



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“IMPACTO DE LA INMUNIZACIÓN
INFANTIL CONTRA HBV SOBRE LA
PREVALENCIA DE HDV EN ÁREAS
HIPERENDÉMICAS DE LOS ANDES Y
LA AMAZONÍA DEL PERÚ”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA

CESAR AUGUSTO CABEZAS SANCHEZ

LIMA- PERÚ

2024

ASESOR

Dr. Leandro Huayanay Falconi

JURADO DE TESIS

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA
PRESIDENTE

DR. ELMER ALEJANDRO LLANOS CUENTAS
VOCAL

DRA. CORALITH GARCIA APAC
SECRETARIA

DEDICATORIA

A Maximiliano Cabezas Peña y a Carlos Lanfranco La Hoz,

mis maestros de la vida y de la medicina

A mi familia por su tolerancia y soporte permanente

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Nacional de Salud por darnos la oportunidad de investigar y proponer soluciones sanitarias en el país.

A Myriam Strull por su apoyo a la incorporación de la vacuna de HVB en el PAI

A los trabajadores de salud de Huanta, Abancay y Loreto, por su incesante labor de prevención mediante la vacunación y la atención de pacientes

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Este trabajo es autofinanciado, los estudios publicados fueron financiados principalmente por el INS

IMPACTO DE LA INMUNIZACIÓN INFANTIL CONTRA HBV SOBRE LA PREVALENCIA DE HDV EN ÁREAS HIPERENDÉMICAS DE LOS ANDES Y LA AMAZONÍA DEL PERÚ

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%	17%	10%	7%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	bvs.per.paho.org Fuente de Internet	1%
2	posgrado.cayetano.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	Submitted to Universidad Privada San Juan Bautista Trabajo del estudiante	1%
4	hal.archives-ouvertes.fr Fuente de Internet	1%
5	www.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
6	rcastoragev2.blob.core.windows.net Fuente de Internet	1%
7	repository.unair.ac.id Fuente de Internet	<1%
8	brieflands.com Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDOS

	RESUMEN.....	10
	ABSTRACT.....	11
I.	INTRODUCCIÓN.....	12
II.	DESARROLLO DE LOS ARTICULOS.....	20
III.	DISCUSIÓN.....	27
	• Hallazgos principales.....	27
	• Fortalezas y limitaciones de nuestra investigación.....	31
	• Implicancias de nuestros hallazgos para el control de las hepatitis viral B y Delta en el Perú	32
	• Recomendaciones para futuras investigaciones	32
	• Reflexiones finales.....	33
IV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
V.	ANEXO.....	40

LISTA DE ABREVIACIONES

HVB: Hepatitis viral B

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de hepatitis B

AntiHBc: Anticuerpos contra el antígeno Core del virus de Hepatitis B

Anti D: Anticuerpos contra el virus de Hepatitis Viral Delta

HVD: Hepatitis viral D

CHB: Infección crónica por HVB

CHC: Carcinoma hepatocelular

HBIG: Inmunoglobulina HVB

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones

MINSA: Ministerio de Salud

WHO : Organización Mundial de la Salud (**OMS**)

OPS: Organización Panamericana de Salud

RESUMEN

Introducción. Las infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis Delta (VHD) son un problema de salud pública global particularmente en áreas hiperendémicas, como en la Amazonia y valles interandinos en el Perú, donde hay una mayor prevalencia de portadores crónicos del HBsAg y HVD, asociados a hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma. Mostrada la eficacia de la vacuna contra HVB, el año 1991 en Abancay, 1994 en Huanta se iniciaron programas piloto de inmunización contra HVB y el 2003 en comunidades Amazónicas. Asumiendo que la inmunización contra HVB colateralmente previene la infección por HVD, es necesario hacer una revisión y sistematización de las publicaciones disponibles para determinar los patrones de infección en áreas endémicas antes y después del inicio de los programas de inmunización contra HVB. **Objetivo.** Determinar que la prevalencia de infección por HVB y HVD en dos áreas andinas y amazónica del Perú hiperendémicas para esta infección se han reducido significativamente luego de haber implementado la inmunización contra HVB.

Metodología. Se realizó una revisión de las publicaciones que muestran la prevalencia de infección por hepatitis viral B y D en niños menores de 10 años, correspondientes a estudios realizados antes y después de los programas de inmunización contra HVB en Huanta, Abancay y Daten del Marañón. La infección se determinó utilizando la técnica de ELISA para marcadores serológicos de HVB (HBsAg, AntiHBc) y anticuerpos anti HVD. Se identificaron 8 artículos indexados en PubMed que incluían a menores de 10 años realizados en Abancay (Apurímac) Huanta (Ayacucho) y de comunidades indígenas de la Amazonia Daten del Marañón y Requena (Loreto). Los datos fueron analizados con el programa estadístico Stata v17.0. No se aplicaron análisis inferenciales. Todos los estudios contaron con aprobación de Comités de Ética. **Resultados.** Antes de la vacunación en menores de 10 años la prevalencia de portadores de HBsAg en menores de 10 años era de 10.3 %, 8.3%, 10,6% en Huanta, Abancay y comunidades nativas de la Amazonia respectivamente. La infección por HVD en portadores era de 20.7%, 18.5% y 26.9% en Huanta, Abancay y comunidades nativas de la amazonia respectivamente. Los niveles de prevalencia posteriores a las intervenciones con la vacunación contra HVB mostró ausencia de portadores de HBsAg y de infección por HVD en niños menores de 10 años residentes en las áreas antes mencionadas. **Conclusión.** Se muestra que las tasas de prevalencia de infección por HVB y HVD en la población menor de 10 años de las áreas estudiadas se han reducido significativamente luego de la instauración del programa de vacunación contra HVB en el Perú, siendo imprescindible mantener este programa para sostener tal reducción.

Palabras clave: *Prevalencia, Hepatitis B, Hepatitis D, Vacunación contra hepatitis B, Perú.*

ABSTRACT

Introduction. Infections by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis Delta virus (HDV) are a global public health issue, particularly in hyperendemic areas such as the Amazon and inter-Andean valleys in Peru, where there is a higher prevalence of chronic carriers of HBsAg and HDV, associated with fulminant hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Following the efficacy of the HBV vaccine demonstrated in 1991 in Abancay, 1994 in Huanta, and pilot immunization programs against HBV starting in 2003 in Amazonian communities, it is assumed that HBV immunization indirectly prevents HDV infection. Thus, there is a need to review and systematize available publications to determine infection patterns in endemic areas before and after the initiation of HBV immunization programs.

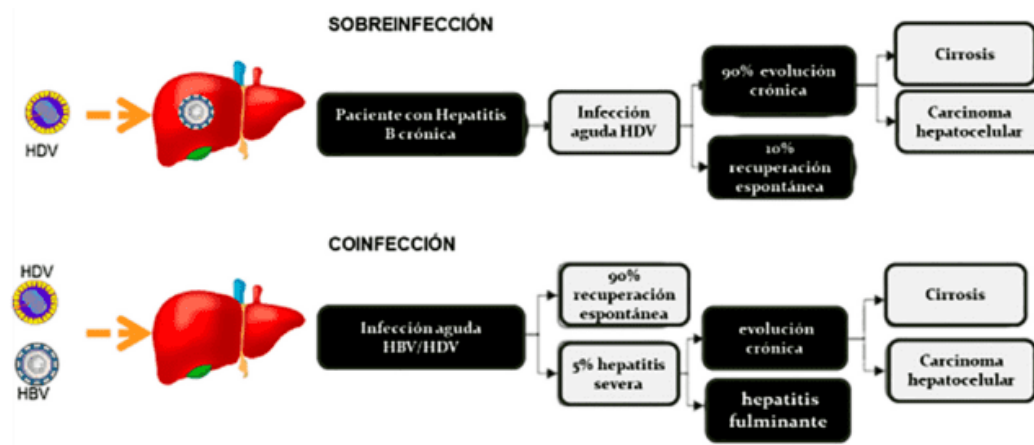
Objective: To determine whether the prevalence of HBV and HDV infection in two hyperendemic Andean and Amazonian areas of Peru has significantly reduced following the implementation of HBV immunization. **Methodology:** A review of publications showing the prevalence of viral hepatitis B and D infection in children under 10 years old was conducted, corresponding to studies conducted before and after HBV immunization programs in Huanta, Abancay, and Daten del Marañon. Infection was determined using ELISA technique for serological markers of HBV (HBsAg, AntiHBc) and anti-HDV antibodies. Eight indexed articles on PubMed were identified, including studies on children under 10 years old conducted in Abancay (Apurímac), Huanta (Ayacucho), and indigenous communities of the Amazon Daten del Marañon and Requena (Loreto). Data were analyzed using Stata v17.0 statistical software. No inferential analyses were applied. All studies were approved by Ethics Committees. **Results:** Before vaccination in children under 10 years old, the prevalence of HBsAg carriers was 10.3%, 8.3%, and 10.6% in Huanta, Abancay, and native communities of the Amazon, respectively. HDV infection in carriers was 20.7%, 18.5%, and 26.9% in Huanta, Abancay, and native Amazonian communities, respectively. Prevalence levels following interventions with HBV vaccination showed absence of HBsAg carriers and HDV infection in children under 10 years old residing in the aforementioned areas. **Conclusion:** The prevalence rates of HBV and HDV infection in the population under 10 years old in the studied areas have significantly reduced following the implementation of the HBV vaccination program in Peru, emphasizing the necessity to maintain this program to sustain such reduction.

Keywords: *Prevalence, Hepatitis B, Hepatitis D, Hepatitis B vaccination, Peru.*

I. INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis B (VHB) que tiene el ADN como material genético infecta el hígado y causa necrosis e inflamación hepatocelular. La infección por VHB puede ser aguda o crónica y puede variar desde una infección asintomática o una enfermedad leve hasta una hepatitis grave o fulminante ^(1,2). La hepatitis B aguda puede ser una enfermedad autolimitada caracterizada por inflamación aguda y necrosis hepatocelular, con una tasa de letalidad del 0,5% al 1%, mientras que la infección crónica por hepatitis B (CHB) es definida como una infección persistente con presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg] detectable en la sangre por más de 6 meses desde el inicio de la enfermedad. Cuanto más tempranamente en la vida de un individuo ocurre la infección el riesgo de ser portador y tener las escuelas crónicas es mayor, llegando al 90% en recién nacidos y de 20 a 60% en menores de 5 años de edad y ocurre raramente en menos del 5% cuando la infección se adquiere en la edad adulta ⁽³⁾.

Por otro lado la hepatitis delta es causada por el virus de la hepatitis Delta (HVD) que es un virus ARN monocatenario y el único entre los patógenos que causan enfermedades en humanos porque necesita del soporte del virus de la hepatitis B (VHB) a través del antígeno de superficie (HBsAg) para entrar en el hepatocito e inducir la enfermedad hepática. La infección por VHD sólo puede ocurrir si el virus se transmite concomitantemente con el VHB (coinfección) o sobre infecta a los pacientes previamente portadores de VHB (sobreinfección). La coinfección aguda de HVB y HVD rara vez progresa a una infección crónica por VHD, mientras que la superinfección de HVD en un paciente con HVB progresa a formas crónicas en el 80%–100%. ⁽⁴⁾, como se puede apreciar en la figura 1.



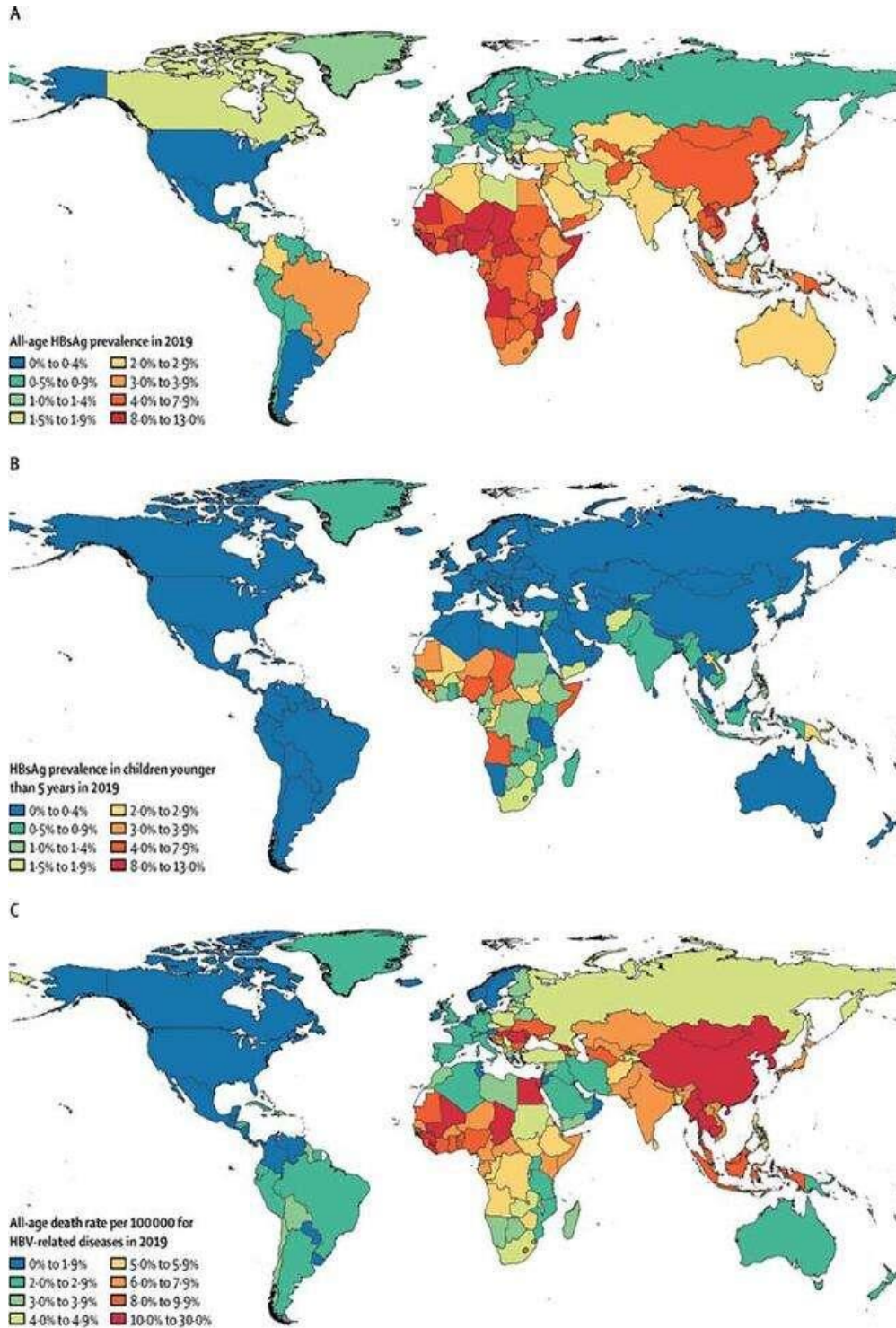
Adaptado de : Botelho-Sousa *et al.* Virology Journal (2017) 14:177 DOI 10.1186/s 12985-y

Figura 1. Representación esquemática de la evolución clínica: infección por Hepatitis Delta asociada a HVB.

La infección por los virus de hepatitis B y Delta, así como sus secuelas de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) actualmente pueden prevenirse mediante la vacunación, sin embargo la carga mundial de morbilidad asociada a la hepatitis B y la mortalidad sigue siendo inaceptablemente alta. Se estima que en todo el mundo, 2 mil millones de personas tienen evidencia de infección pasada o presente por el VHB, y 240 millones son portadores crónicos del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) ^(5,6).

La seroprevalencia del HBsAg específica por edad varía notablemente según la región geográfica, con la prevalencia más alta (>5%) en África subsahariana, Asia oriental, algunas partes de las regiones de los Balcanes, las islas del Pacífico y la cuenca del Amazonas en América del Sur. Se observa una prevalencia inferior al 2% en regiones como América Latina Central, América del Norte y Europa Occidental. En general, casi la mitad de la población mundial vive en zonas de alta endemicidad y desarrollan formas crónicas de hepatitis B, lo que provoca más de 820.000 muertes al año debido a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC) ⁽⁷⁾.que es uno de los de más rápido crecimiento y causa de muerte por cáncer que representa un tercio de todas las muertes por cáncer de hígado en todo el mundo.

Existen varias evaluaciones y mapas de la prevalencia de HVB en el mundo, así el estudio realizado por el The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) en 2019 muestra que, la prevalencia mundial estimada para todas las edades de infección crónica por VHB es del 4,1 % (IC 95 %: 3,7 a 4,5), lo que corresponde a 316 millones (284 a 351) de personas infectadas. Hubo una disminución del 31,3 % (29,0 a 33,9) en la prevalencia para todas las edades entre 1990 y 2019, con una disminución más marcada del 76,8 % (76,2 a 77,5) de la prevalencia en niños. menores de 5 años, observándose que la prevalencia de la infección crónica por VHB disminuyó con el tiempo, particularmente en niños menores de 5 años, desde la introducción de la vacuna contra la hepatitis B en el mundo ⁽⁵⁾. Esto se puede apreciar en la figura 2.



