

Importancia de las vacunas contra los virus de las hepatitis A y B en Chile

M Teresa Valenzuela B.

Vaccines against hepatitis A and B in Chile

The mode of transmission and epidemiological approach for hepatitis A and B are different. However, both are preventable with vaccines whose efficacy and long lasting protection has been demonstrated. This review describes the secular tendency of both infections in Chile, their risk factors that have contributed to their persistence in the country and the interventions that have been carried out to reduce the disease burden. Although the vaccine for hepatitis B was incorporated to the immunization program in 2005, the vaccine for hepatitis A persists in the list of interventions that must be assumed with priority by the Ministry of Health. If Chilean health authorities pretend to reach the enteric disease indicators of developed countries, they must accelerate the epidemiological transition towards the elimination of hepatitis A (Rev Méd Chile 2009; 137: 844-51).

(Key words: Hepatitis A; Hepatitis B; Viral vaccines)

Recibido el 30 de marzo, 2009. Aceptado el 21 de abril, 2009.

Artículo preparado por invitación de los Editores.

Posible conflicto de interés: La autora ha participado en 2 reuniones científicas financiadas por GSK, no relacionadas a vacunas contra hepatitis, sino en relación a vacuna pneumo conjugada.

Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Las vacunas han demostrado ser la base del control, eliminación y erradicación de enfermedades en el mundo. Después del agua potable, son la herramienta más exitosa para la prevención primaria, manteniendo así el estado saludable del individuo y la población frente a la enfermedad específica en que se está actuando.

Si bien la organización de los programas de inmunización, en las distintas regiones, data desde la década de 1970, en el año 2002 fallecieron

cerca de 2,1 millones de niños por enfermedades prevenibles con vacunas incorporadas en los programas. Una de las principales razones que explican estas muertes, es que no todos los países las incorporan a los programas nacionales de inmunización o bien, aunque estén incorporadas, no se llega a beneficiar o cubrir al 100% de la población objetivo.

Las coberturas dependen de varios factores y para mantenerlas sobre 95%, es necesario considerar varias acciones, entre ellas:

- Desarrollar programas de evaluación sistemática de coberturas de vacunación con un enfoque local. Por ejemplo, en el caso de Chile, hacer evaluaciones trimestrales de las coberturas a nivel comunal, de modo que se identifi-

Correspondencia a: Dra. M^a Teresa Valenzuela B. Avda. San Carlos de Apoquindo 2200. Teléfono: (02) 412 96 60. E mail: mtvalenzuela@uandes.cl

quen precozmente los vacíos de ellas y se conozcan sus razones.

- Evaluar la carga de enfermedad y los costos de ella, para los sistemas de salud y la comunidad (locales/regionales).

HEPATITIS B

Las principales razones por las que Chile incorporó la vacuna para hepatitis B al Programa de Inmunizaciones fueron:

A) Indicadores epidemiológicos. Aunque en el contexto epidemiológico mundial Chile es un país de endemidad baja, es decir, mantiene prevalencias de portación, expresadas como portación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) inferiores a 2%, sistemáticamente los grupos de riesgo van en aumento.

Es importante saber que nuestro país no dispone de información regular y válida, orientada a conocer los indicadores claves en la medición del problema: prevalencia de portación de HBsAg y prevalencia de infección expresada como anticuerpos anti-core HB (anti-anticore HB), medidas a través de estudios

poblacionales. El estudio que más se acerca a las condiciones necesarias para responder a los indicadores antes señalados es el Estudio de Carga de Enfermedad en Chile, 2003, con base poblacional, mediante una muestra probabilística; sin embargo una limitante fue que abarcó grupos de edades hasta los 40 años. Mediante los resultados de esta encuesta y la recopilación de datos provenientes de literatura publicada y no publicada en Chile, se puede concluir que la prevalencia de portación en la población general es de alrededor de 0,2% y que difiere según los grupos de población estudiados. Los grupos con las prevalencias más bajas son las embarazadas y los donantes de sangre: 0,25%¹⁻³ y los grupos con las prevalencias más altas son los pacientes sometidos a diálisis crónica, la población homosexual y los individuos VIH positivos, en quienes la prevalencia puede llegar a 30% (Figura 1).

