.

BIBLIOGRAFÍA

- Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5:215-29.
- Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.
- EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. *J Hepatol* 1999;31(Supl. 1):3-8.
- Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Hørritshøj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010;53:36-42.
- Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Schønning K, Lind B, Kromann-Andersen H, et al. Increased mortality among persons infected with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:71-8.
- Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
- Omland LH, Farkas DK, Jepsen P, Obel N, Pedersen L. Hepatitis C virus infection and risk of cancer: A population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2010;2:179-86.
- Hepatitis C: global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:425-7.
- Sacristán B, Gastañares MI, Elena A, Sacristán M, Barcenilla J, García JC, et al. Seroepidemiologic study of hepatitis C virus infection in a general population from the region of La Rioja, Spain. *Med Clin (Barc)* 1996;107:331-5.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48:148-62.
- Hepatitis C: global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1997;72:341-4.
- Sola R, Cruz de Castro E, Hombrados, Planas R, Coll S, Jardí R, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: Cross-sectional study. *Med Clin (Barc)* 2002;119:90-5.
- Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Community-based seroepidemiological survey of HCV infection in Catalonia, Spain. *J Med Virol* 2001;65:688-93.
- Forns X, Martínez-Bauer E, Feliú A, García-Retortillo M, Martín M, Gay E, et al. Nosocomial transmission of HCV in the liver unit of a tertiary care center. *Hepatology* 2005;41:115-22.
- Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Saenz MC, et al. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:512-6.
- Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo De La Guerra G, Álvarez Navascués C, García López R. Prevalence of immunoglobulin to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain). *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:347-52.
- Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillen JJ, González-Cuevas A, Latorre C. Prevalence of hepatitis C virus in pregnant women and vertical transmission. *Med Clin (Barc)* 2002;118:452-4.
- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39(Supl. 1):S64-9.
- Domínguez A, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Salleras L. Changes in the seroepidemiology of hepatitis B infection in Catalonia 1989-1996. *Vaccine* 2000;18:2345-50.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Taberner JL, Plans P, Bayas JM, et al. Prevalence of hepatitis B markers in the population of Catalonia (Spain). Rationale for universal vaccination of adolescents. *Eur J Epidemiol* 1992;8:640-4.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Costa J, Cardenosa N, et al. Declining prevalence of hepatitis B virus infection in Catalonia (Spain) 12 years after the introduction of universal vaccination. *Vaccine* 2007;25:8726-31.
- López-Izquierdo R, Udaondo MA, Zarzosa P, García-Ramón E, Garcinuno S, Bratos MA, et al. Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:317-23.
- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-7.
- Larranaga JR, Ardiz T, Del Blanco D, Vázquez Gallardo R. Incidence of B virus in the prostitute population of Vigo. *Rev Clin Esp* 1989;185:44.
- Requena Caballero L, Requena Caballero C, Requena Caballero I, Sánchez López M, Vázquez López F, Romero Guerrero J, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B in Spanish prostitutes. *Epidemiol Infect* 1987;99:767-74.
- Pérez-Molina JA, Herrero-Martínez JM, Norman F, Pérez-Ayala A, Monge-Mahillo B, Navarro-Beltra M, et al. Clinical, epidemiological characteristics and indications for liver biopsy and treatment in immigrants with chronic hepatitis B at a referral hospital in Madrid. *J Viral Hepat* 2011;18:294-9.
- Diago M, Zapater R, Tuset C, Carbonell P, González C, Cors R, et al. Intrafamily transmission of hepatitis C virus: Sexual and non-sexual contacts. *J Hepatol* 1996;25:125-8.