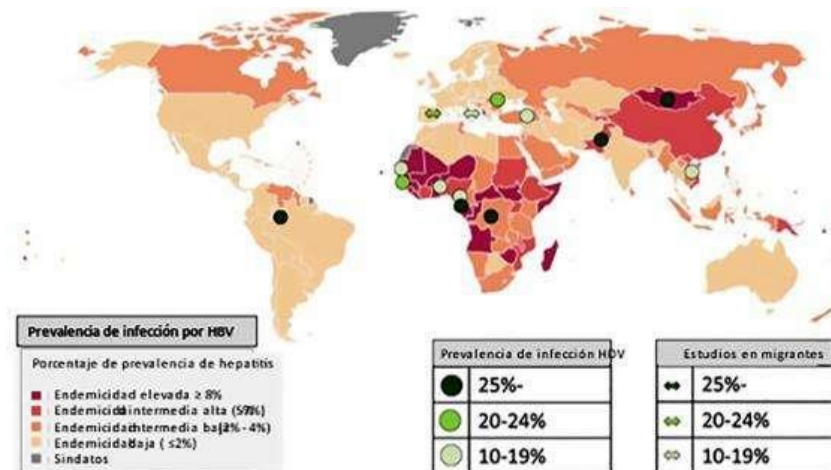
Adaptado de: GBD 2019 Hepatitis B Collaborators Lancet Gastroenterol Hepatol.2022 doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8

Figura 2. Distribución geográfica de la prevalencia y tasa de mortalidad por hepatitis B en 2019 (A) Prevalencia de HBsAg en todas las edades en 2019. (B) Prevalencia de HBsAg en niños menores de 5 años en 2019. (C) Tasa de mortalidad en todas las edades por 100 000 para enfermedades relacionadas con el VHB en 2019. VHB=virus de la hepatitis B. ⁽⁵⁾

Se estima en 5% la prevalencia de la coinfección por VHD entre las personas con infección por VHB (alrededor de 13 millones personas en todo el mundo) ⁽⁸⁾ principalmente en focos de alta endemicidad o entre inmigrantes de regiones altamente endémicas ⁽¹⁰⁾.

En las Américas la prevalencia de infección por HVD es mayor en la región Amazónica, así la prevalencia de anticuerpos contra el VHD, en poblaciones indígenas con infección por VHB fue del 39% en el Perú, 13% en Brasil, 8% en Colombia y entre 4% a 6% en Venezuela ⁽¹⁰⁾, mientras que fibrosis avanzada se asoció con una alta carga viral del VHD en la Amazonía occidental ⁽¹¹⁾.

La prevalencia de la HVD en el mundo se puede apreciar en la figura 3.



Adaptado de: Hayashi, T *et al.* The global hepatitis delta virus (HVD) Arch Public Health, 2021. doi. org/10.1186/s13690-021-00693-2 ⁽¹²⁾

Figura 3. Ubicación geográfica de los estudios que reportan una alta prevalencia de infección por el VHD entre personas infectadas por el VHB, en todas las edades, en todo el mundo, 2008-2017.

Actualmente se han identificado ocho genotipos de HVD, distribuidos de forma diferente en el mundo: el tipo 1 está presente en todo el orbe y prevalece en Europa occidental y el norte América, tipo 2 principalmente en el Lejano Oriente, Egipto e Irán, tipo 4 en Japón y Taiwán, tipos 5 a 8 en África, pero ahora se está extendiendo también en Occidente regiones debido a los flujos de inmigración. En la cuenca del Amazonas predomina el genotipo 3 ⁽¹³⁾ donde se asocia con formas más graves de la enfermedad, aparición más temprana de CHC y brotes de enfermedades mortales que cursan muchas veces con insuficiencia hepática aguda ⁽¹⁴⁾.

esterilizadas; el uso de drogas por vía intravenosa y percutánea; tatuajes, perforaciones corporales y acupuntura con instrumentos contaminados con el virus. La transmisión sexual de la hepatitis B puede ocurrir, especialmente en hombres no vacunados que tienen relaciones sexuales con hombres y personas heterosexuales con múltiples parejas sexuales o contacto con trabajadores sexuales ⁽¹⁷⁾.

La transmisión perinatal, es una forma de transmisión de madre a hijo y es la principal vía de transmisión del VHB en áreas hiperendémicas del mundo y ha sido un factor importante en el mantenimiento del reservorio de la infección en algunas regiones, China, el sudeste asiático y África subsahariana. Si la infección ocurre al nacimiento existe un mayor riesgo de desarrollar una infección crónica que llega al 90% después de la transmisión perinatal (de madre a hijo) hasta los 6 meses de edad, pero disminuye a alrededor del 30% entre los 6 meses y los 5 años ^(18,19). En áreas donde las madres son portadoras y si especialmente tienen antígeno e positivo de HVB (HBeAg) o tienen altos títulos de ADN del VHB en sangre (>200,000 UI/ml), tienen más riesgo de transmitir la infección a sus bebés de no hacerse profilaxis ⁽²⁰⁾La infección perinatal probablemente ocurre antes durante o después del parto, como resultado del contacto de la sangre materna con la circulación del bebé, por ingestión o por inoculación, aunque el VHB puede infectar al feto in útero, parece ser excepcional y generalmente está asociado con hemorragias antes del parto y desgarros placentarios. Aunque aún es incierto el mecanismo preciso de esta forma de transmisión vertical. También debemos manifestar que el riesgo de infección perinatal se incrementa si la madre tiene hepatitis B aguda en el segundo o tercer trimestre del embarazo o dentro de los dos meses posteriores al parto. La transmisión perinatal o vertical de madre a hijo es la principal vía de transmisión del VHB en otras partes del mundo, sin embargo, en nuestro país no es más importante que la transmisión horizontal en niños pequeños ⁽²¹⁾ sobre todo en zonas endémicas, cuando los niños no están vacunados contra HVB. En la figura 5 se muestra un patron de incremento progresivo de la prevalencia de infección, atribuible al mecanismo de trasmisión horizontal en población infantil.

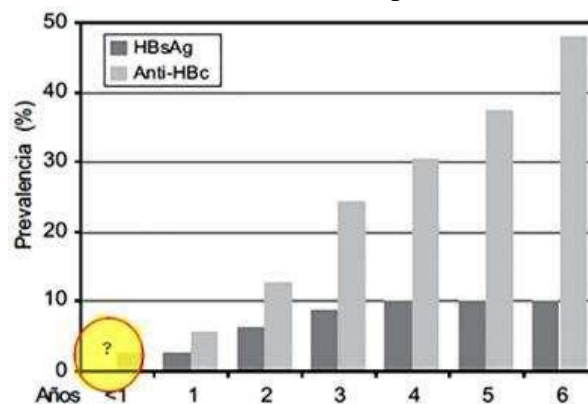


Figura 5. Prevalencia de infección por HVB en niños de Huanta (Ayacucho) 1994 ⁽²¹⁾

La transmisión horizontal, es un mecanismo importante para considerar en las zonas hiperendémicas y ocurre en el hogar, dentro de la familia, en los nidos y escuelas y especialmente de niño a niño, siendo importante considerarlo, ya que el 50% o más de las infecciones en niños no pueden atribuirse a la transmisión de madre a hijo. La prevalencia de infección en niños no vacunados es baja a la edad de 1 año pero aumenta rápidamente con la edad en muchas regiones endémicas, observación que se hizo, antes de la introducción de la vacunación neonatal, viendo que la prevalencia alcanzaba su punto máximo en niños de 7 a 14 años ^(22,23).

En Huanta cuando se realizó un estudio de prevalencia en menores de 5 años antes de iniciar la vacunación contra HVB se encontró que casi el 10% de niños a los 5 años ya eran portadores de HBsAg, aunque en menores de 1 año no había portadores y la infección ocurrió cuando los niños empiezan a socializar, como se puede mostrar en la figura 5 ⁽²¹⁾.

ESTRATEGIAS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HEPATITIS B

El desarrollo y aplicación de la vacuna ha sido un gran avance para el control de la HVB, así las vacunas derivadas del ADN recombinante están disponibles desde hace más de veinte años y han demostrado ser una estrategia preventiva eficaz y segura a gran escala. El Grupo Asesor Global del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) el año 1991 recomendó la integración de la vacunación contra la hepatitis B en los programas nacionales de inmunización para 1995 en países con una prevalencia de portadores del VHB del 8% o superior, y para 1997 en países con una prevalencia más baja. Para finales de 2014, la vacuna contra la hepatitis B había sido introducida a nivel nacional en 184 países, incluido el Perú. La inmunización contra la hepatitis B consta de tres dosis de vacuna, habitualmente, aunque en zonas endémicas sumada la vacuna en el RN son cuatro dosis.. La vacunación de los lactantes, y en particular la administración de la vacuna contra la hepatitis B dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, es efectiva en un 90–95% para prevenir la infección por HVB, así como para disminuir la transmisión del HVB si se sigue con al menos otras dosis programadas ⁽²⁴⁾.

La OMS recomienda la administración de 3–4 dosis de la vacuna contra el HVB, siendo la primera dosis lo antes posible después del nacimiento, preferiblemente dentro de las 24 horas. seguido de la finalización de la serie de vacunas contra el VHB dentro de los 6 a 12 meses como la estrategia más costo-efectiva para la prevención y control de la hepatitis B. Esta estrategia proporciona la protección lo más pronto posible a las futuras cohortes de nacidos y reduce el grupo de portadores crónicos en la población. La vacunación oportuna de los recién nacidos puede prevenir la transmisión perinatal del VHB. La mayoría de los 194 países miembros

de la OMS incluyen la vacuna contra el HVB en sus políticas de programas ampliados de inmunización. Esta estrategia ha resultado en una disminución dramática en la prevalencia de positividad para HBsAg entre niños pequeños en regiones del mundo donde se han implementado programas universales de vacunación infantil (la prevalencia global de HBsAg en menores de 5 años en 2020 fue del 0,94% ^(25,26), aunque la administración de la vacuna al nacer, especialmente en entornos rurales y con recursos limitados, sigue siendo difícil ⁽²⁷⁾. La prevención de la transmisión de madre a hijo de madres altamente virémicas, en ausencia de otras medidas como la inmunoglobulina contra la hepatitis B, requiere no solo la vacunación al nacer, sino también terapia antiviral preventiva para la madre cuando esta sea factible.

El fortalecimiento de los servicios de inmunización rutinaria en el primer nivel de atención, para lograr y mantener una alta cobertura con tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B en el primer año de edad es la estrategia más importante para el control de la hepatitis B que requiere cobertura de vacunación $\geq 90\%$ para interrumpir la transmisión y prevenir muertes, con el objetivo de proteger a toda la cohorte de nacimiento y ser equitativo. La Inmunoglobulina contra la Hepatitis B (HBIG) debe estar disponible para ser administrada en adición a la vacuna a niños nacidos de madres positivas al HBsAg, para lo cual debe establecerse un buen control prenatal en los servicios de salud. En el caso de niños que no fueron vacunados la recomendación es la estrategia de recuperación que permita un control mejorado basado en un adecuado análisis epidemiológico y económico.

También es importante asegurar el suministro y calidad de vacunas: a través de una mejorada gestión de vacunas, así como la promoción y movilización social con el objetivo de convencer a los tomadores de decisiones, los trabajadores de la salud, los cuidadores y la misma comunidad, sobre los riesgos y consecuencias de la infección por HVB y la necesidad de la vacunación contra la hepatitis B. Igualmente es necesaria la medición del desempeño y el impacto del programa de vacunación contra HVB, idealmente debieran hacerse estudios de prevalencia, pero si ello no es posible hacer seguimiento estricto de las coberturas de vacunación infantil, información con la cual pueden identificarse limitaciones para mejorarlas ⁽²⁸⁾.

La infección por los virus HVB y HVD y sus secuelas, aunque aún no se habían descrito estos virus en los años 60, ahora que los conocemos, eran evidentes las manifestaciones clínicas de los casos que se presentaban tanto en localidades de los Andes como en la Amazonia del Perú, así las primeras publicaciones entre los años 1941 y 1956 en la Revista Anales de la Facultad de Medicina se describen casos fatales de hepatitis aguda, evidenciando cambios histopatológicos compatibles con inflamación hepática, aunque no se determinaron en esos estudios el agente causante de la hepatitis aguda ⁽²⁹⁾ registrados en Abancay. Igualmente se

describían casos de hepatitis fulminante en la Amazonia Peruana en población militar que terminaban hospitalizado en Iquitos ⁽³⁰⁾. Posteriormente en Abancay se evidenció que el agente causal de las hepatitis y sus secuelas que históricamente se describían en esa zona correspondían a las hepatitis B y Delta, habiéndose determinado una prevalencia de 9,8% de portadores de HBsAg en población joven menor de 30 años y un 9% de infección por el virus Delta en portadores crónicos de HVB ⁽³¹⁾.

Mientras en Huanta, en escolares aparentemente sanos se encontró altas tasas de infección con una prevalencia del 16% portadores de HBsAg, así como el 81,8% de infección previa por HVB, resaltando que el 10,3% de portadores de HBsAg eran menores de 10 años ⁽³²⁾. En el caso de la Amazonia en poblaciones indígenas se mostró la hiperendemicidad de HVB con la prevalencia de 9,4% de HBsAg y 29% de presencia de infección por HVD entre los portadores de HBsAg. ⁽³³⁾.

Conocida la eficacia de la vacuna contra HVB, los años 1991 en Abancay y 1994 en Huanta, respectivamente se iniciaron programas piloto de inmunización contra HVB. El éxito de estas intervenciones indujo a que desde 1996 el MINSA iniciara la vacunación en menores de 1 año de áreas hiperendémicas como la región Amazónica, para luego universalizarse en todo el Perú.

Siendo el virus Delta dependiente de la presencia del virus de hepatitis B, la ausencia de este último, en razón a la inmunización, se asume hará que el virus Delta también esté ausente, como se mostró en otras latitudes del mundo; por lo que basados en publicaciones previas producto de investigaciones realizadas en el Perú en regiones hiperendémicas de los Andes y la Amazonia, se desarrolla y presenta la presente evaluación, con el objetivo de determinar que la prevalencia de infección por HVB y HVD en dos áreas andinas y amazónica del Perú hiperendémicas para esta infección se han reducido significativamente luego de haber implementado la inmunización contra HVB. Esto permitirá conocer el impacto de esta intervención sobre la prevalencia de las hepatitis B y Delta de modo que si la tendencia va con un sostenido descenso se puede llegar a la eliminación de estas infecciones en el país

II. DESARROLLO DE LOS ARTICULOS

A fin de evaluar el impacto de la inmunización contra HVB, se incluyeron para el análisis comparativo los estudios que realizamos y publicamos sobre la prevalencia de la infección por HVB y HVD antes y después de la vacunación, incluyéndose fundamentalmente los estudios que sobre HVB y HVD, tanto de prevalencia como

el efecto de la inmunización contra HVB en dos áreas endémicas de los Andes y de la Amazonia

2.1.DISEÑO

Se llevó a cabo una revisión de la prevalencia de la infección por hepatitis viral B y D en población infantil reportados en estudios publicados y que fueron realizados antes y después de los programas de inmunización contra HVB, como se puede apreciar en la Figura 6.

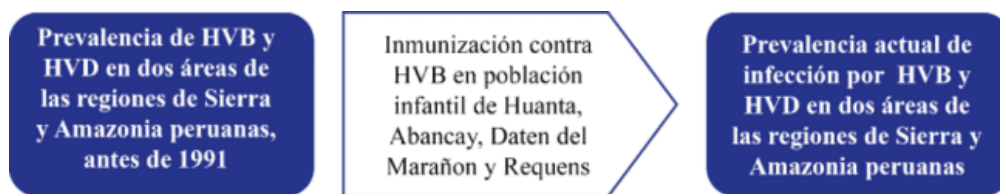


Figura 6. Esquema del estudio para comparar las prevalencias antes y después de la inmunización contra HVB

2.2. ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Fueron identificados los artículos originales publicados en revistas indexadas en PubMed/Medline recuperados mediante la estrategia “hepatitis B”[Title/Abstract] AND (“peru”[Title/Abstract] OR “peru”[Title/Abstract]) AND (“children”[Title/ Abstract] OR “child”[Title/Abstract])” y en SciELO (Scientific Electronic Library Online) empleando la estrategia “(((ti: (“hepatitis B”))) OR (ab: (“hepatitis B”))) AND (((ti:(perú))) OR (ab:(perú)) OR ((ti:(peru))) OR (ab:(peru)))”. Adicionalmente se agregaron estudios identificados manualmente por los investigadores en el marco de su dominio temático. Se identificaron 82 artículos en total, excluyéndose 14 de ellos por ser duplicados, quedando 8 para el análisis según los objetivos del estudio. En la Tabla 1 se aprecian los artículos fundamentales para el análisis según los objetivos del estudio.

Tabla 1. Artículos basados en estudios de prevalencia de infección por HBV y HVD en población infantil, antes y después de los programas de vacunación contra HVB en el Perú

Áreas de estudio	Prevalencia antes de vacunación contra HVB	Prevalencia posterior a la vacunación contra HVB
Huanta (Ayacucho)	Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. [Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru]. <i>Rev Gastroenterol Peru.</i> 1994;14(2):123–34. PubMed [internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7948940/ ⁽³²⁾	Cabezas C, Ramos F, Vega M, et al. Impact of the immunization program integrated to the expanded immunization program (EPI) in Huanta, 1994-1997] <i>Rev Gastroenterol Peru.</i> 2000;20(3):201-202 PubMed [internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140582/ ⁽³⁴⁾
Abancay (Apurímac)		Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Peceros F de M, Terrazas M, Suárez M, et al. Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B. <i>PLoS One.</i> 2020;15(8):e0236993. doi: 10.1371/journal.pone.0236993 ⁽³⁶⁾
Daten del Marañón y Requena (Loreto)	Cabezas C, Suárez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, et al. Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. <i>Rev Peru Med Exp Salud Publica.</i> 2006;23(2):114-22. [internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v23n2/a07v23n2.pdf ⁽³³⁾	Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, et al. [Reduction of HBV and HDV infection in two indigenous peoples of Peruvian Amazon after the vaccination against hepatitis B]. <i>Salud Publica Mex.</i> 2020;62(3):237–45. doi:10.21149/11128. ⁽³⁵⁾

Tabla 2. Publicaciones complementarias basadas en estudios de prevalencia de infección por HBV y HVD en población infantil, antes y después de los programas de vacunación contra HVB en el Perú.