B) Grupos de riesgo. La hepatitis B es considerada, principalmente en países de baja endemia, como una enfermedad de transmisión horizontal y sexual. Los principales grupos de riesgo son: estudiantes y trabajadores del área de salud, politransfundidos, drogadictos, mediante inyección de sustancias, personas en mayor riesgo por su comportamiento sexual,

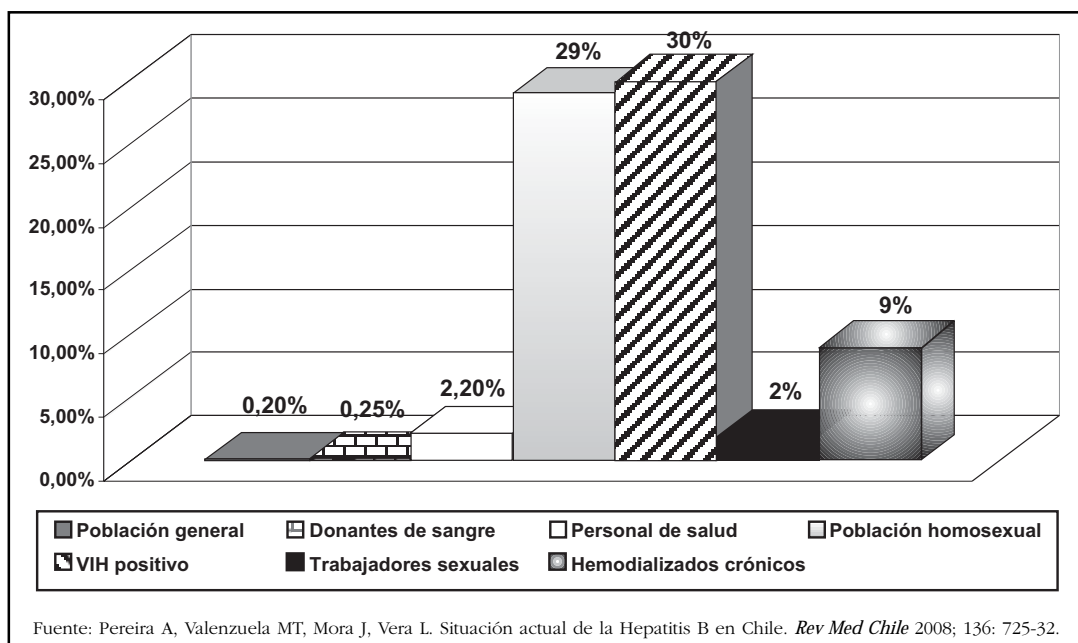


Figura 1. Prevalencia de portación HBsAg en distintos tipos de población en Chile.

antecedentes de más de una pareja en los últimos 6 meses, antecedentes de consulta por alguna infección de transmisión sexual (ITS), dializados crónicos, personal y residentes de instituciones de detención, y contactos de sujetos HBsAg positivos.

En Chile algunos de estos grupos de población han ido incrementándose, como son las ITS. A modo de ejemplo, la sífilis ha ido en aumento: a la semana 31 de 2008, se habían notificado 1.875 casos, con una tasa de incidencia de 11,2 por cien mil habitantes, lo que está por sobre los 1.757 casos notificados en igual período en 2007. En el año 2008 la incidencia fue de 17,9 por cien mil habitantes. Por otra parte, pese a que América Latina se propuso como meta erradicar la sífilis congénita a partir de 1995, en Chile en el año 2008 se habían notificado 45 casos, que representan 2,5% del total de éstos⁴.

Otro buen indicador de cambios en la conducta sexual de nuestra población es la edad de inicio de la actividad sexual. Estudios de sexualidad juvenil muestran que las mujeres inician actividad sexual en promedio a los 15,5 años (DE \pm 1,7) y los hombres a los 15,7 años (DE \pm 1,7), con variaciones según grupo socioeconómico⁵.