Áreas de estudio	Prevalencia antes de vacunación contra HVB	Prevalencia posterior a la vacunación contra HVB
Abancay (Apurímac)	Indacochea S, Gotuzzo E, Fuente JDL, Phillips I, Whignal S. Elevada prevalencia de marcadores de Hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. Revista Médica Herediana [Internet]. 1991 [citado el 4 de diciembre de 2023];2(4). doi:10.20453/rmh.v2i4.347 (31)	Astete J, Gastañaga M del C, Fiestas V, Oblitas T, Sabastizagal I, Lucero M, <i>et al.</i> [Communicable diseases, mental health and exposure to environmental pollutants in population living near Las Bambas mining project before exploitation phase, Peru 2006]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2010;27(4):512-9. doi:10.1590/s1726-4 (37)

2.3. AMBITOS DE ESTUDIO

Se consideraron las investigaciones realizadas en dos provincias andinas de la sierra centro-sur (Abancay - Huanta) y una de la región Amazónica Daten del Marañón (Loreto) ubicadas en el Perú, como se muestra en la Figura 7.

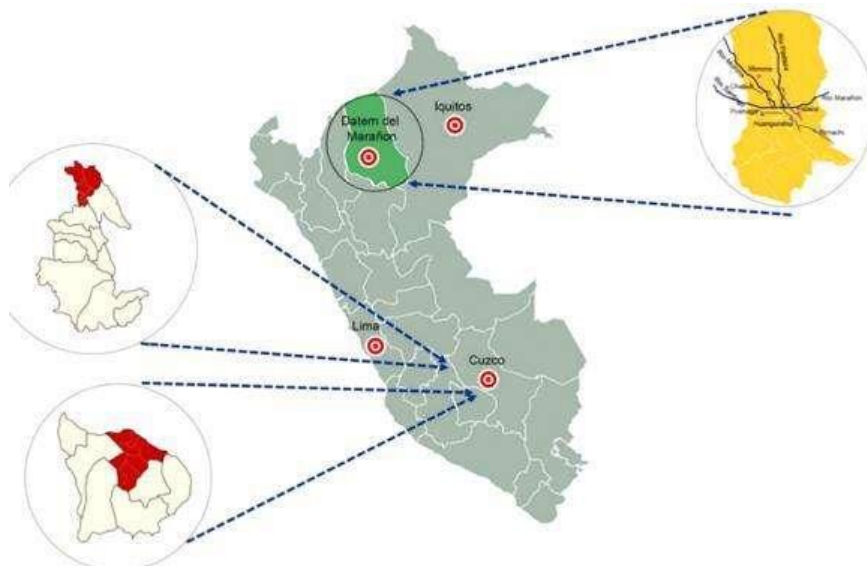


Figura 7. Áreas de estudio con presencia de HVB y HVD en las regiones Andinas de Abancay (Apurímac), Huanta (Ayacucho) y Amazónica (Daten del Marañón)

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hizo una identificación de los estimadores puntuales de la prevalencia de infección reportada según HBsAg, Anti-HBc, y anti Delta; los datos fueron analizados con el programa estadístico Stata v17.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, USA). No se aplicaron análisis inferenciales.

2.5. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la UPCH. Igualmente, los estudios cuyas publicaciones se incluyen en esta revisión contaron con la aprobación del Comité de Ética del INS (Perú).

2.6 RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la revisión de las publicaciones sobre la prevalencia de infección por la HVB y HVD se muestran en la Tabla 3 , donde se puede observar las características según el año de estudio, el tamaño muestral, los grupos de edad incluidos, las localidades de estudio y los resultados de los marcadores de estas infecciones. En todos los casos la metodología utilizada para la determinación de los marcadores fue la prueba de ELISA comerciales disponibles en el momento de estudio.

Las prevalencias encontradas en población menor de 10 años antes de los programas de vacunación llegaban a tasas de portadores de HBsAg entre 8,3 a 10,3% en Huanta y Abancay respectivamente, niveles de prevalencia que las catalogan según la OMS como de áreas hiperendémicas. Asimismo las altas tasas de infección por HVD entre los infectados por HVB encontrados estaban entre 18,75 % (Abancay) y 20,7 % (Huanta) igualmente valores correspondientes a áreas hiperendémicas para esta infección, con el consiguiente riesgo para el desarrollo de hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma, considerando la edad temprana en los que se encontraban los niños evaluados.

De otro lado en las comunidades indígenas de la Amazonia Peruana, los niveles de prevalencia de portadores de HBsAg en población infantil estaba en 10,3 % y la tasa de infección por HVD del 3,5%, que igualmente las catalogan como áreas hiperendémicas.

Los niveles de prevalencia posteriores a las intervenciones con la vacunación contra HVB en las zonas anteriormente mencionadas muestran una importante reducción, así en Huanta a los tres años de iniciada la vacunación muestra la ausencia de portadores de HBsAg y de infección por HVD en niños entre 3-a 4 años de edad, para en el 2012 mantener la ausencia de portadores y de infectados por HVD en menores de 10 años de edad. En el caso de Abancay en el 2006 se muestra la

ausencia de portadores de HBsAg en niños menores de 12 años, y en el 2012 se mantiene la ausencia de portadores de HBsAg y no se encuentra infección por HVD en menores de 10 años.

En la población nativa de la Amazonia también se muestra una reducción de la prevalencia de la infección por HVB y HVD, no encontrando portadores de HBsAg en menores de 10 años del Daten del Marañón ni infección por HVD. En Requena igualmente no hay portadores de HBsAg en menores de 10 años, pero aún se encontró una tasa de 0,25% de infección por HVD.

Tabla 3. Características de las investigaciones sobre prevalencia de las infecciones debidas a HVB y HVD, incluidas en el estudio.

ID	Artículo (referencia)	Año del estudio	Muestra pediátrica	Lugar del estudio	Edad	HBsAg (%)	Anti-HBc (%)	Anti-Delta (%)
Estudios de prevalencia entre 1987 -1996 periodo previo a la inmunización contra HVB								
A	(31)	1987	72	Abancay-Apurímac	1 a 10 años	8,3	----	18,75
B	(32)	1993	29	Huanta - Ayacucho	7 a 10 años	10,3	68,9	20,7
C	(34)	1994	114	Huanta - Ayacucho	3 a 4 años	9,5	28,1	----
		1997	82			0	3,7	----
D	(33)	1996	244	Loreto - Amazonia	0 .10 años	10,6	44,26	26,9
Estudios de prevalencia entre 2006 – 2014, periodo posterior a la inmunización contra HVB								
E	(37)	2006	86	Abancay-Apurímac	2 a 12 años	0	0	---
F	(35)	2010	609	Daten del Marañón-Loreto	0 a 10 años	0	12,3	0
G	(66)	2012	259	Requena - Loreto	1 a 10 años	0	2,3	0,2
H	(*)	2012	70	Huanta - Ayacucho	1 a 5 años	0	0,1	0
I	(36)	2014	125	Abancay-Apurímac	1 a 10 años	0	14,4	0

Las referencias del contenido en la Tabla 2, se pueden encontrar en el ítem de referencias seguidas a la tabla N° 1 y también en las referencias generales al final. (&) Cabezas C, *et al.* Estudio de prevalencia HVB y HVD (Protocolo INS) En la Figura 8 se puede apreciar la distribución y los cambios en las tasas de prevalencia de infección por hepatitis B y D en niños, reportada en los artículos

incluidos para este estudio. Los números en superíndice corresponden al identificador de los estudios registrados en la tabla 2, e incluyen los niveles de prevalencia de infección por HVB y HVD antes de las intervenciones con la vacuna contra HVB en : A) Abancay (Apurímac); B) y C) Huanta (Ayacucho); D) Población nativa de la Amazonia. Seguidamente los niveles de prevalencia luego de las intervenciones con vacunación contra HVB en: E) Las Bambas (Apurímac), F) Daten del Marañón (Loreto), G) Requena (Loreto); H) Huanta (Ayacucho), I) Abancay (Apurímac), en los años correspondientes.

Los cinco hitos más importantes que marcan las intervenciones en el proceso de vacunación para la prevención de la infección contra HVB e indirectamente para la prevención de la HVD (cuyas referencias están en la tabla 3), se muestran gráficamente en la misma figura 9, indicando con números en la parte superior de las líneas verticales discontinuas.

1) El año 1991 se inicia el Programa Piloto de Vacunación contra HVB en Abancay (Apurímac) , donde se programó la vacunación a 1 301 niños menores de un año y 3 488 niños entre 1-4 años. Se utilizaron tres dosis de vacuna recombinante de DNA contra HVB para cada niño. El esquema de vacunación fue adecuado al calendario de vacunación del PAI, y en el grupo de 1 a 4 años el esquema fue 0, 1 y 6 meses. Al año de iniciado el programa se inmunizó 1 262 (97,0%) menores de un año y 2529 (72,5%) en el grupo de 1-4 años ⁽³¹⁾.

2) El año 1994, se instaura el Programa Piloto de Vacunación contra HVB en Huanta (Ayacucho) incluyó para la vacunación a 1 412 niños menores de un año y 5 175 niños entre 1-4 años. Se aplicó a cada niño tres dosis de una vacuna recombinante de DNA contra HVB. El esquema fue adaptado al del PAI en niños menores de un año y de 0,1 y 6 meses en el grupo de 1-4 años. Al año de iniciado el programa, recibieron tres dosis de la vacuna 1 386 (98,1%) niños menores de un año y 4 353 (84,1%) niños de 1 a 4 años. No se reportaron reacciones adversas importantes. El objetivo de mejorar las coberturas de vacunación del PAI, fue alcanzado, así las coberturas de vacunación en menores de un año con DPT en 1991 fue de 75% en 1992 de 64,5%, en 1993 del 55,2%, mientras que en 1994 en el que se incluyó la vacuna contra HVB, la cobertura fue de 98,1%.⁽³²⁾

3) En 1996 el MINSA a través del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) se incorpora la vacuna contra HVB para niños menores de 1 año residentes en áreas de mediana y alta endemicidad, que al inicio de la vacunación constituían alrededor de 120, 430 niños menores de 1 año. Esta medida se tomó considerando el mayor riesgo de los niños de estas áreas y la disponibilidad de recursos para la adquisición de vacunas ⁽⁵³⁾.

4) Entre 1997 y el 2004 se universaliza a través del PAI la vacunación contra HVB en el Perú.

5) El año 2008 se implementó una Campaña de Vacunación para el control acelerado de la hepatitis B en el Perú, a nivel nacional, MINSA-Perú. Que incluyó a una población de 10,119,088 personas entre 2 y 19 años a nivel nacional, con una cobertura de vacunación del 76% al menos con dos dosis ⁽⁵⁶⁾.

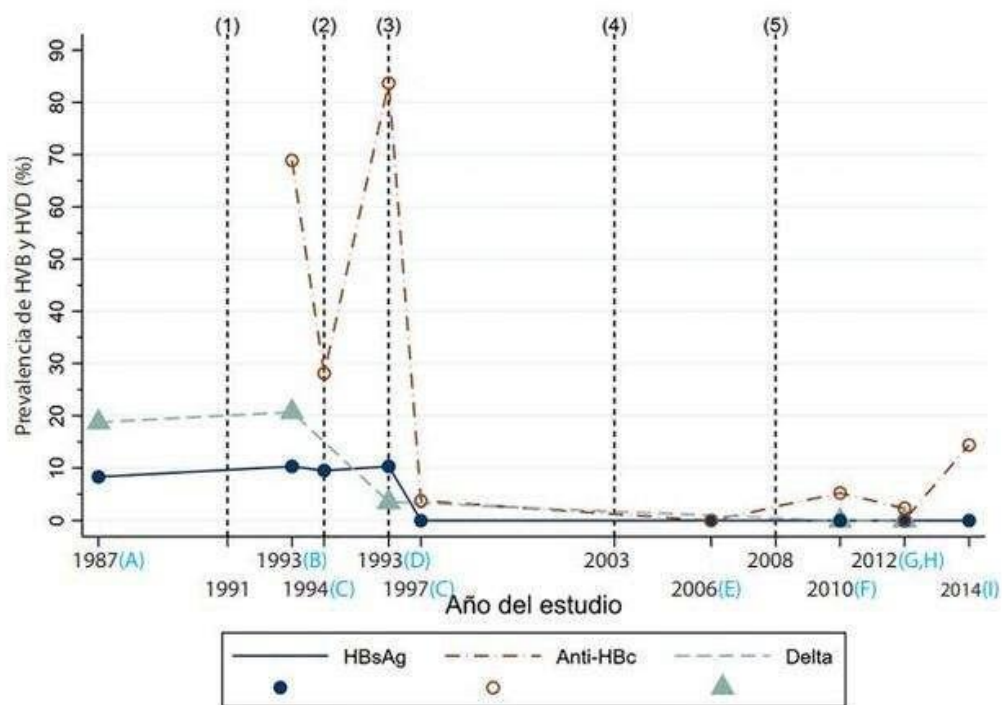


Figura 8. Evolución de los niveles de la prevalencia de infección de hepatitis viral B y D en población infantil reportada en los artículos incluidos en el estudio. Se indican los años, cuyo superíndice corresponden al identificador del estudio de la tabla 2. Las líneas discontinuas verticales los más importantes hitos de las intervenciones mediante vacunación contra HVB, que indirectamente también protege contra la HVD.

III. DISCUSIÓN

HALLAZGOS PRINCIPALES

La presentación de casos de hepatitis fulminante, cirrosis y cáncer de hígado eran evidentes clínicamente en localidades de los Andes (Abancay, Huanta) y en la Amazonia del Perú, pero se desconocía la etiología. Los resultados de la investigaciones realizadas muestran que eran debidas a infecciones por hepatitis B y D, por lo que consideramos un aporte importante el haber establecido la etiología

de enfermedades hepáticas tanto en Abancay como en Huanta, ambas provincias tienen en común ser valles de clima templado y estar ubicadas en la vertiente oriental de los Andes, con intensa migración a la selva alta donde la prevalencia de estas infecciones es elevada. Es aún un tema por determinar por qué en estos valles interandinos se estableció la infección, probablemente cuando se empezó la migración a la selva alta y contactar con poblaciones en las que habían elevadas tasas de infección, sin embargo al margen de como ocurrió la infección, la vacunación es la salida más viable para evitar la transmisión, que en esta zona ha mostrado ser principalmente el mecanismo horizontal ^(21,42) como ocurre en otros lugares.

Las altas tasas de infección por HVB y HVD encontradas en nuestro país eran comparables con las encontradas en poblaciones de otros continentes como Asia, Africa y otros países de la Amazonia y ubicaban a Huanta, Abancay y al Daten del Maraño - y general a la Amazonia Peruana- como áreas hiperendémicas para hepatitis B y Delta, de acuerdo a la clasificación hecha por la OMS ⁽³⁸⁾. En particular en la Amazonia que es un nicho ecológico compartido para el Perú con los países limítrofes como Brasil ⁽³⁹⁾, Ecuador ⁽⁴⁰⁾ y Colombia donde es común la hiperendemicidad de HVB y Delta en comunidades indígenas ⁽⁴¹⁾ que clínicamente se manifiestan por formas de hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma.

Cuando la prevalencia de infección era alta en población infantil, era lógico pensar en la importancia de la transmisión vertical, como si ocurre en China donde llegaba al 30% de los niños nacidos de madres portadoras de HBsAg nacían infectados ⁽⁴³⁾. La tasa de transmisión de madre a hijo en el África subsahariana es del 4,8% (IC del 95%: 1,3-13%) ⁽⁴⁴⁾, mientras tanto, los datos agrupados estimados entre las mujeres embarazadas de Oriente Medio fue del 1,2%, con un IC del 95% de 0,9%-1,6% ⁽⁴⁵⁾.

En el Perú los hallazgos reportados en población infantil de áreas hiperendémicas como Huanta, muestran una baja prevalencia de HBsAg en menores de un año (menor al 0,1%), ⁽²¹⁾ lo cual indica que la infección no ocurre principalmente en el periodo perinatal, sino después, en los primeros años de la vida, cuando el niño empieza la etapa de socialización y además tiene un mayor tiempo de exposición a portadores crónicos, sea dentro o fuera del hogar. Lo cual conlleva al predominio de la forma de transmisión horizontal en áreas hiperendémicas de nuestro país como también se ha encontrado en otras partes del mundo ^(23,26). Esta información es importante conocer por que permite orientar las estrategias de vacunación desde el recién nacido, así como la administración de inmunoglobulina anti HVB al recién nacido de madres portadoras de HBsAg, como se viene haciendo en el país, fundamentado en los estudios que aquí reportamos.