En las Encuestas Nacionales de la Juventud se observa el creciente porcentaje de jóvenes de 15-19 años que ya han iniciado su vida sexual, desde 33% a 42,1% entre los años 1994 y 2000⁶. Sin embargo, en la última Encuesta Nacional de Salud Escolar en Chile (2004), aplicada a 8.131 estudiantes de 100 colegios de Chile, a la edad de 13 a 15 años, entre 13% y 17% de los alumnos han iniciado su actividad sexual⁷.

C) Los riesgos de adquirir el estado de portación según edad. Si un neonato adquiere la infección a través de su madre portadora de HBsAg (transmisión vertical), más aún si es antígeno e + (HB eAg+), la probabilidad que ese hijo adquiera la condición de portador es alta: 70% a 90%. En cambio si el mecanismo de transmisión es vía horizontal, en una persona adulta, es decir, vía sexual o por accidentes de contacto del personal de salud con fluidos corporales de un paciente portador, la probabilidad de permanecer en la condición de portador es más baja: 8% a 10%.

D) Antecedentes de los Programas de Vacunación y Acuerdos Internacionales. Por las razones ex-

puestas en los puntos A, B y C, es decir, un incremento de los casos notificados de HB, un aumento cada vez mayor de los grupos de riesgo y que la más alta probabilidad de transmisión de la condición de portación ocurre en las edades más precoces de la vida, ya en la década 1990-99 la Organización Mundial de la Salud (OMS) había propuesto metas de incorporación universal de la vacuna de la hepatitis B. Más aún, modelos matemáticos predicen que actuar sólo sobre los grupos de riesgo tiene un impacto prácticamente nulo sobre la carga de la enfermedad. Las metas fueron incorporar la vacunación contra la hepatitis B en forma universal, para el año 1995: todos los países con prevalencias de portación de 8% o más y al año 1997, era deseable que todos los países, independientemente de la prevalencia, ya incorporaran la vacunación⁸.

La Figura 2 muestra los avances de las metas propuestas. Se observa que al año 2007, 167 países en el mundo han incorporado esta estrategia de prevención de la hepatitis B, con coberturas promedio de 60%. En América Latina y El Caribe tan sólo dos países no la han incorporado: Haití y Guatemala.

E) Implementación del Programa. Basados en la información disponible y los compromisos internacionales de controlar la HB, el entonces Programa de Inmunizaciones de Chile, decidió incorporar la vacuna el 1 de junio de 2005. El esquema recomendado fue de tres dosis de vacuna recombinante a los 2, 4 y 6 meses de edad, vía intramuscular, aplicada en el deltoides, asociada a las vacunas que el programa contempla en esas edades, es decir, vacunas contra difteria, tétanos, pertussis y *Haemophilus influenzae b* (DPT-Hib). La Figura 3 muestra la tendencia de la incidencia de hepatitis B en Chile y las acciones que se han iniciado en torno al problema.

F) Temas pendientes para abordar el problema de la hepatitis B en un contexto más global.

1. Dado que la vacuna administrada a lactantes a partir de los dos meses de edad, los neonatos hijos de madres portadoras de HBsAg, en desconocimiento de su estado, quedan desprotegidos. Sería recomendable que a toda embarazada se le realice un examen para

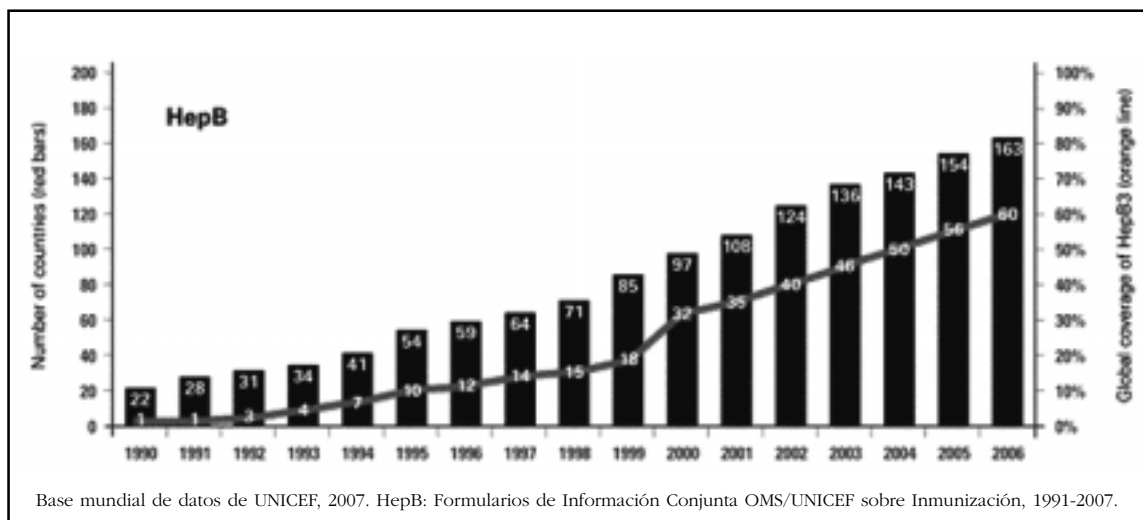


Figura 2. Avances globales de la incorporación de la vacuna hepatitis B a los Programas de Inmunización, 2007. Número de países que han aplicado calendarios de vacunación infantil contra la HepB y cobertura global de poblaciones que recibieron tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B (HepB3), (1990-2006).

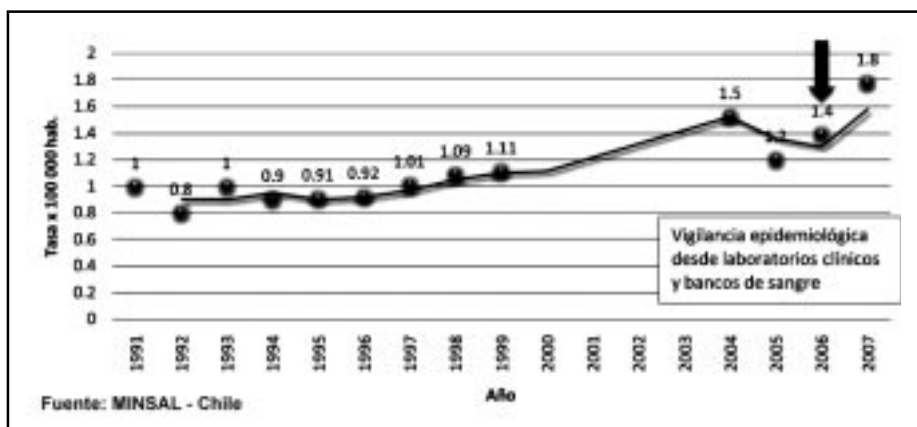


Figura 3. Tendencia de hepatitis B en Chile (1991-2007).

- determinar su condición de infección respecto de HB. Sería un tamizaje agregado a los controles habituales de la embarazada, cuyo costo es marginal.
- Fortalecer la vigilancia epidemiológica de la hepatitis mediante el laboratorio y con la participación activa de médicos y especialistas que notifiquen los casos.
 - Si bien, la vacuna HB ha demostrado alta eficacia y seguridad en los lactantes y en la

población joven, con respuesta a ella sobre 95%⁹, en la población adulta sobre los 40 años ésta puede disminuir a 90% y sobre los 60 años a 65%¹⁰. En aquella población con antecedentes de enfermedades crónicas, obesidad, tabaquismo, hepatitis, hemodializados, inmunocomprometidos, la respuesta a la vacuna es aun inferior¹¹. Por estas razones, se recomienda controlar la respuesta a la vacuna de cada individuo en riesgo, entre ellos el

personal de salud. Desde la perspectiva poblacional existe consenso de que no es necesario conocer individualmente la respuesta a la vacuna. La Figura 4 muestra la conducta a seguir en grupos con alto riesgo de exposición al virus HB.