Luego del descubrimiento de del HBsAg ⁽⁴⁷⁾ se han investigado vacunas contra HVB basadas en este antígeno y luego las recombinantes de ADN que son seguras y eficaces y son las que actualmente se usan ^(48,49).

El año 1991, el Grupo Asesor Mundial del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) recomendó la integración de la vacunación contra la hepatitis B en los

programas nacionales de inmunización, planteando desde 1995 en países con una prevalencia de portadores del VHB del 8% o superior, y en 1997 en países con una menor prevalencia. Para finales de 2014 se introdujo la vacuna contra la hepatitis B a nivel nacional en 184 países del mundo ^(50,51) Al estar previniendo la infección por el VHB, también se está previniendo la HVD y sus secuelas, dado que no puede haber infección por el VHD si no hay infección por HVB en el mismo individuo..

En los años en los que ya casi se tenía disponible la vacuna contra HVB en el mundo, coincidentemente recién en nuestro país se conocía la etiología viral de enfermedades que se venían manifestando clínicamente como hepatitis fulminante, cirrosis hepática y hepatocarcinoma durante décadas, en algunas regiones andinas y prácticamente en toda la Amazonia. Siendo constante nuestra preocupación por este problema, coincidimos en una reunión de la OPS/OMS sobre vacunas en Rio de Janeiro, con el Dr Francisco Piñeiro, quien tuvo la generosidad de conseguir una donación de un lote de vacunas recombinantes contra HVB. En este contexto, el año 1991 se tuvo disponible a través de la OPS/ OMS una donación de vacuna que luego fueron enviadas a nuestro país. Esta donación permitió en año 1991, iniciar un programa piloto de inmunización contra HVB en Abancay donde se vacunaron 4,789 niños menores de 5 años mostrando coberturas de vacunación del 97% con tres dosis, y si bien no se determinó la prevalencia de infección en ese momento de la vacunación, posteriormente se mostró la reducción de los casos de infección aguda y sus complicaciones como las hepatitis fulminante, la cirrosis y el hepatocarcinoma, visibilizando el impacto de la inmunización en el transcurso de los años ^(36,52). De otro lado el año 1994 se implementó la inmunización contra HVB de niños menores de 5 años en Huanta, donde se lograron altas coberturas de vacunación con el consiguiente impacto en la reducción de infección a los tres años de iniciado este proceso, no encontrándose portadores de HBsAg en el grupo de niños que habían recibido al menos dosis de la vacuna, constituyéndose este Programa en la continuación de un proceso de validación para incorporar la vacunación en el Programa Ampliado de Inmunizaciones del MINSA ⁽³⁴⁾.

Basados en estas dos experiencias piloto cuyos resultados presentamos, el año 1996 el Ministerio de Salud incorporó la vacunación contra HVB en el Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud del Perú, inicialmente en menores de un año de áreas hiperendémicas considerando el mayor riesgo de los niños de estas áreas y la disponibilidad de recursos para la compra de vacunas en ese momento ^(53,54,55). Pese a que habían estudios sobre las hepatitis B y D en el país, no se había tomado la decisión de incorporar la vacuna, lo cual se decidió luego que le hiciéramos una pequeña presentación al Ministro de Salud de entonces Víctor Paredes, junto a Miriam Strull, Directora del PAI/MINSA. Este punto que pareciera anecdótico, creo importante destacar la oportunidad y el decisor indicado para acercar la evidencia disponible que permita lograr el objetivo de tomar la decisión final. Hay muchas publicaciones y evidencias que pueden quedar en el tintero, pese a ser científica y técnicamente importantes.

Posteriormente, el MINSA implementó la inmunización universal contra la HVB a nivel nacional para menores de un año, progresivamente desde el año 1997 al 2004. Para avanzar hacia la universalización de la vacunación contra HVB a todo el país,

que incluya además de los niños, adolescentes, jóvenes y grupos de riesgo, para reducir al máximo posible el número de susceptibles a la infección, se implementó un Plan de vacunación para inmunizar a 10,119,088 personas entre 2 y 19 años ⁽⁵⁶⁾, considerando la intensa migración que hay entre áreas de alta, mediana y baja endemicidad; lo cual nos llevaría a la eliminación de la HVB y por tanto a la HVD y sus secuelas como la cirrosis y el cáncer de hígado en un periodo menor al que si solamente se incluye a menores de un año. Si bien no hay una evaluación serológica de las tasas de infección de esta intervención, consideramos que la protección mediante la vacunación a población susceptible ha jugado un rol importante en evitar la transmisión de HVB y HVD, que indirectamente se muestra en los estudios realizados que se muestran en la Figura 9, sumado a la inmunización en menores de un año en el país. Este proceso también se ha mostrado en otras regiones hiperendémicas de HVB del mundo como en China y Africa ⁽⁵¹⁾.

Las estrategias de vacunación contra la HVB fueron recomendadas en el mundo desde 1991 para su incorporación en diferentes continentes, lo cual ha derivado en reducciones sustanciales de la transmisión del VHB en países previamente hiperendémicos como en Asia y Africa. En ese contexto, en el año 2014 se estima que la cobertura mundial con tres dosis de la vacuna infantil contra la hepatitis B fue del 82% (en comparación con el 1% en 1990) y llega al 92% en el Pacífico Occidental ⁽⁵⁷⁾. El programa nacional de vacunas de Taiwán, como ejemplo, que comenzó en 1984, ha sido 78% a 87% eficaz para reducir la seroprevalencia del HBsAg en niños ⁽⁵⁸⁾. A finales de 2014, la vacuna contra la hepatitis B se había introducido en todo el país en 184 países del mundo.

En Sudamérica, el que ha seguido casi la ruta similar al Perú en el área Amazónica es Colombia, reduciendo la prevalencia de infección por VHB llegando a tener 0.5% de portadores de HBsAg entre niños que viven en la Amazonía atribuida a una temprana vacunación de niños ⁽⁵⁹⁾, así como en el Sur de Brasil donde se redujo la prevalencia de HVB en niños y adolescentes de luego de la implementación de un programa de vacunación ⁽⁶⁰⁾.

La epidemiología global de la hepatitis D está cambiando con la implementación generalizada de la vacunación contra la hepatitis B ^(61,62). Con la implementación de programas de vacunación contra el VHB desde la década de 1990, el control del VHB ha mejorado en muchos países de ingresos medianos y bajos, como mostramos en los estudios realizados en el Perú, evidenciando una drástica reducción de la prevalencia de HVD luego de instaurado el programa de vacunación contra HVB reduciendo a la vez las secuelas y su acelerada evolución a la presentación de cirrosis hepatocarcinoma y hepatitis fulminante que eran frecuentes en Huanta, Abancay como en la Amazonia.

Se asume que en los países donde la prevalencia de HBsAg está disminuyendo, la HVD está quedando bajo control y las generaciones más jóvenes están cada vez más protegidas de la infección. Sin embargo, aunque una mayor cobertura de vacunación de los recién nacidos debería eliminar tanto el VHB como el VHD durante un período prolongado, cualquier estrategia a corto plazo para erradicar el

VHD debe incluir medidas preventivas adicionales, como la vacunación contra el VHB en adultos así como el tratamiento de los portadores crónicos de HBsAg, Así por ejemplo la implementación de programas de vacunación contra el VHB para adultos a una tasa del 10% anual durante 15 años evitaría más de 39.000 nuevas infecciones por el VHD en China para el 2028, en comparación con los programas de vacunación contra el VHB exclusivos para recién nacidos ⁽⁶³⁾. Una muestra del impacto de la inmunización contra HVB en nuestro país es la significativa reducción de casos de hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma en áreas como Huanta, Abancay y la Amazonia que eran consideradas previamente hiperendémicas para HVB y HVD ^(35,36,37,64,65) y no solo en las áreas que se describen en el presente estudio, si no a nivel nacional, ubicando al Perú de un área de mediana a alta endemicidad a una de baja endemicidad para HVB y HVD en promedio ⁽⁶⁷⁾, siendo importante mantener coberturas altas de vacunación en menores de un año incluyendo la inmunoprofilaxis en recién nacidos de madre portadoras para garantizar el camino a la eliminación de la HVB en el país, incluyendo además el tratamiento antiviral en portadores de HBsAg que está disponible de manera gratuita en el país.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DE NUESTRA INVESTIGACIÓN

Las investigaciones realizadas y mostradas tanto en el área Andina y Amazónica muestran un evidente impacto en la reducción de la infección por HVB y HVD, así como sus secuelas, lo cual se muestra no solo en los registros del sistema sanitario, sino también en el reconocimiento de la población beneficiaria. Los estudios realizados en Abancay y en Huanta determinaron por primera vez la etiología viral de las enfermedades hepáticas como la hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma. Igualmente, en la Amazonia se determinó la elevada prevalencia de HVB y HVD en población indígena, que casi estaba siendo diezmada por estas infecciones y sus secuelas. En ambas regiones se lograron buenas coberturas de vacunación que se reflejan en los resultados que muestran una importante reducción de la prevalencia de estas infecciones. Una limitación es que el muestreo de la población estudiada no fue estandarizado considerando su distribución en diferentes grupos etarios, además se realizó en diferentes momentos. También el que se hayan elegido -no de manera aleatoria - algunas áreas en el país donde se han desarrollado más acciones para el diagnóstico y la prevención de la HVB por un impacto en la mortalidad. Sin embargo, las elevadas prevalencias de la infección en estas áreas han permitido reconocer esta hiperendemicidad de HVB, teniendo en cuenta que cuanto más alta es la prevalencia el tamaño muestral puede ser pequeño. Por esta razón para garantizar una información que permita evaluar las tendencias orientadas a la eliminación es necesario realizar vigilancia epidemiológica especializada realizando estudios de prevalencia periódicos a nivel nacional, que podrían ser quinquenales donde se incluyan marcadores de infección por HVB y HVD, además

de otras enfermedades inmunoprevenibles, considerando a la inmunización como una de las estrategias de mayor costo beneficio en la salud pública. Esta información permitiría hacer un seguimiento cercano del efecto de las intervenciones mediante la inmunización y ver las tendencias a su eliminación en el país.

IMPLICANCIAS DE NUESTROS HALLAZGOS PARA EL CONTROL DE LAS HEPATITIS VIRALE B Y DELTA EN EL PERÚ

La implicancia de los estudios presentados es que pese a ser investigaciones no muy complejas -solo prevalencias- y no publicadas en revistas de alto impacto, permitieron determinar la etiología viral de una afección hepática que por décadas producía elevada mortalidad desde edades tempranas de la vida en las zonas afectadas. Los resultados obtenidos han permitido visibilizar la solución al problema, que era por la ruta de la vacunación contra HVB, lo cual se implementó mediante estudios piloto tanto en Huanta como en Abancay, en base a cuyos resultados se implementó la vacunación infantil contra HVB en el Perú que progresivamente fue universalizada por el MINSA. Se muestra que estudios no tan complejos pero orientados a la solución de problemas concretos, han permitido determinar una política pública de vacunación contra HVB en el Perú, en beneficio no sólo en las áreas hiperendémicas, sino de todo el país considerando la intensa migración interna que existe en nuestro país.

RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Si bien se ha logrado reducir significativamente la prevalencia de HVB y HVD - esta última de manera más acelerada- en las áreas estudiadas y en el país ; es imprescindible mantener elevadas coberturas de vacunación contra HVB, por encima del 95% si lo que pretendemos es eliminar estas infecciones que siendo inmunoprevenibles son factibles de ser eliminadas ⁽⁶⁸⁾.

Para ese objetivo es necesario implementar estrategias de vacunación considerando la percepción de la población respecto a la vacunación infantil, por lo que amerita realizar investigaciones cualitativas en las diferentes regiones del país ⁽⁶⁹⁾. En razón a las coberturas de vacunación es necesario el precisar las proyecciones de los casos de infección de HVB mediante modelos matemáticos para precisar la eliminación generacional de esta infección y sus secuelas en el futuro y reforzar la decisión de mantener activos los programas de prevención de la HVB y D así como de otras enfermedades inmunoprevenibles ⁽⁷⁰⁾.

Por otro lado, los agentes infecciosos desarrollan capacidades para evitar la respuesta inmune natural y la inducida por la vacuna, por lo que es necesario desarrollar estudios de la inmunidad celular y humoral en respuesta a la vacuna contra HVB, evaluando también las mutaciones en el ADN viral que potencian el escape del virus a la respuesta inmune ⁽⁷¹⁾.

La eliminación de la HVB y HVD va a depender que no haya susceptibles y no haya portadores crónicos que infecten a los primeros. En esa línea paralelamente a mantener elevadas coberturas de vacunación infantil, es necesario diagnosticar y tratar oportunamente a los portadores crónicos de HVB, para este propósito, considerando que el comportamiento de la infección y las secuelas producidas por el genotipo F en nuestro país, es necesario investigar nuevas tecnologías para detectar cargas virales bajas ⁽⁷²⁾ o marcadores de la presencia de cccADN, lo cual nos permita hacer el seguimiento de la terapia con antivirales o determinar nuevos esquemas terapéutico orientado a eliminar el cccDNA del hígado ⁽⁷³⁾. Otra opción de investigación y validación de vacunas terapéuticas ⁽⁷⁴⁾. También es necesario evaluar prospectivamente el uso combinado de terapia antiviral – como ocurre con HCV- para mejorar la eficacia y retrasar la aparición de resistencia con el esquema actual, aunque hay argumento en contra por considerar al tenofovir, un medicamento con alto nivel de protección a la resistencia.

REFLEXIONES FINALES

La infección por HVB y HVD en el Perú y en particular en áreas consideradas antes hiperendémicas, como consecuencia ha causado muerte y sufrimiento por enfermedades hepáticas en sus poblaciones. Fue importante aclarar la incertidumbre de la etiología viral en la década de los 90 para luego proponer la estrategia de vacunación que ha logrado el control del problema, sin embargo el reto es su eliminación, mejorando y manteniendo las coberturas de vacunación infantil contra HVB con activa participación del sector salud y la comunidad, lo cual está orientado a la eliminación de la HVD y seguir investigando temas pendientes como métodos alternativos para determinar la carga viral y nuevas terapias dirigidas al cccDNA para eliminar también al virus del tejido hepático. El reto de eliminación parece ser una utopía, pero al ser la utopía una verdad prematura, nos permite seguir avanzando sin pausa.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):55-69. doi: 10.1056/NEJMra2211764.
2. Jeng WJ, Papatheodoridis GV, Lok ASF. Hepatitis B. *Lancet*. 2023 Mar 25;401(10381):1039-1052. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01468-4.
3. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis*. 2004;24 Suppl 1:17-21. doi: 10.1055/s-2004-828674.
4. Botelho-Souza LF, Vasconcelos MPA, Dos Santos AO, Salcedo JMV, Vieira DS. Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology*. 2017 Sep;14(1):177. doi: 10.1186/s12985-017-0845-y.
5. GBD 2019 Hepatitis B Collaborators. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):796-829. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00124-8.
6. Schmit N, Nayagam S, Thursz MR, Hallett TB. The global burden of chronic hepatitis B virus infection: comparison of country-level prevalence estimates from four research groups. *Int J Epidemiol*. 2021 May 17;50(2):560-569. doi:10.1093/ije/dyaa253.
7. World Health Organisation [Internet]. Hepatitis B. Key facts [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
8. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003;39 Suppl 1:S212-9. doi: 10.1016/s0168-8278(03)00331-3.
9. Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 1;5(7):a021576. doi: 10.1101/cshperspect.a021576.
10. di Filippo Villa D, Cortes-Mancera F, Payares E, Montes N, de la Hoz F, Arbelaez MP, *et al*. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virology*. 2015 Oct 24;12:172. doi: 10.1186/s12985-015-0402-5.
11. Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR, Castilho Mda C, Rocha JM, Gimmaque JB, *et al*. Chronic HVD/HVB co-infection: predictors of disease stage—a case series of HVD-3 patients. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1205-11. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.041.
12. Hayashi T, Takeshita Y, Hutin YJ, Harmanci H, Easterbrook P, Hess S, *et al*. The global hepatitis delta virus (HVD) epidemic: what gaps to address in order to mount a public health response? *Arch Public Health*. 2021 Oct 19;79(1):180. doi: 10.1186/s13690-021-00693-2.
13. Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MM, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC Infect Dis*. 2014 Feb;14:94. doi: 10.1186/1471-2334-14-94.
14. Borzacov LM, de Figueiredo Nicolete LD, Souza LF, Dos Santos AO, Vieira DS, Salcedo JM. Treatment of hepatitis delta virus genotype 3 infection with peg-interferon and entecavir. *Int J Infect Dis*. 2016 May;46:82-8. doi:10.1016/j.ijid.2016.03.017.