Como una alternativa a las vacunas recombinantes, en pacientes crónicos, específicamente en enfermos renales, se ha investigado la respuesta inmune frente a una vacuna recombinante cuyo adyuvante es AS04 (Al+MPL), que ha demostrado generar tasas más altas de seroprotección y niveles elevados de anticuerpos en ese tipo de pacientes, en un esquema de dos dosis, pero también con una mayor tasa de eventos adversos¹².

HEPATITIS A

Nuestro país presenta una epidemiología de la infección por el virus de la hepatitis A (VHA) con endemicidad intermedia, es decir, se presentan brotes epidémicos cada cierto número de años, de menor intensidad y con desplazamiento de la población afectada hacia edades mayores, situación que se explica por una menor circulación del virus. Este fenómeno se conoce como “*shift* epidemiológico”¹³. Este desplazamiento de la infección a edades más tardías, tiene el riesgo de manifestaciones clínicas más agresivas y con más alta probabilidad de complicaciones, tales como la hepatitis fulminante, así como también aumentar la letalidad desde 0,2% en niños de 5 a 14 años a 1,8% en población adulta.

En la Figura 5 se presenta la tendencia de la enfermedad en Chile. Se observa que en la década 1980-89, la hepatitis A generaba brotes cada tres años, con tasas de 100 por 100.000 habitantes. Posterior al año 1991, la incidencia cayó a cifras de 40 por 100.000 habitantes; sin embargo su “tendencia caprichosa” muestra que en 1995 volvió a generar un brote de igual magnitud a los vividos en épocas pasadas. Entre los años 1998 y 2001 las tasas de hepatitis A fluctuaron entre 38 y 40 por 100.000 habitantes, manteniéndose una situación endémica hasta el año 2002. En el año 2002, la incidencia ascendió a 71,8 por 100.000 habitantes, con 11.188 casos notificados, prolongándose esta situación hasta 2003. Es decir, transcurrieron 7 a 8 años de “quietud epidemiológica”¹⁴. En los 4 años posteriores al último brote, la tendencia ha sido al descenso franco: en 2007 la incidencia fue de 5,6 por 100.000.

Se sabe que la incidencia de la hepatitis A está estrechamente relacionada al desarrollo socioeconómico de las comunidades. A medida que este progreso es mayor, aumenta la población susceptible¹⁵.

Intervenciones en salud que han favorecido la transición epidemiológica de un país de alta endemicidad a un país de endemicidad intermedia

1. En Chile, en 1991, frente a la amenaza del cólera, se intensificaron todas las medidas de control de enfermedades entéricas, con un fuerte énfasis de educación sanitaria y saneamiento ambiental: lavado de manos, lavado y desinfección de frutas, verduras que crecieran a ras del suelo y la ingesta de mariscos cocidos y con adecuados estándares

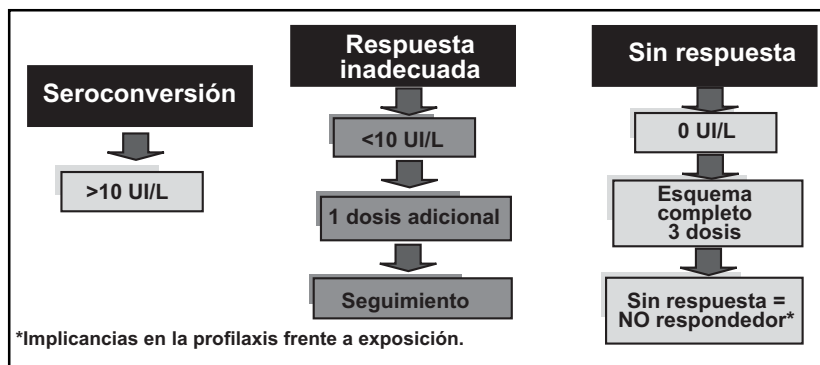


Figura 4. Conducta a seguir post vacuna hepatitis B, en grupos de alto riesgo.

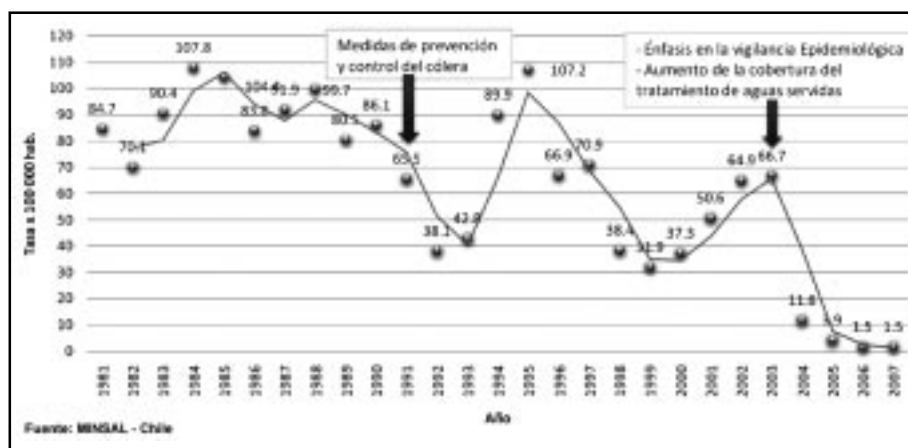


Figura 5. Tendencia de la prevalencia de la hepatitis A en Chile (1981-2007).

de higiene. Es decir, se fomentaron las medidas que cortarían la transmisión del virus mediante el ciclo corto: oral-fecal y el ciclo largo: frutas y verduras regadas mediante aguas servidas. Estas medidas tuvieron impacto en la disminución de la incidencia de la enfermedad, pero que duró tan sólo 4 años, pues en 1995 Chile se vio afectado por un nuevo brote epidémico.

2. En el año 2003 se concretaron obras públicas que decididamente apuntan a un mejor saneamiento ambiental, a través de la existencia de planta de tratamiento de aguas servidas, cuya meta era tratar 50% de ellas en la Región Metropolitana. Su funcionamiento fue aprobado mediante la Resolución de Calificación Ambiental Nº 458 de 13 de agosto de 2001, comenzando a operar en 2003. El monto de la inversión a diciembre de 2008, ha sido de 500 millones de dólares americanos (14 plantas)¹⁶. Datos más actuales, reportados por la Superintendencia de Servicios Sanitarios (SISS), señalan que la cobertura de esta planta en el año 2004 era ya de 68,1% y las coberturas proyectadas para los años 2009 y 2014 alcanzarían a 97,5% y 99,1%, respectivamente.
3. Énfasis en la vigilancia epidemiológica de la hepatitis A: mediante la Circular 15 AD/ 34 Hepatitis A MINSAL, 2004, se refuerza la definición de brote, haciendo énfasis en la importancia de la notificación, diferenciando a los brotes comunitarios de los institucionales.

CONTROL DE LA INFECCIÓN MEDIANTE LA VACUNACIÓN

Desde hace ya más de una década se dispone de vacunas de alta seguridad, inactivadas. El esquema de vacunación consiste en una dosis de vacuna, seguida de un refuerzo al menos 6 meses después.

La posición de la OMS frente a la indicación de las vacunas ha sido la siguiente:

- a) En países de alta endemicidad, en donde la infección se produce precozmente en la vida, en forma más bien asintomática, no se recomienda programas de vacunación a gran escala.
- b) En regiones de baja endemicidad, donde la incidencia de la enfermedad es baja, se recomienda la vacunación sólo a individuos en riesgo, es decir, a viajeros a áreas de alta endemicidad.
- c) En países de endemicidad intermedia, en donde se producen brotes epidémicos con cierta periodicidad, con incidencias de alrededor de 10 a 50 casos por 100.000 habitantes y donde existe un desplazamiento de la enfermedad hacia los adultos susceptibles, se recomiendan los programas de vacunación a gran escala, acompañados de la educación en salud y la permanente preocupación por el mejoramiento de las condiciones sanitarias¹⁵.

Si bien los países que han incorporado la vacunación en forma programática son escasos, la experiencia reportada por ellos es exitosa.

A continuación se presenta la experiencia de dos países.