15. Scarponi CFO, Silva RDND, Souza Filho JA, Guerra MRL, Pedrosa MAF, Mol MPG. Hepatitis Delta Prevalence in South America: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019 Jan 24;52:e20180289. doi: 10.1590/0037-8682-0289-2018.
16. Mast EE, Alter MJ, Margolis HS. Strategies to prevent and control hepatitis B and C virus infections: a global perspective. *Vaccine.* 1999 Mar 26;17(13-14):1730-3. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00415-0.
17. Tufon KA, Meriki HD, Kwenti TE, *et al.* HVB Transmission Risk Assessment in Healthcare Workers, Household and Sexual Contacts of HVB Infected Patients in the Southwest Region of Cameroon. *Oman Med J.* 2019;34(4):313-321. doi:10.5001/omj.2019.62.
18. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, *et al.* Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1983 Mar-Apr;3(2):135-41. doi: 10.1002/hep.1840030201.
19. Abdel-Hady M, Kelly D. Chronic hepatitis B in children and adolescents: epidemiology and management. *Paediatr Drugs.* 2013 Aug;15(4):311-7. doi: 10.1007/s40272-013-0010-z.
20. Dusheiko G. Interruption of mother-to-infant transmission of hepatitis B: time to include selective antiviral prophylaxis? *Lancet.* 2012 May 26;379(9830):2019-21. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61182-3.
21. Cabezas C. Hepatitis viral B y Delta en el Perú: epidemiología y bases para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2007;24(4): 378-397.
22. Szmunn W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. *Am J Pathol.* 1975 Dec;81(3):629-50.
23. Sabeena S, Ravishankar N. Horizontal Modes of Transmission of Hepatitis B Virus (HVB): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2022 Oct;51(10):2181-2193. doi: 10.18502/ijph.v51i10.10977.
24. Averhoff F, Kolwaite A, Ward JW. The role of the GAVI Alliance in improving childhood hepatitis B vaccination in China: successes, lessons learned, and future global challenges. *Vaccine.* 2013 Dec 27;31 Suppl 9:J5-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.022.
25. Gerlich WH. Hepatitis-B-Impfstoffe - Geschichte, Erfolge, Herausforderungen und Perspektiven [Hepatitis B vaccines-history, achievements, challenges, and perspectives]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2022 Feb;65(2):170-182. German. doi: 10.1007/s00103-021-03484-w.
26. Hepatitis B vaccines: WHO position paper - July 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017 Jul 7;92(27):369-92.
27. Boisson A, Goel V, Yotebieng M, Parr JB, Fried B, Thompson P. Implementation Approaches for Introducing and Overcoming Barriers to Hepatitis B Birth-Dose Vaccine in sub-Saharan Africa. *Glob Health Sci Pract.* 2022 Feb 28;10(1):e2100277. doi: 10.9745/GHSP-D-21-00277.
28. World Health Organisation [Internet]. Hepatitis B control through immunization: a reference guide [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/208163?locale-attribute=fr&mode=full>

29. Gastelumendi R, Burstein M, León R, Arias J. Contribución al estudio de la Hepatitis Viral Endemo-Epidémica en Abancay. *An Fac med.* 1960;43(4): 629-650.
30. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, *et al.* Hepatitis B virus (HVB)/hepatitis D virus (HVD) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HVD genotype III and HVB genotype F. *J Infect Dis.* 1996 Nov;174(5):920-6. doi: 10.1093/infdis/174.5.920.
31. Indacochea S, Gotuzzo E, De La Fuente J, Phillips I, Whignal S. Elevada prevalencia de marcadores de Hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Rev Med Hered.* 1991;2(4). doi: <https://doi.org/10.20453/rmh.v2i4.347>
32. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru. *Rev Gastroenterol Peru.* 1994;14(2):123-34.
33. Cabezas C, Suárez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, *et al.* Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2006;23(2):114-22.
34. Cabezas C, Ramos F, Vega M, Suárez M, Romero G, Carrillo C, *et al.* Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HVB) integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta(Perú) 1994 - 1997. *Rev Gastroenterol Peru.* 2000 Jul-Sep;20(3):201-212.
35. Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, *et al.* Reduction of HVB and HVD infection in two indigenous peoples of Peruvian Amazon after the vaccination against hepatitis B. *Salud Publica Mex.* 2020;62(3):237-45. doi: 10.21149/11128.
36. Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Peceros F de M, Terrazas M, Suárez M, *et al.* Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B. *PLoS One.* 2020;15(8):e0236993. doi: 10.1371/journal.pone.0236993
37. Astete J, Gastañaga M del C, Fiestas V, Oblitas T, Sabastizagal I, Lucero M, *et al.* Comunicable diseases, mental health and exposure to environmental pollutants in population living near Las Bambas mining project before exploitation phase, Peru 2006. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2010;27(4):512-9. doi: 10.1590/s1726-46342010000400004.
38. World Health Organisation [Internet]. Hepatitis B. Key facts [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
39. Antonio Ferreira-Junior P, de-Oliveira EC, Martin TOG, Rodrigues Alves-Junior E, Silva LJD, Mello FCDA, *et al.* Prevalence of hepatitis B and D virus infection in a district of Mato Grosso, bordering Amazonas and Rondônia states. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020 Oct 21;53:e20190559. doi: 10.1590/0037-8682-0559-2019.
40. Manock SR, Kelley PM, Hyams KC, Douce R, Smalligan RD, Watts DM, *et al.* An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2000 Sep-Oct;63(3-4):209-13. doi: 10.4269/ajtmh.2000.63.209.

41. Montoya-Guzman M, Martinez J, Castro-Arroyave D, Rojas C, Navas MC. Epidemiology and Genetic Diversity of Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus Infection in Indigenous Communities in Colombia. *Microorganisms*. 2023 Jul 3;11(7):1739. doi: 10.3390/microorganisms11071739.
42. Komatsu H, Inui A, Sogo T, Tateno A, Shimokawa R, Fujisawa T. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HVB) infection are infectious vehicles of HVB transmission: experimental transmission of HVB by tears, using mice with chimeric human livers. *J Infect Dis*. 2012 Aug 15;206(4):478-85. doi: 10.1093/infdis/jis293.
43. Liu JF, Chen TY, Zhao YR. Vertical transmission of hepatitis B virus: propositions and future directions. *Chin Med J (Engl)*. 2021 Oct 11;134(23):2825-2831. doi: 10.1097/CM9.0000000000001800.
44. Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Nov;44(10):1005-1017. doi:10.1111/apt.13795.
45. Moghaddasifar I, Lankarani KB, Moosazadeh M, Afshari M. Prevalence of Hepatitis B virus infection among pregnant women in Iran: a systematic review and meta-analysis. *Iran J Cancer Prev*. 2016;9(6):e3703. doi: 10.17795/ijcp-3703.
46. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989 Apr 22;1(8643):889-93. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92876-6.
47. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*. 1977 Jul 1;197(4298):17-25. doi: 10.1126/science.325649.
48. Google Patents [Internet]. Bertland AU, Tytell AA, Lampson GP, Buynak E. Method for purifying hepatitis B antigen. US Patent 4017360. Filed 14 May 1975 [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://patentimages.storage.googleapis.com/89/34/16/267cdad17b4fe4/US4017360.pdf>
49. Huzair F, Sturdy S. Biotechnology and the transformation of vaccine innovation: The case of the hepatitis B vaccines 1968-2000. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*. 2017 Aug;64:11-21. doi: 10.1016/j.shpsc.2017.05.004.
50. WHO Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009 Oct 1;84(40):405-19.
51. Nelson NP, Easterbrook PJ, McMahon BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. *Clin Liver Dis*. 2016 Nov;20(4):607-628. doi: 10.1016/j.cld.2016.06.006. Erratum in: *Clin Live Dis*. 2017 May;21(2):xiii.
52. Cabezas C, Echevarría C, Gómez G, Gotuzzo E. Programa piloto de Inmunización contra hepatitis viral B, integrado al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en Abancay (Peru) [Pilot program of immunization against viral hepatitis B, integrated in the extended immunization program in Abancay (peru)]. *Rev Gastroenterol Peru*. 1995 Sep-Dec;15(3):215-22.
53. Ministerio de Salud. Control de la hepatitis viral B en el Perú: conclusiones y recomendaciones de la Comisión Encargada por RM: 633-95- SA/DM. Lima: MINSA; 1995.
54. Vildozola H. Vacunación contra hepatitis B: veinte años después. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007; 27(1): 57-66.

55. Vildósola H. Impacto de la vacunación contra la hepatitis B, sobre la tasa de hepatitis aguda, portadores crónicos y hepatocarcinoma. *Rev Gastroenterol Peru.* 2000; 20(4).
56. Ministerio de Salud del Perú [Internet]. Resolución Ministerial RM 128-2008/MINSA [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/248531-128-2008-minsa>.
57. Komatsu H. Hepatitis B virus: where do we stand and what is the next step for eradication? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 21;20(27):8998-9016. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8998. PMID: 25083074; PMCID: PMC4112872.
58. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, *et al.* Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology.* 2007 Apr;132(4):1287-93. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.055.
59. Garcia D, Porras A, Rico Mendoza A, Alvis N, Navas MC, De La Hoz F, *et al.* Hepatitis B infection control in Colombian Amazon after 15 years of hepatitis B vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. *Vaccine.* 2018 May 3;36(19):2721-2726. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.004.
60. Tonial GC, Passos AM, Livramento Ad, Scaraveli NG, Batschauer AP, Bueno EC, *et al.* Hepatitis B marker seroprevalence and vaccination coverage in adolescents in the City of Itajaí, State of Santa Catarina, Southern Brazil, in 2008. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2011 Jul-Aug;44(4):416-9. doi: 10.1590/s0037-86822011000400003.
61. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. *J Hepatol.* 2021 May;74(5):1200-1211. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.014.
62. Lavanchy D. Viral hepatitis: global goals for vaccination. *J Clin Virol.* 2012 Dec;55(4):296-302. doi: 10.1016/j.jcv.2012.08.022.
63. Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One.* 2014 Oct 14;9(10):e110143. doi: 10.1371/journal.pone.0110143.
64. Cabezas C, Echevarría C, Gómez G, Gotuzzo E. Programa piloto de inmunización contra hepatitis viral B, integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Abancay (Peru). *Rev Gastroenterol Peru.* 1995 Sep-Dec;15(3):215-22.
65. Ramírez-Soto MC, Ortega-Cáceres G, Cabezas C. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. *Vaccine.* 2017 Jul 5;35(31):3808-3812. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.086.
66. Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Marin L, Suárez M, Themme M, *et al.* Prevalence of retrovirus, hepatitis B and D infection in the Matsés ethnic group in Loreto, Peru. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2020;37(2):259-64. doi:10.17843/rpmesp.2020.372.4696.
67. Cabezas C, Trujillo O, Gonzales-Vivanco Á, Benites Villafane CM, Balbuena J, Borda-Olivas AO, *et al.* Seroepidemiology of hepatitis A, B, C, D and E virus infections in the general population of Peru: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2020 Jun 15;15(6):e0234273. doi: 10.1371/journal.pone.0234273. Erratum in: *PLoS One.* 2021 Apr 8;16(4):e0250185.

68. World Health Organization [Internet]. Guidance for country validation of viral hepatitis elimination and path to elimination [Fecha de acceso: 2 de diciembre 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240078635>
69. Dhaliwal BK, Chandrashekar R, Rattani A, Seth R, Closser S, Jain A, Bloom DE, Shet A. Community perceptions of vaccination among influential stakeholders: qualitative research in rural India. *BMC Public Health*. 2021 Nov;18(1):2122. doi: 10.1186/s12889-021-12188-4.
70. Din A, Li Y. Mathematical analysis of a new nonlinear stochastic hepatitis B epidemic model with vaccination effect and a case study. *Eur Phys J Plus*. 2022;137(5):558. doi: 10.1140/epjp/s13360-022-02748-x.
71. Walker A, Schwarz T, Brinkmann-Paulukat J, Wisskirchen K, Menne C, Alize ES, *et al*. Immune escape pathways from the HVB core18-27 CD8 T cell response are driven by individual HLA class I alleles. *Front Immunol*. 2022 Nov 10;13:1045498. doi: 10.3389/fimmu.2022.1045498.
72. Lin G, Zhang K, Li J. Application of CRISPR/Cas9 Technology to HVB. *Int J Mol Sci*. 2015 Nov 2;16(11):26077-86. doi: 10.3390/ijms161125950.
73. Xia Y, Guo H. Hepatitis B virus cccDNA: Formation, regulation and therapeutic potential. *Antiviral Res*. 2020 Aug;180:104824. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104824.
74. Cargill T, Barnes E. Therapeutic vaccination for treatment of chronic hepatitis B. *Clin Exp Immunol*. 2021 Aug;205(2):106-118. doi: 10.1111/cei.13614

V. ANEXOS

Se adjuntan copia de los artículos completos que documentan los resultados de las investigaciones. Adicionalmente hay artículos referidos al tema que publicamos y figuran en las referencias generales

Prevalencia de Marcadores Serológicos de Hepatitis Viral A, B y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú)

Cabezas César^{1,2}, Gotuzzo Eduino², Escamilla Joel³, Phillips Irving³

- ¹ Instituto de Enfermedades Transmisibles, Instituto Nacional de Salud
- ² Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt". Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- ³ Naval Medical Research Institute Detachment, Lima, Perú.

Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. [Prevalence of serological markers of viral hepatitis A, B and delta in apparently healthy schoolchildren of Huanta, Peru]. *Rev Gastroenterol Peru*. 1994;14(2):123–34. PubMed [internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7948940/> ⁽³²⁾

Prevalencia de Marcadores Serológicos de Hepatitis Viral A, B y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú)

CABEZAS César^{1,2}, GOTUZZO Eduardo², ESCAMILLA Joel³,
PHILLIPS Irving³

RESUMEN

Huanta es un valle interandino del Perú ubicado a 2,400 msnm y cuenta con 45,000 habitantes. La hepatitis viral en esa localidad es conocida por su severidad clínica y elevada morbi-mortalidad.

Métodos.- Se estudió la prevalencia de marcadores de las hepatitis virales A, B y Delta en 143 escolares clínicamente sanos, elegidos aleatoriamente de 4 centros educativos existentes en la ciudad. Se obtuvieron, datos epidemiológicos en relación a hepatitis viral y una muestra de sangre venosa para la determinación de HBsAg, anticuerpos anti HBc, anti-HBc IgM, anti-VHA y anti-VHD por la técnica de ELISA (Lab Abbott).

Resultados. Se incluyeron 93 varones y 50 mujeres. La edad promedio fue 13.2 años (7-20a). Anticuerpos contra VHA fueron detectados en 140 sujetos (98%). Se determinó infección previa por VHB en 117 (82.0%) e infección activa en 4 (2.7%). La tasa de portadores de HBsAg fue 16.0% (23). Infección por VHD se encontró en 21 de 117 (17.9%) infectados por VHB. Infección por VHB y el antecedente de uso de inyectables fue una asociación significativa (OR:3.7 IC 1.3-11, $p < 0.012$). No hubo diferencias en relación a sexo.

Conclusión. Se muestra elevada prevalencia de infección por VHA, VHB y VHD en escolares de Huanta, siendo la primera vez que se describe infección por el virus Delta en dicha zona. Fue significativa la asociación entre infección por VHB y el antecedente del uso de inyectables. La alta prevalencia de HVB y HVD, sugiere la existencia de una relación con la morbi-mortalidad por hepatitis en Huanta, debiendo considerarse programas de control mediante inmunización contra HVB.

PALABRAS CLAVE: Hepatitis viral, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis Delta.

1. Instituto de Enfermedades Transmisibles. Instituto Nacional de Salud.
2. Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt". Universidad Peruana Cayetano Heredia.
3. Naval Medical Research Institute Detachment. Lima-Perú.

SUMMARY

Huanta is an Andean valley of Peru, located at 2400 meters above sea level with a population of 45,000 inhabitants. Viral hepatitis is widely known in the area due to its severe clinical symptoms and high morbidity and mortality.

Methods: A study on the prevalence of hepatitis A, B and D markers among 143 clinically healthy school students was carried out. The students were selected randomly from 4 schools in the city. The subjects provided epidemiological data regarding viral hepatitis and a venous blood sample to determine HBsAg, anti HBc antibody, anti-HBc IgM, anti HAV and anti HDV by the ELISA technique (Abbott Lab.). **Results:** A total of 93 males and 50 females participated in the study. The mean age was 13.2 years (7-20 y.). Anti HAV was detected in 140 of them (98%). Prior infection by HBV was detected in 117 (82%) and an active infection in 4 of them (2.7%). The rate of HBsAg carriers was 16.0% (23). HDV infection was found in 21 of 117 (17.9%) individuals infected by the HBV. HBV infection and the previous use of injections represented a significant association (OR:3.7 IC 1.3-11, $p < 0.012$). No differences in sex were noted. **Conclusion:** A high prevalence of HAV, HBV, and HDV was found among school students in Huanta and this was the first report of hepatitis delta in the area. The association of HBV infection and the use of injections was meaningful. The high prevalence of HBV and HDV suggests the existence of a relationship to the morbidity and mortality by hepatitis in Huanta, thus the need for control programs by means of immunization against HBV.

KEY WORDS: Viral hepatitis, hepatitis A, hepatitis B, Delta hepatitis.

INTRODUCCION

Se han identificado a la fecha cinco virus como responsables de hepatitis (A,B,C,D,E), con características epidemiológicas bien definidas en las diversas zonas y poblaciones del mundo (1) existiendo además evidencias epidemiológicas de otro virus de transmisión parenteral.

Para la hepatitis viral A (HVA), se reconoce una alta prevalencia en edades tempranas de la vida en los países en vías de desarrollo y una muy baja prevalencia en los países con elevados niveles de desarrollo económico, describiéndose varios patrones de endemicidad (2,3,4,5). El virus de la hepatitis viral A (VHA) es transmitido característicamente por la vía fecal-oral, siendo los vehículos de transmisión el agua y/o alimentos contaminados (6) y causa una enfermedad autolimitada, sin conllevar a la cronicidad y su expresión clínica está relacionada a la edad de adquisición; así entre niños menores de 6 años solamente 50% desarrolla enfermedad y cerca del 10% de estos desarrollan enfermedad típica con ictericia (7). La severidad de la enfermedad se incrementa con la edad. Entre niños mayores 40-50% de los que enferman desarrollan ictericia, mientras que los adultos desarrollan ictericia en el 70 al 80%.