En 1999, Israel fue el primer país en el mundo que adoptó la vacunación universal. La incidencia promedio anual de hepatitis A antes de la introducción de la vacuna, 1993 a 1998, era de 50,4 por 100.000. En 1999 el esquema implementado fue de 2 dosis a la edad de 18 y 24 meses, sin *catch-up*. La cobertura global de la primera y segunda dosis en los años 2001 y 2002 fue de 90% y 85%, respectivamente. La incidencia anual en los años siguientes ha sido de tan solo 2,2 a 2,5 por 100.000, significando un drástico descenso de 95% respecto a la incidencia de los años 1993 a 1998. El declive observado en los niños menores de 1 a 4 años fue de 98,2%, sin embargo es notable destacar la disminución del problema en edades mayores: 91,3% en el grupo de 15 a 44 años, 90,6% en el grupo de 45 a 64 años y 77,3% en los mayores de 65 años. Esto último demuestra el impacto que ha generado la inmunidad de rebaño en el resto de la población¹⁷.

En Argentina se implementó la vacunación universal en junio de 2005, con una sola dosis colocada a las cohortes que de ahí en adelante fueran cumpliendo 1 año de edad. La decisión se basó en la existencia de brotes epidémicos que con cierta frecuencia generaban una importante carga de enfermedad, un porcentaje de 54% de los adolescentes sin inmunidad contra el virus hepatitis A (VHA) y en una década habían reportado 210 casos de falla hepática aguda, 61% de ellos debido a la infección por el VHA. Esta experiencia fue comparada con la de centros europeos, en los que la frecuencia de falla hepática debida al VHA sólo alcanzaba a 28% del total de casos¹⁸.

La decisión del uso de una dosis de vacuna, se basó en la evidencia que una sola dosis confiere

buena respuesta inmune y efectividad y ahorrarían US\$15,3 millones año. Los resultados obtenidos a la fecha permiten demostrar una buena aceptabilidad social, a través de las altas coberturas de vacunación alcanzadas, del orden de 95% y una ausencia de nuevos casos de falla hepática fulminante debida al VHA¹⁹.

Aspectos pendientes para el control y eliminación de la hepatitis A en Chile. Aunque en la actualidad la situación epidemiológica es de una endemicidad baja, la vacuna HA debiera ser incorporada al Programa de Inmunizaciones de Chile, por las siguientes razones:

1. Se dispone de vacunas de la más alta eficacia y seguridad^{20,21}.
2. Los estudios serológicos disponibles, demuestran que ha habido un desplazamiento de la susceptibilidad frente al VHA a edades mayores, con el consecuente riesgo de que brotes epidémicos futuros afectarán a esos grupos. Se agrega a ello la complejidad del cuadro clínico en edades mayores donde las complicaciones son más graves²²⁻²⁴.
3. El interés del país de ser una nación exportadora y un polo de atracción turístico, involucra el compromiso de estar libre de la circulación del VHA, no sólo mediante la no existencia de casos sino, también, la no existencia del virus en el agua y en el medio ambiente en general.
4. Un reciente estudio de costo-efectividad realizado en Chile, demostró que la vacunación es costo-efectiva, mediante un esquema de dos dosis de vacuna²⁵.
5. Las Sociedades Científicas han emitido fundados argumentos favorables a la incorporación de esta vacuna al Programa de Inmunizaciones de Chile^{26,27}.

REFERENCIAS

1. VELASCO M, DE LA FUENTE C. [Hepatitis B surface antigen in 489 prostitutes in Santiago]. *Rev Méd Chile* 1983; 111: 461-2.
2. BRAHM J, HURTADO C, LATORRE R, VELASCO M, LARRONDO M, ORREGO E ET AL. [Infection by hepatitis B virus in blood donors in Chile. A prospective study (1988-1990)]. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 354.
3. COFRÉ J. Vacunas anti hepatitis B: Su aplicación en Chile. *Rev Chil Infectol* 1999; 16 (Supl 1): 50-5.