Respecto a la hepatitis viral B (HVB), un grupo de expertos de la OMS, ha estimado que más de dos mil millones de habitantes en el mundo, han sido infectados por el virus de la hepatitis B (VHB), de los cuales 280 millones serán portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg) (8). La endemicidad de la HVB, puede determinarse mediante estudios de prevalencia, tomando como índice a marcadores serológicos como el antígeno de superficie (HBsAg) y

anticuerpos anti-HBsAg o anti-HBc. De acuerdo a ello se consideran poblaciones con baja endemicidad cuando la tasa de prevalencia del HBsAg en población aparentemente sana es menor de 1% y la tasa de prevalencia de infección previa es menor al 15%, moderada cuando la presencia de portadores del HBsAg está entre 2-7% y la tasa de infección previa entre 15-40%, y alta cuando la prevalencia de portadores de HBsAg es mayor al 8% y/o la tasa de prevalencia de infección previa superior a 45% (9).

En general al Perú se le ha ubicado entre los países de endemicidad intermedia para HVB, tomando como promedio la prevalencia del HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg (10,11,12); sin embargo es importante destacar que hay diferencias marcadas en las diversas regiones geográficas del país, así en la selva la endemicidad está entre media y alta (10,13,14) con prevalencias de HBsAg que van del 2.5% en población de la ciudad de Iquitos, hasta el 29% en población nativa (14), en la costa la prevalencia está entre 0.2 a 2.2% (6). En la sierra los estudios realizados hasta el momento, son coincidentes en cuanto a la baja prevalencia en esta región (12,13,15), con la excepción de Abancay, donde se ha encontrado hasta 9.8% de portadores de HBsAg ubicándola como una zona hiperendémica (16), y Huanta donde hay evidencias de la relación entre la infección por VHB y las manifestaciones agudas y crónicas de hepatitis (17,18). La infección por VHB y sus secuelas, que incluyen hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular, constituyen problemas de salud pública bien reconocidos (19) si se considera que tres cuartas partes de la población mundial viven en zonas hiperendémicas y se estima que uno a dos millones de muertes por año están directamente relacionadas a infección por el VHB (20). Por otro lado se estima que la

infección por el VHB, está asociada a más del 70% de casos de cáncer primario de hígado, una de las más importantes causas de mortalidad global por cáncer y como tal es superado solamente por la asociación entre el hábito de fumar y cáncer pulmonar (21). Se ha mostrado que localidades donde el estado de portador del HBsAg excede el 10%, la infección por VHB se relaciona con 3% de la mortalidad total (22), y se considera que 30% a 40% de los portadores crónicos del VHB que sobreviven los 30 años de edad tienen mayor riesgo de desarrollar y fallecer con cuadros de hepatitis crónica, cirrosis o cáncer primario de hígado (19).

Para la HVB se reconoce como vehículos de transmisión a fluidos corporales, en los cuales el virus es encontrado en individuos infectados, el VHB se encuentra en elevadas concentraciones en sangre, suero y exudados serosos; en moderada concentración en semen, fluidos vaginales y saliva (23,24), siendo la contaminación con sangre infectada y el contacto sexual modos eficaces de transmisión. También se ha encontrado el VHB en heces y leche, si embargo la exposición a estos fluidos no ha demostrado asociación con riesgo de transmisión del virus (25,26). Adicionalmente en zonas hiperendémicas de HVB se describe la transmisión horizontal, en la cual se desconoce el vehículo, se asume que se da de persona a persona y su mecanismo de transmisión no está definido. Se sabe que ocurre en edades tempranas de la vida y entre los miembros de la familia, a partir de casos índice que pueden ser sujetos con infección aguda o portadores crónicos del VHB. En zonas no hiperendémicas se da también este tipo de transmisión en grupos cerrados como asilos, centros de educación, cuarteles militares, etc.; los casos índice a partir de los cuales se diseminan en estos grupos, suelen ser sujetos con riesgo de infección por el VHB, como los hemodializados, hemofílicos, drogadictos endovenosos (EV), o migrantes de zonas endémicas de HVB (27).

La infección por el virus de la hepatitis Delta (VHD), está asociada a infección por el VHB y juega un rol importante en la evolución del compromiso hepático, se adquiere bajo dos formas: como una coinfección primaria conjuntamente con el VHB o como una superinfección en portadores crónicos del HBsAg; ambas formas de asociación se relacionan con hepatitis fulminante, formas crónicas de hepatitis, cirrosis y hepatocarcinoma (28,29).

Se estima que en todo el mundo, más del 5% de los portadores del HBsAg están infectados por el virus Delta (30,31).

La epidemiología de la HVD muestra dos patrones, un primer patrón endémico, que se describe en zonas con elevada prevalencia de ambos virus (HVB y HVD), como en el Mediterráneo, el Medio Oriente, y la cuenca Amazónica en Sud-América. Un segundo patrón, descrito en zonas con elevada prevalencia de portadores de HBsAg pero baja prevalencia de infección por VHD, se observa en áreas como China, Taiwan y Japón, en estas áreas, la introducción de la HVD puede causar serias epidemias con elevada mortalidad. También se puede observar un patrón epidémico en áreas de baja prevalencia de HVD como EEUU, el Norte de Europa y Australia; esta se da en individuos que tienen riesgo para quedar como portadores del HBsAg como son los drogadictos endovenosos, hemofílicos y politransfundidos.

En el Perú se ha descrito la HVD en zonas donde la prevalencia de infección por VHB es elevada como por ejemplo en Abancay donde se ha encontrado 9% de infección

por HVD y en 9.8% de portadores del HBsAg (16); y Ampama (Amazonas) donde se encontró 43.2% de portadores de HBsAg y 12% de anticuerpos anti-Delta (13).

Huanta, capital de la provincia del mismo nombre, está ubicada al norte del departamento de Ayacucho, a 2400 m.s.n.m, entre los paralelos 12° a 14° de Latitud sur y cuenta con una población aproximada de 45,000 habitantes.

La hepatitis viral en esta localidad, es conocida por su severidad y secuelas. El primer estudio serológico fué realizado en 1985 por Coronel (17), quien demuestra la existencia de HBsAg en pacientes diagnosticados clínicamente de hepatitis. Posteriormente Colichón y col (18) en 1989, estudian marcadores serológicos para hepatitis viral en 100 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis, encontrando que 29 pacientes tenían HVB, 4 de estos fallecieron por hepatitis fulminante. Los marcadores para hepatitis Delta en ese estudio fueron negativos.

En el Hospital General de Huanta entre 1967 y 1989, se registraron 1,714 casos de hepatitis viral con diagnóstico clínico, 549 (32%) de ellos eran menores de 5 años y 532 (31%) tenían entre 5 a 14 años (32); por otro lado al revisar los registros de certificados de defunción, en la Municipalidad de Huanta, las causas de defunción ocurridas entre 1960-1992, encontramos 7,996 defunciones, encontrándose que el 8.16% correspondieron a enfermedades hepáticas como hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma, adicionalmente 324 (49.6%) de los fallecidos por enfermedades relacionadas al hígado fueron menores de 20 años (32).

Dada la elevada morbi-mortalidad por hepatitis en Huanta, y no existiendo estudios de prevalencia de las hepatitis virales en la zona, realizamos este estudio con el objetivo de conocer la prevalencia de infección por los tipos de hepatitis virales A, B y Delta en escolares aparentemente sanos de esa localidad.

II. SUJETOS Y METODOS

El estudio se realizó en la zona urbana de la ciudad de Huanta, la cual está ubicada en la Región Yunga, a 2,400 metros sobre el nivel del mar, entre los paralelos 12° a 14° de Latitud Sur, entre la cadena central y oriental de los Andes, en la Provincia de Huanta (Ayacucho-Perú).

Población de estudio

Se incluyeron en el estudio, escolares aparentemente sanos al examen clínico, de los 4 Centros Educativos (CE) nacionales mixtos existentes, que cuentan con primaria y secundaria. A estos C.E acuden personas de todos los niveles socio-económicos. Estos C.E. están ubicados en diferentes lugares del perímetro urbano de la ciudad de Huanta. Los C.E. incluidos son: Colegio Nacional (CN) «Gonzalez Vigil», CN «María Auxiliadora», CN «San Francisco», CN «Gervasio Santillana». Se coordinó con los directivos y docentes de cada uno de los CE y se explicó a los padres los beneficios y riesgos del estudio, solicitándosele su consentimiento antes de incluir a sus hijos.

Tamaño muestral.

La población escolar al momento del estudio fué de 5,000 (3,000 varones y 2,000 mujeres) se calculó una muestra de 145, mediante el programa estadístico EPI-INFO versión 5. Este cálculo se hizo considerando una prevalencia

TABLA Nº 1.

Marcadores serológicos de Hepatitis virales A, B y Delta, en escolares aparentemente sanos de Huanta.

RESULTADO	HVA		HVB		HVD
	Infección previa. anti-HVA	Portador AgsHB	Infección previa anti-AgcHB	Infección Aguda. IgM anti-AgcHB	Infección HVD anti-VHD
Positivo	140 (97.9%)	23 (16.0%)	117 (81.8%)	4 (2.7%)	21 (14.7%)
Negativo	3 (2.1%)	120 (84.0%)	26 (18.2%)	139 (97.3%)	122 (85.3%)

TABLA Nº 2.

Marcadores serológicos de Hepatitis viral A, B y Delta, en escolares aparentemente sanos de Huanta. Distribución por grupos de Edad

Grupo de	Ap anti VHA	Marcadores de VHB			anti VHD
		AgsHB	AgcHB	anti IgM AgcHB	
7-10 a n=29	29 (100%)	3 (10.3%)	20 (68.9%)	0	6 (20.7%)
11-15a n=65	64 (98.4%)	17 (26.1%)	58 (89.2%)	3 (4.6%)	12 (18.5%)
16-20 a n=49	47 (95.9%)	3 (6.1%)	39 (79.6%)	1 (2%)	3 (6.1%)
TOTAL n=143	140 (98.0%)	23 (16.0%)	117 (82%)	4 (2.8%)	21 (14.6%)

TABLA Nº 3.

Marcadores serológicos para hepatitis A, B y Delta según sexo, en escolares aparentemente sanos de Huanta. 1991

SEXO	Ap anti VHA	Marcadores de HVB			Ap anti-VHD
		AgsHB	Ap anti AgcHB	IgM anti AgcHB	
Masculino n=93	91 (97.8%)	14 (15.1%)	78 (83.9%)	3 (3.2%)	13 (14.0%)
Femenino n=50	49 (98.0%)	9 (18.0%)	39 (78.0%)	1 (2.0%)	8 (16.0%)
TOTAL N=143	140 (97.9%)	23 (16.1%)	117 (81.8%)	4 (2.8%)	21 (14.7%)

TABLA N° 4

Asociación de infección de HVB y HVD, en escolares aparentemente sanos de Huanta, 1991.

ANTICUERPOS ANTI-DELTA	MARCADORES POSITIVOS DE VHB			
	AgHB + Anti-AgHB	%	Anti-AgHB	%
Positivo n=21	13/21	61.9 %	8/21	38.1%
Negativo n=122	10/122	8.2%	109/122	89.3%

TABLA N° 5.

Factores de riesgo para infección por VHB en escolares infectados y no infectados.

ANTECEDENTES	Infección por VHB (Anticuerpos Anti-AgHB)					
	SI	%	NO	%	OR	IC 95%
Uso de Inyectables	62/117	52.9	6/26	23.0	3.7	1.3-11 *
Extracción dental	50/117	42.7	8/26	30.7	1.6	0.6-4.6
Curación dental	47/117	40.1	9/26	34.6	1.2	0.4-3.3
Antecedente de ictericia en el encuestado	23/117	19.6	2/26	7.6	2.9	0.6-19.3
Antecedente de ictericia en algún familiar	32/117	27.3	6/26	23.0	1.2	0.4-3.8
Picadura por mosquito	102/117	87.1	22/26	84.6	1.0	0.8-1.3
Viajes fuera de Huanta	76/117	64.9	17/26	65.3	0.9	0.3-2.5

* p=0.01

dos al HBsAg, 8 (38.1%) fueron negativos al HBsAg pero eran positivos a Ap anti-HBc. No se encontró anticuerpos anti-Delta en los 26 sujetos no infectados por VHB. (Tabla N° 4).

Se trató de detectar la presencia de factores de riesgo para hepatitis. Respecto a HVA, 42 (30%) carecían del servicio de agua y 75 (53%) de servicio de desagüe; por el escaso número de estudiantes sin infección previa por VHA (3/143) no es posible evaluar en este estudio estos factores de riesgo. Se trató de determinar si los sujetos infectados con VHB tenían más asociación con alguna actividad o antecedente. Detectándose un mayor riesgo de infección por VHB en los que tenían el antecedente de uso de inyectables (OR: 3.7, IC

95% 1.3 -11). Se encontró asociación entre infección por VHB y el antecedente de extracción dental (OR:1.6) e ictericia (OR:2.9), sin embargo no se encontró significancia estadística.(Tabla N° 5).

Cuando se evaluó si existía asociación entre el antecedente de viajes fuera de Huanta e infección por VHB y HVD, no se encontró diferencia estadística entre los estudiantes que viajaron a áreas de costa o selva comparados con los que no salieron de Huanta. Debe resaltarse que los 4 escolares en quienes se encontró anticuerpos IgM anti HBc (marcador de infección reciente) negaban viajes fuera de Huanta, por lo que puede suponerse que la infección fué adquirida en Huanta.

Manifestaron el antecedente de ictericia, 7 (24%) del

grupo de 7-11 años, 11 (17%) del grupo de 11-15 años y 7 (14.8%) del grupo de 16-20 años.

Respecto a los antecedentes de transfusión sanguínea, intervenciones quirúrgicas, relaciones sexuales y picadura por mosquitos, no se encontró asociación significativa, cuando se comparan infectados y no infectados por VHB.

Cuando se indagó por el número de familiares de cada encuestado, se supo que 65 (45.5%) de ellos tenían familias que cuentan con 3 a 6 miembros, 58 (40.6%) con 7 a 10 miembros y 20 (13.9%) con más de 10 miembros. No se encontró diferencia significativa cuando se relacionó la infección para HVB o el estado de portador con el tamaño familiar. Respecto a HVD, no se encontró asociación entre infección por VHD y los mismos factores de riesgo que se evaluaron para HVB.

IV. DISCUSION

En países en vías de desarrollo como el nuestro, la prevalencia de HVA es alta, observándose que hasta el 90% de la población se infecta generalmente antes de los 5 años y las tasas de infección progresan hasta abarcar la casi totalidad de adultos jóvenes como por ejemplo en Etiopía (1,2,3).

Las regiones geográficas del Perú, Costa, Sierra y Selva, tienen algunas diferencias en cuanto a los aspectos económico-social y cultural de sus pueblos; sin embargo las tasas de prevalencia de HVA son similares, como lo demuestran estudios previos, así Mendez (10) reporta una prevalencia de 98.6% en la Costa, 89.1% en la localidad serrana de Abancay, y 98.2% en la ciudad de Iquitos ubicada en la selva. Colichón y Col. encuentran una prevalencia de 89% de infección por VHA en población adulta de Huamanga, localidad cercana a Huanta (18); sin embargo no existen en los reportes previos datos sobre prevalencia de infección por grupos de edad, lo que no permite conocer con mayor precisión el patrón de endemidad. En el presente estudio encontramos una prevalencia de infección para VHA de 98% en población de escolares de Huanta y si se desagrega por grupos etáreos, observamos que en el grupo de 7-10 años de edad, 29 (100%) de los sujetos tienen evidencia de infección previa por VHA. Aunque estos resultados no son extrapolables a la población general, los hallazgos son parecidos a los encontrados en otras zonas del país y tienen un patrón similar al de otros países en vías de desarrollo, que tienen un patrón hiperendémico para HVA.

En la HVA, la expresión clínica de la enfermedad está relacionada con la edad, así entre los niños menores de 6 años, solamente el 50% desarrolla alguna manifestación de enfermedad y sólo un 10% presenta ictericia (22). En nuestro estudio 25 (17.4%) de los sujetos tuvieron el antecedente de ictericia y 7 de estos 25 pertenecían al grupo de 7-10 años; sin embargo siendo esta área endémica para HVA, HVB y HVD, es imposible atribuir este signo a uno de estos agentes. Conociendo que en estos escolares se observa infección por VHB y VHD en edades tempranas de la vida, se debe tener en cuenta a estos agentes para evaluar las manifestaciones clínicas como la ictericia, a diferencia de otras poblaciones con mejores niveles socio-económicos y no endémicos de HVB, donde se asume que las manifestaciones clínicas de hepatitis en niños tiene relación predominante con la HVA. Para conocer mejor las características de las hepatitis virales en relación a la edad de presentación, cuadro clínico y marcadores

serológicos, amerita realizar estudios prospectivos en dicha localidad.

Existe mayor riesgo para adquirir infección por VHA cuando las condiciones de desarrollo socio-económico y las condiciones de saneamiento básico de las comunidades son deficientes (2,3,4,5), como ocurre en la mayoría de las comunidades del Perú; debido a que sólo 3 de 143 (2%) de la población estudiada no tenía infección previa por VHA, no fue posible determinar factores de riesgo en nuestro estudio.

El hecho de elevar los niveles socio-económicos, con mejoras en el saneamiento básico y educación de las comunidades, han demostrado contribuir al control de la HVA; ejemplo de ello se observa en Alemania, donde en 1965 el 50% de los adultos mostraban evidencias de infección a la edad de 25 años; y 10 años después el 50% mostraba infección por VHA recién a los 38 años. Similares comportamientos se han observado también en Okinawa, Japón; Taipei, Taiwan; Nápoles en Italia y Atenas en Grecia (39,40,41). Cambios en la epidemiología de la HVA también se están evidenciando en países en vías de desarrollo, así en Shanghai, China, la media de casos reportados ha variado, la cual era mayor en el grupo de 5-9 años en 1960, para luego ser predominante en los mayores de 15 años en 1970. En forma similar en niños judíos de Israel, la edad de infección ha variado de menores de 5 años hacia el grupo de 5-9 años de edad (42). El mejoramiento de las condiciones de vida en Huanta, contribuirán a la reducción de enfermedades de transmisión fecal-oral, como la HVA.

Se han desarrollado vacunas contra HVA, que han demostrado eficacia y seguridad, habiéndose probado en países como Noruega, Chile y Tailandia (43). Existe mucho interés del uso en masa de esta vacuna en países desarrollados, debido a que en dichos países se ha generado un incremento de población adulta susceptible, poniéndolos en el riesgo de presentar epidemias en gran escala con cuadros más serios que en población infantil (42). Asumiendo que las deficientes condiciones de saneamiento estén condicionando una elevada prevalencia de infección por VHA, lo ideal es mejorar dichas condiciones; sin embargo la vacunación de susceptibles, constituiría una medida de control eficaz que se debe considerar, aunque una de las limitaciones para nuestros países actualmente es el costo y la disponibilidad de biológicos.

Respecto a la HVB, Huanta es una localidad que desde muchas décadas atrás, reporta una alta tasa de mortalidad por enfermedades relacionadas al hígado, como hepatitis fulminante, cirrosis y hepatocarcinoma, constituyendo estas enfermedades el 8% de las causas de defunción en dicha localidad (32). Coronel mostró por primera vez en 1987, la presencia del HBsAg en pacientes ictericos (17). Posteriormente Colichón y col. en 1989, en un estudio de 100 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis, encontraron que 13 pacientes (13%) tenían HVB, 4 de ellos fallecieron con hepatitis fulminante (18). Si embargo no existen estudios previos sobre la prevalencia de infección por VHB en esa área.

Nuestro estudio muestra una tasa de prevalencia de infección por VHB de 82% en población escolar, aunque esta tasa no es extrapolable a población general, podría asumirse que la prevalencia en la población general de Huanta pueda ser similar. Adicionalmente hemos encontrado positividad para HBsAg en 23 de 143 (16%) escolares lo que constituye una prevalencia de 16% de portadores de HBsAg (ninguno de ellos tenían IgM anti-HBc positivo). De estos 23 portadores de HBsAg 20 (86.9%) eran menores de 15 años, lo que sugiere

que la infección ha ocurrido tempranamente, mostrando un patrón hiperendémico para HVB.

También es importante destacar que se encontró una tasa de prevalencia de 2.7% de infección reciente (IgM anti-HBc positivo), que apoya la calificación de hiperendémica a la población estudiada.

En Abancay (Apurímac), Indacochea y Col (16) han encontrado cifras de prevalencia de 9.8% para HBsAg en población aparentemente sana, por otro lado Rolando y Col (44) en un estudio de 24 portadores crónicos de HBsAg encontraron que 18 (75%) eran escolares, hallazgos parecidos a los de nuestro estudio, siendo importante destacar que las ciudades de Huanta y Abancay, están ubicadas entre los paralelos 12° a 14° en la región Quechua, siendo valles limitados por las cadenas central y oriental de los Andes, que comparten similares características ecológicas y climáticas, diferenciándose claramente de otras localidades como Huaráz, en la vertiente occidental de los Andes, donde la prevalencia de HBsAg es de 0.7% (10). Por otro lado en Sud-América existen zonas también similares a Huanta, como Sierra Nevada de Santa Marta al Norte de Colombia, donde se ha descrito una elevada mortalidad por cuadros de hepatitis fulminante desde hace 40 años, habiéndose demostrado en los últimos años que es una área hiperendémica de HVB y HVD (45). En Huanta se ha descrito alta mortalidad por hepatitis fulminante desde hace varias décadas, es probable que el virus de la HVB, haya sido introducido de la selva, por colonos que viajaron a la selva alta cercana a Huanta y que las características ecológicas, climáticas y la presencia de una gran masa de población de susceptibles haya permitido su diseminación y perpetuación en la zona. En este estudio no se mostró diferencias significativas para los marcadores de infección entre los que viajaron fuera de Huanta, como a la selva; sin embargo debemos resaltar que los 4 escolares que tenían infección aguda al momento de la encuesta, habían negado el antecedente de viajes fuera de Huanta, por lo que probablemente la infección por HVB haya sido adquirido localmente. Cuando la infección por VHB ocurre tempranamente en la vida, como en las zonas hiperendémicas, existe mayor riesgo que los infectados queden como portadores crónicos del virus y posteriormente desarrollen formas crónicas de hepatitis, cirrosis o hepatocarcinoma; así si la infección por VHB ocurre en los menores de 1 año la probabilidad de quedar como portador es de 70 a 90%, si ocurre entre los 2 a 3 años, esa probabilidad es de 40-70%, si ocurre entre los 4 a 6 años es de 10 a 40% y si ocurre después de los 7 años es de 6 a 10% (26,46). La elevada prevalencia de infección por VHB y de portadores del HBsAg en el grupo estudiado, sugiere que la infección ocurrió tempranamente, pese a no tener datos sobre la progresión de la infección en los menores de 7 años; por lo que estos portadores tienen mayor riesgo de desarrollar formas crónicas de hepatitis, cirrosis o hepatocarcinoma.

Al observar los registros de defunción de la Municipalidad de Huanta entre 1960-1992, se calculó una tasa de mortalidad anual promedio (TMx) de 55.5 x 10,000. Del total de fallecidos en ese periodo, 653 (8.16%) correspondían a enfermedades hepáticas (TMx 4.4 x 10,000) de las cuales 360 (55%) constituyeron casos de hepatitis fulminante, 59 (9%) hepatocarcinoma y 234 (36%) cirrosis hepática. Adicionalmente de los 653 sujetos fallecidos por enfermedad relacionada al hígado, 324 (49.6%) fueron menores de 20

años (32). Aunque este tipo de información tiene limitaciones de subregistro y sesgos de diagnóstico por defecto o exceso, esta alta mortalidad estaría asociada a la elevada tasa de prevalencia de portadores crónicos de HBsAg, sugiriendo además que la infección por VHB estaría ocurriendo en edades tempranas de la vida. El hallazgo de una mayor prevalencia del estado de portador de HBsAg en el grupo de 11 a 15 años, sugeriría que los portadores de mayor edad estén falleciendo sea por hepatitis fulminante debida a sobreinfección por VHD, por cirrosis o hepatocarcinoma; como se describió anteriormente casi la mitad de los fallecidos por enfermedad relacionada al hígado, son menores de 20 años. Por otro lado es conocido el fenómeno de interferencia en infecciones virales. La infección por VHB en humanos puede ser limitado por el VHA, por superinfección del VHD o por infección por el virus de hepatitis C, con la consiguiente depuración del HBsAg en el suero (47). La tasa anual de depuración de HBsAg en portadores asintomáticos y en sujetos con hepatitis crónica es de 0.8% a 0.6% respectivamente (47). Estos mecanismos de depuración del HBsAg, también pudieran jugar un rol en la reducción del estado de portador del HBsAg en la población estudiada, aunque esta es una hipótesis que debiera ser demostrada.

Diversos estudios han mostrado que el ser varón es un factor de riesgo para quedar como portador de HBsAg y tener las secuelas de la infección por HVB (48), sin embargo existen también otros estudios que no muestran dicho riesgo en relación al sexo, como los encontrados por Hyams y col en la Región de Sudán, por Craig en Belice y Faleh en Arabia Saudita (49). En los escolares estudiados de Huanta, no encontramos diferencia significativa para marcadores de infección VHB, en relación al sexo. Si se tiene en cuenta que la transmisión vertical y perinatal en general de VHB, están directamente relacionadas a las portadoras crónicas, es importante destacar que 9 de las 50 (18%) mujeres estudiadas resultaron ser portadoras, y contribuirían a la diseminación de la infección por VHB.

Nuestro estudio fue diseñado para determinar la prevalencia, no para determinación de los riesgos; sin embargo al comparar los escolares infectados con VHB con los no infectados, encontramos que el uso múltiple de inyectables era un riesgo para infección por VHB (OR:3.7 IC 95% 1.3-11), sin embargo siendo un dato anamnésico puede tener el sesgo de información. Otros factores de riesgo para infección por VHB, como transfusiones sanguíneas, relaciones sexuales e intervenciones quirúrgicas no tuvieron asociación significativa cuando se compara infectados y no infectados por VHB.

El haber encontrado asociación significativa entre el antecedente de uso de inyectables y la infección por VHB, no explica la elevada tasa de prevalencia de infección por VHB en los grupos de edad estudiados. En zonas hiperendémicas de HVB, se han tratado de determinar otras formas de transmisión, entre las que se incluyen, la transmisión vertical de madres portadoras a sus hijos la cual puede ocurrir en el 2-5% (50) y la transmisión perinatal en general; sin embargo las crecientes tasas de infección para HBV según se avanza en la edad, que según Beasley en dichas áreas, puede ser del 5% anual (51), ha hecho pensar en lo que es la llamada transmisión horizontal en la cual se desconoce el vehículo. Existen múltiples evidencias de transmisión intrafamiliar de VHB (52) principalmente antes de los 6 años y dentro de poblaciones agrupadas como en escuelas, asilos, cuarteles militares, etc donde hay infectados agudos o portadores crónicos del virus.

El mecanismo de transmisión no está definido, sin embargo podría considerarse la íntima relación entre los sujetos infectados y susceptibles, en los que se produciría contacto con lesiones de la piel o una transferencia inadvertida de secreciones. Se ha descrito la presencia del HBsAg en juguetes, biberones, etc (53), se asume que la saliva puede jugar un rol importante como vehículo en la transmisión horizontal, si se tiene en cuenta la presencia del HBsAg en el 76% de pacientes con enfermedad aguda y en 86% de portadores crónicos de HBsAg (54). La transmisión horizontal debe considerarse como un mecanismo que estaría presente en la población estudiada, antes y durante la vida escolar, siendo otro aspecto que requiere estudiarse.

En áreas donde la densidad vectorial es alta, puede plantearse la picadura de mosquitos como un mecanismo de transmisión vectorial, sin embargo no existen estudios que demuestren categóricamente este mecanismo. Hay estudios que muestran la presencia del HBsAg en especies de mosquitos *Culex pipiens* y *Aedes vexans* (55) y otras 8 especies estudiadas por Prince y Col (56); sin embargo ninguno de ellos han demostrado replicación viral en el mosquito. En la zona urbana de la ciudad de Huanta no existen enfermedades transmitidas por vectores, aunque hay la presencia de simúlidos hematófagos. En nuestro estudio la gran mayoría de sujetos encuestados tenían al antecedente de picadura por mosquitos (87%), no siendo posible evaluar una asociación con mayor riesgo de infección por VHB, requiriéndose de estudios experimentales adecuados para tratar de demostrar este mecanismo.

La hepatitis Delta tiene una distribución mundial, y se han definido patrones de endemicidad para el HVD, de acuerdo a su prevalencia en relación a la HVB, considerando como muy baja cuando la prevalencia de infección por VHD es de 0-2% en portadores asintomáticos del HBsAg y menos del 5% en casos de hepatitis B crónica, baja cuando la prevalencia de infección por VHD es de 0-9% en portadores asintomáticos y de 10-25% en casos de hepatitis crónica o cirrosis; moderada, cuando la prevalencia es de 10-19% en portadores asintomáticos de HBsAg y 30-50% en casos de hepatitis crónica; y elevada cuando la prevalencia está por encima del 20% en los portadores asintomáticos del HBsAg y por encima del 60% en casos de hepatitis crónica.

Varios estudios han mostrado las implicancias de la infección por el VHD, así aproximadamente el 25% de casos de hepatitis fulminante están asociados a coinfección de VHB con HVD (30), además la infección por este agente agrava la enfermedad hepática crónica en los portadores del HBsAg de tal manera que aquellos portadores que tienen además anticuerpos anti-Delta, tienen 4 veces más riesgo de enfermedad crónica que aquellos que no presentan dichos anticuerpos (57).

En el Perú se ha evidenciado la presencia de infección por el virus Delta en la región de la selva como en Ampama (Amazonas), La Convención (Cuzco) y también en Abancay (18). Colichón y Col, en el estudio serológico que realizaron en 100 pacientes ictericos de Huanta, no encontraron evidencias de infección por VHD. En nuestro estudio, encontramos una tasa de infección por VHD de 14.6%; la frecuencia de asociación entre infección por VHD y VHB fué de 17.9%; y la tasa de asociación entre los que tenían infección por HVD y los portadores de HBsAg fué de 61.9%, cifras que son de hiperendemicidad para HVD entre los escolares estudiados.

Aunque el diseño del presente estudio no permite evaluar los factores de riesgo relacionados a las formas de transmisión de VHD, no encontramos asociación entre infección por VHD y los mismos factores de riesgo evaluados para HVB. Es probable que el patrón de transmisión sea no parenteral, similar al de otras áreas hiperendémicas, para cuya afirmación se requieren de estudios orientados a tal fin.

Es conocido que la infección por VHD requiere de la presencia del VHB, sea como coinfección o como sobreinfección, por lo que se espera encontrar marcadores de ambos virus cuando ocurre la asociación. En el estudio realizado encontramos que de los 21 sujetos positivos para infección por VHD, 13 estaban asociados al HBsAg y 8 asociados a anticuerpos anti-HBc sin presencia del HBsAg. La respuesta de anticuerpos contra VHD en la co-infección, difiere de la respuesta en la sobreinfección, en el primer caso la aparición de anticuerpos anti-Delta pueden demorar meses y usualmente no persisten. Por otro lado en el caso de la ocurrencia de sobreinfección los títulos de anticuerpos anti-Delta son más altos y persistentes, por lo que se encuentra con más frecuencia en los estudios de prevalencia. Usualmente los marcadores para VHD se encuentran en aquellos sujetos con HBsAg, aunque se pueden encontrar en ausencia del HBsAg en los casos de co-infección, lo cual implica que debe encontrarse a cambio anticuerpos IgM anti-HBc (28). El hallazgo de 8 sujetos con anticuerpos anti-Delta más IgG anti-HBc sin presencia de HBsAg, sugiere infección aguda o crónica por HVD, en la que se depuró el HBsAg.

Es conocida la interferencia del VHD sobre la actividad del VHB, lo cual ha sido demostrado en la clínica (58) y en infecciones experimentales (59). Esta interferencia de la replicación del VHB se ha evidenciado por los bajos niveles de HBsAg, HBeAg y DNA-HVB en sueros de pacientes con infección aguda o crónica de HVD (60). Ocasionalmente la superinfección por HVD puede terminar con el estado de portador de HBsAg y depurar ambas infecciones, por HVB y HVD. Probablemente cuando la superinfección ocurre en sujetos positivos a HBeAg/HVB-DNA, la replicación masiva de VHB provee una base para la síntesis de VHD, en consecuencia el efecto inhibitor del agente Delta es más eficiente. El efecto citopático masivo incrementaría su efecto inmunológico, alterando la replicación del VHB y eliminándolo de los hepatocitos, de tal modo que se estarían depurando ambos agentes (61). En el caso de los 8 sujetos estudiados, con evidencias de infección por VHB y VHD por la presencia de anticuerpos anti-HBc, pero sin presencia del HBsAg, pudiera estar ocurriendo la depuración descrita en los estudios antes mencionados, siendo un fenómeno que amerita ampliar estos estudios en nuestro medio, que incluyan la búsqueda de material genético del VHB y VHD, tanto en sangre como en tejido hepático.

La elevada prevalencia de infección por VHB y VHD en la población estudiada, sugeriría una relación con la alta tasa de mortalidad por hepatitis fulminante y las formas crónicas de enfermedad hepática, en menores de 20 años de Huanta.

Existen en la actualidad vacunas seguras y efectivas para la prevención de la HVB (62), por lo que en varias zonas hiperendémicas de HVB en América y en el mundo, se realizan programas de vacunación masiva en población infantil, priorizando a los recién nacidos y menores de 6 años, con el objetivo de reducir la morbi-mortalidad debidas a la HVB y

sus secuelas. Estos programas están tratando de ser integrados al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) existente en cada país, pues además de reducir la morbi-mortalidad por HVB, tienen la ventaja potencial de mejorar las coberturas de las otras vacunas (63), como ya se mostró en el Perú, en un área similar a Huanta como es Abancay (64,65).

Agradecimientos:

A los Drs. Alejandro LLanos, Juan Echevarría, Alejandro Bussalleu, Luis Cordero, a la Srta Roxana Lescano y al personal del Hospital de Huanta.