4. MINSAL. Situación de enfermedades de Notificación Obligatoria, Epidemiología, Editor. 2008, Boletín Electrónico Mensual de Vigilancia Epidemiológica.
5. GONZÁLEZ, E, MOLINA T, MONTERO A, MARTÍNEZ V, LEYTON C. Comportamientos sexuales y diferencias de género en adolescentes usuarios de un sistema público de salud universitario. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 1261-9.
6. Instituto Nacional de la Juventud. Tercera Encuesta Nacional de la Juventud. Informe Final. 2001.
7. MEDINA, B, GONZÁLEZ C, GUERRERO A, BURGOS A, CHIU M.

- 4^a Encuesta Nacional de la Juventud 2003. Resultados Generales. 2004. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/elvigia/Vigia25.pdf>.
8. Recommendations from the Global Advisory Group of the Expanded Programme on Immunization endorsed by the World Health Assembly in 1992. *Wkly Epidemiol Rec*, 1992; 67: 11-5.
 9. COATES, T, WILSON R, PATRICK G, ANDRE F, WATSON V. Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines. *Clin Ther* 2001; 23: 392-403.
 10. FISMAN DN, AGRAWAL D, LEDER K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1368-75.
 11. Recommendations for preventing transmission of infections among chronic hemodialysis patients. *MMWR Recomm Rep* 2001; 50 (RR-5): 1-43.
 12. KUNDI M. New hepatitis B vaccine formulated with an improved adjuvant system. *Expert Rev Vaccines* 2007; 6: 133-40.
 13. BELL B. Global epidemiology of hepatitis A: implications for control strategies, in 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. International Medical Press, 2002.
 14. MEDINA B, OLEA A, AGUILERA X. Situación Epidemiológica de la hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 262-7.
 15. WHO. Hepatitis A vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2000; 38-44.
 16. SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS SANITARIOS. División de Estudios y Normas. Informe avance de coberturas de tratamiento de aguas servidas de servicios sanitarios, al 30 de junio de 2003. Santiago, Chile: Superintendencia 2003.
 17. DAGAN R, LEVENTHAL A, ANIS E, SLATER P, ASHUR Y, SHOUVAL D. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA* 2005; 294: 202-10.
 18. CIOCCA M, MOREIRA-SILVA SF, ALEGRÍA S, GALOPPO MC, RUTTAMAN R, PORTA G ET AL. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 711-5.
 19. GENTILE A. The need for an evidence-based decision-making process with regard to control of hepatitis A. *J Viral Hepat* 2008; 15 (Suppl 2): 16-21.
 20. INNIS BL, SNITBHAN R, KUNASOL P, LAORAKPONGSE T, POOPATANAKOOL W, KOZIK CA ET AL. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271: 1328-34.
 21. LEMON SM. Inactivated hepatitis A vaccines. *JAMA* 1994; 271: 1363-4.
 22. RIEDEMANN S, IBARRA H, REINHARDT G, FROSNER G, SAFARY A. Prevalence of antibodies against hepatitis A in school children. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 1161-4.
 23. LAGOS R, POTIN M, MUÑOZ A, ABREGO P, SAN MARTÍN OS, URETA AM ET AL. Serum antibodies against hepatitis A virus among subjects of middle and low socioeconomic levels in urban area of Santiago, Chile. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 429-36.
 24. IBARRA H, RIEDEMANN S, TOLEDO C. Hepatitis A and E virus antibodies in Chilean children of low socioeconomic status: a one year follow-up study. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 139-44.
 25. VALENZUELA MT, JACOBS RJ, ARTEAGA O, NAVARRETE MS, MEYERHOFF AS, INNIS BL. Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile. *Vaccine* 2005; 23: 4110-9.
 26. AVENDAÑO A, COFRÉ J, LAGOS R, LUCHSINGER V, O'RYAN M, QUEZADA L ET AL. Consideraciones sobre el uso programático de vacuna inactivada contra la hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infectol* 1999; 16: 315-20.
 27. O'RYAN M, VALENZUELA MT, SANTOLAYA ME, ABARCA K, LAGOS R, COFRÉ J. Declaración: la Sociedad Chilena de Infectología frente a la situación epidemiológica de hepatitis A en Chile. *Rev Chil Infectol* 2003; 20: 199-201.