BIBLIOGRAFÍA

1. DEINHARDT F. Human Viral Hepatitis: Hipotesis to fact. En: Viral Hepatitis and Liver Disease. Proceeding of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: Contemporary issues and future prospects. F BLAINE HOLLINGER, STANLEY M LEMON, HAROLD S MARGOLIS, WILLIAMS & WILKINS. Baltimore. 1991, 5-11.
2. TSEGA E, MENGESHA B, HANSSON BG. Hepatitis A, B and Delta infection in Ethiopia: A serologic survey with demographic data. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 344-351.
3. BENSABATH G., HADLER SC, PEREIRA SOARES MC et al. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brasil's Amazon Basin. *Bulletin of the Pan American Health Organization* 1987; 21: 6-27.
4. FROSNER GG, PAPAVALANGELOU G. Antibody against hepatitis A in seven different European countries. Comparison of prevalence data in different age groups. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 63-69.
5. STEFFEN R, RICKENBAUGH M, WILHELM U, HELMINGER A.: Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987; 156: 84-91.
6. DIENSTAG JL, ROUTEMBERG JA, PURCELL RH, et al. Foodhandler-associated outbreak of hepatitis type A. An immune microscopic study. *Ann Intern Med* 1975; 83: 647.
7. HADLER SC, MCFARLAND L. Hepatitis in Day Care Centers: Epidemiology and prevention. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 548-557.
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded Programme on Immunization. UPDATE November 1989.
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded Programme on immunization. Protocol for assessing prevalence of hepatitis B infection in antenatal patients. WHO/EPI/GEN/90.6.
10. MENDEZ M., ARCE M, SÁNCHEZ S y col. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol Of Sanit Panam*. 1989; 106: 127-138.
11. HADLER SC, FAY OH, PINHEIRO F Y MAYNARD JE. La Hepatitis en las Américas: Informe del Grupo colaborador de la OPS. *Bol Of Sanit Panam* 1987; 103: 185-208.
12. VILDÓSOLA H, FARFÁNG, COLÁNE, et al. Prevalencia del Antígeno de superficie del Virus de la Hepatitis B en población general de Costa, Sierra y Selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev Gastroen Perú* 1990; 10: 96-101.
13. RUÍZ CHÁVEZ R. Marcadores serológicos de hepatitis viral en la región amazónica del Perú: Estudio de una población representativa. *Diagnóstico* 1989; 24: 5-9.
14. COLICHÓN Y A. Distribución seroepidemiológica de la hepatitis B y hepatitis Delta en diferentes comunidades indígenas de la Selva Peruana. (Tesis doctoral). Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1989.
15. MADALENCOITIA J, ISHIDA N, UMENAYT. et al. The prevalence of hepatitis B antigen among hepatitis patients and residents of Perú. *Bull Pan Am Health Organ* 1960; 9: 142-47.
16. INDACOCHEA S, GOTUZZO E, DE LA FUENTE J, PHILIPS I, WHIGNAL S. Elevada prevalencia de hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Revista Médica Herediana* 1991; 2: 168-71.
17. CORONEL LG. Incidencia de marcadores de HBsAg en pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis en el Hospital de Huanta-Ayacucho, 1985-1986. (Tesis Bachiller) Ayacucho, Perú: Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga, 1987.
18. COLICHÓN A., GALVEZ J y col. Hepatitis No-A, No-B en el Perú?: Estudio de marcadores serológicos en 100 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis viral en Huanta-Ayacucho. *Diagnóstico* 1989; 24: 10-17.
19. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Progress in the control of viral hepatitis: Memorandum from WHO Meeting. *Bull World Health Organ* 1988; 66: 443-455.
20. SHERLOCK S. Hepatitis B: The disease. *Vaccine Supplement* 1990; 8: S6-S9.
21. PALMER R AND HWANG LY. Overview on the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. En: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. Williams & Wilkins, Baltimore USA. 1991, 532-534.
22. BEASLEY RP AND HWANG LY. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: *Viral and Liver Disease*. Vyas GN, Dienstag JL and Hofnagle JH. Grune and Stratton, New York USA. 1984, 209-224.

23. JENISON SA, LEMON SM, BAKER LN, et al. Quantitative analysis of hepatitis B virus in saliva and semen of chronically infected homosexual men. *J Infect Dis* 1987;156: 299-307.
24. DARANI M, GERBER M. Hepatitis B antigen in vaginal secretions. *Lancet* 1974;2: 1008.
25. FRANCIS DP, FAVERO MS, MAYNARD JE. Transmission of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 1981;1: 27-32.
26. SHAPIRO CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 433-7.
27. FRIEDE A, HARRIS JR, KOBAYASHI JM, SHAW FE, SHOEMAKER NAVAS PC, KANE MA. Transmission of hepatitis B virus from adopted Asian children to their American families. *Am J Public Health* 1988;78: 26-9.
28. RIZZETO M., VERNE G., RECCHIS S. Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen. With intrahepatic expression of delta antigen. An active and progressing disease unresponsive to immune suppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983;98: 437.
29. FARCI P, SMEDILE A, LAVARINI C, et al. Delta hepatitis in inapparent carriers of hepatitis B surface antigen. A disease simulating acute B hepatitis progressive to chronicity. *Gastroenterology* 1983;85: 669-673.
30. FIELDS HOA, HADLER S. Delta hepatitis: A Review. En: *Journal of clinical Immunoassay*. Reprinted by the US Department of the Health and Human Services Public Health Service. 1990: 128-42.
31. FAYOH., GOUDEAU A. AND MAYRAND J. Strategies for implementing successful Hepatitis B vaccination Programs. En: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. Williams & Wilkins, Baltimore USA 1991, 831-33.
32. CABEZAS C. Las hepatitis virales como problema de salud en Huanta 1993 (En prensa).
33. GRADY, GF, LEE VA, PRINCE AM et al. Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1978;138: 625.
34. Auszyme Monoclonal: Antibody to hepatitis B surface antigen (mouse monoclonal); Peroxidase (Horse radish) conjugate. Qualitative Third Generation Enzyme Immunoassay for the Detection of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in Human Serum or Plasma. Abbott Laboratories. February 1990.
35. Corzyme-M: Enzyme Immunoassay for the Qualitative Determination of Specific Antibody (IgM anti-HBc). Abbott Laboratories. March 1991.
36. ABBOTT ANTI-DELTA EIA: In vitro Enzyme Immunoassay for the Qualitative Determination of Total Antibody to Delta Antigen (anti-Delta) in Human Serum or Plasma to Aid Diagnosis of Hepatitis D Virus Infection in Hepatitis B positive Individuals. Abbott Laboratories. September 1990.
37. Corzyme: Enzyme Immunoassay for the Qualitative Determination of Total Antibody to Hepatitis B Virus Core antigen in Serum or Plasma. ABBOTT LABORATORIES. January 1991.
38. HAVA EIA: Enzyme Immunoassay for the detection of total to Hepatitis A Virus in Human serum or Plasma. Abbott Laboratories. November 1990.
39. IKEMATSU H, KASHIWAGI S, NOMURA H, KAJIYAMA W, TANI S, URAGARY Y, GOTO MA. Seroepidemiologic study of hepatitis A virus infections: Statistical analysis of two independent cross-sectional surveys in Okinawa, Japan. *Am J Epidemiol* 1987;126: 50-54.
40. D'ARGENIO P, ESPOSITO D, MELE A, ORTOLANY G, ADAMO B, RAPICETTA M, FORTE P, PISANI A, SOLDOL, SARRECHIA B, STROFFOLINI T, PASQUINI P. Decline in exposure to hepatitis A and B infections in children on Naples, Italy. *Public Health* 1989;103: 385-389.
41. KREMASTINO KALAPOTHAKIT, TRICHOPOULOS D. The changing epidemiologic pattern of hepatitis A infection in urban Greece. *Am J Epidemiol* 1987;120: 703-706.
42. DEINHARDT F. Prevention of viral hepatitis A: past, present and future. In: *International Symposium on Active Immunization against Hepatitis A*. Vaccine 10; Supplement 1. 1992: S10.
43. ANDRÉ FE, D'HONDT E, DELMEN A AND SAFARY A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated A vaccine: rationale and summary of findings. En: *International Symposium on Active Immunization against Hepatitis A*. Vaccine 1992;10(Supplement 1): S160-S168.
44. ROLANDO N., FIGUEROA R., TAKANO J., y col. Estudio clínico y anatomopatológico de los portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en Abancay. *Diagnóstico* 1983;12: 5-17.
45. VILLANUEVA A, FRASER PA, GARCÍA R, OSPINO P, ARIZA P, O'BRIEN T. Hepatitis fulminante en la Sierra Nevada: Una forma de superinfección del virus Delta con el Virus B. *Biomédica* 1992;12: 49-59.
46. MAYNARD, JE, KANE, MA AND HADLER, SC. Global Control of Hepatitis B vaccine in the Expanded Programme on Immunization. *Rev Infect Dis* 1989;2(Suppl 3): S574-S575.

47. SHEEN IS, LIAW YF, CHU CM, PAO CC. Role of Hepatitis C Virus Infection in Spontaneous Hepatitis B Surface Antigen Clearance during Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Infect Dis* 1992; 165: 831-4.
48. BEASLEY PR, HWANG LY. Overview on the Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. En: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. Williams & Wilkins, Baltimore USA 1991, 532-35.
49. CRAIG PG, BRYAN JP, MILLER RE, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C infection among different groups in Belize. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49: 430-434.
50. LI L, SHENG MH, TONG SP, CHEN HZ AND WEN YM. Transplacental transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1986; 11: 872.
51. BEASLEY RP, HWANG LY, LIN CC, et al. Incidence of Hepatitis Virus infections in preschool children in Taiwan. *J Infect Dis* 1982;146: 198.
52. CRAXI A, TINÉ F, VINCI M, et al. Hepatitis B and Delta Virus Spread in the Houesholds of HBsAg Carriers. En: *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. Williams & Wilkins, Baltimore USA 1991, 293-296.
53. YEOHEK. Hepatitis B virus infection in Children. *Vaccine* 1990;8 (Supplement): S29-S30.
54. VILLAREJOS VM, VISONA KA, GUTIERREZ A, RODRIGUEZ A. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974;291: 1375-78.
55. DICK SJ, TAMBURRO CH, LEEVY CM. Hepatitis B Antigen in Urban-Caught Mosquitoes. *JAMA* 1974;229: 1627-1974.
56. PRINCE AM, METSELAAR D, KAFUKO GW, MUKWAYA LG, LING CM, OVERBY LR. Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet* 1972;247-250.
57. ARICO S. Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptom less HBsAg carriers. *Lancet* 1985;356-358.
58. KROGSGAARD K, KRYGER P, ALDERSHVILEJ, ANDERSSON P, SORENSEN TIA, NIELSEN JO, the Copenhagen hepatitis acute programme: Delta Infection and suppression of Hepatitis B Virus replication in chronic HBsAg carriers. *Hepatology* 1987;7: 42-45.
59. RIZZETO M, CANESE M, GERIN JL, LONDON WT, SLY DL, AND PURCELL RH. Transmission of the hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980;141: 590-602.
60. FROMMEL D, ALLAIN JP, COUROUSE AM, DEROSE S, TREPO D, CRIVELLI O, RIZZETO M: Long lasting abatement of HBsAg synthesis induced by acute delta infection. *Lancet* i: 656-657.
61. PASTORE G, MONNO L, SANTANTONIO T, ANAGARANO G, MILELLA M, GIANNELLI A, AND FIORE JR. Hepatitis B Virus Clearance From Serum and liver After Acute Hepatitis Delta Virus Superinfection in Chronic HBsAg Carrier. *J Med Virol* 1990;31284-290.
62. SCHEIERMANN N, GESEMANN M, MAURER C, JUST M, AND BERGER R. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. En: *International Conference on Prospects for Eradication of Hepatitis B Virus*. *Vaccine* 1990;8(Supplement): S44-S46.
63. HALL AJ, INSKIP HM, LOIK F, et al. Hepatitis B vaccine in the expanded programme of immunization: The Gambian experience. *Lancet* 1989;i: 1057-60.
64. CABEZAS C. Progress report on hepatitis B vaccination in the Americas. Perú. En: *Report of the PAHO Workshop on Viral Hepatitis Pre-meeting to the 10th Annual Meeting of the EPI/Polio TAG*. Rio de Janeiro, Brasil, March 15, 1992.
65. CABEZAS C, ECHEVARRÍA C, GOMEZ G., GOTUZZO E. Programa Piloto de Inmunización contra Hepatitis Viral B (HVB) dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Abancay (Perú). Abstracto N°57 VI CONGRESO PANAMERICANO DE INFECTOLOGIA, Viña del Mar, Chile, 26-29 de Mayo 1993.

HIPERENDEMICIDAD DE HEPATITIS VIRAL B y DELTA EN PUEBLOS INDÍGENAS DE LA AMAZONÍA PERUANA

César Cabezas S¹, Magna Suárez J¹, Giovana Romero C¹, Carlos Carrillo P¹,
María P. García¹, Juan Reátegui S², Félix Vallenás G², Luis Torres T²

Cabezas C, Suárez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, *et al.* Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2006;23(2):114-22.[internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v23n2/a07v23n2.pdf> ⁽³³⁾

HIPERENDEMICIDAD DE HEPATITIS VIRAL B y DELTA EN PUEBLOS INDÍGENAS DE LA AMAZONÍA PERUANA.

César Cabezas S¹, Magna Suárez J¹, Giovana Romero C¹, Carlos Carrillo P¹, María P. García¹, Juan Reátegui S², Félix Vallenás G², Luis Torres T²

RESUMEN

Objetivos: Determinar la prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis viral B y delta en pueblos indígenas de la Amazonía, así como su distribución en las diferentes cuencas y cuales son los factores de riesgo asociados. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal en 870 pobladores de 37 comunidades nativas distribuidas en 12 cuencas de la Amazonía peruana. Se obtuvieron datos epidemiológicos en relación a hepatitis viral B y delta y una muestra de sangre venosa para determinar la presencia de HBsAg, HBeAg, anticuerpos totales anti-HBcAg, IgM Anti-HBcAg, Anti-HBeAg y anti delta usando la técnica de ELISA. **Resultados:** La edad promedio fue de 22,7 años (1-94 a), 50,7% (441/870) fueron varones. Se determinó infección previa por HVB en 519 (59,7%) e infección reciente en 16 (1,8%). Se encontraron 82 portadores de HBsAg (9,4%) de estos 18 (21,9%) tenían HBeAg positivo, y 15 (83,3%) eran varones. 44,2% de los menores de diez años tenían antecedente de infección, 39% (32/82) de los portadores de HBsAg tenía infección por HVD. Fue mayor la prevalencia de HVB en nativos (64,3%) que en mestizos (50,6%); así como en las cuencas de la selva norte (73%) que en las de centro y sur (42%). La infección por HVB se encontró asociada con el consumo de masato (OR: 4,9; IC95%: 3,4-7,4) y al antecedente de mordedura por murciélago (OR: 1,7; IC95%: 1,2-2,4). No se encontró diferencias significativas con relación al sexo. **Conclusiones:** La población indígena y mestiza de las diferentes cuencas de la Amazonía peruana es hiperendémica para la infección por hepatitis viral B y delta.

Palabras clave: Prevalencia; Hepatitis B; Hepatitis Delta; Indígenas; Amazonia (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of serological markers for viral hepatitis B and delta in indigenous communities in the Peruvian Amazon jungle, as well as their distribution in the different river basins and what are the associated risk factors. **Materials and methods:** A cross-sectional study was performed in 837 inhabitants from 37 native communities distributed alongside 12 river basins in the Peruvian Amazon jungle. Epidemiological data were obtained with respect to the presence of viral hepatitis B and delta, and a venous blood sample was taken in order to determine HBsAg, HBeAg, total anti-HBcAg anti-HBcAg IgM, and anti-delta antibodies using an ELISA technique. **Results:** Average age in the studied population was 22.7 years (range 1-94 years), and 50.7% were male. Previous infection caused by hepatitis B virus was determined in 519 (59.7%) subjects, and a recent infection was detected in 16 (1.8%) subjects. 82 HBsAg carriers were found (9.4%); of them, 18 (21.9%) were positive for HBeAg, and 15 (3.3%) were male. 44.2% of subjects less than ten years old had past history of infection. 39% (32/82) of HBsAg carriers had also hepatitis delta virus infection. The prevalence of HBV was higher in natives (64.3) compared to that in mestizos (50.6%); as well in northern jungle river basins (73%) compared to findings in central and southern areas (42%). HBV infection was associated with masato (liquor made of yucca) use (OR: 4.9; 95% CI: 3.4 - 7.4) and with history of being bitten by bats (OR: 1.7; 95% CI: 1.2 - 2.4). There were no significant differences with respect to sex distribution. **Conclusions:** Viral hepatitis B and delta is hyperendemic in indigenous and mestizo populations in different river basins in Peruvian Amazon jungle.

Key words: Prevalence; Hepatitis B; Hepatitis Delta; Indigenous; Amazon region (source: DeCS BIREME).

¹ Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Programa de Salud Indígena, Asociación Interétnica de Desarrollo de la Selva Peruana (AIDSESP), Lima, Perú.

Este estudio contó con el apoyo financiero de la Cooperación Española y la Cooperación Amazónica, en el marco del Convenio entre AIDSESP y el INS para el desarrollo y promoción de investigaciones aplicadas a la salud de los pueblos indígenas.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una de las causas importantes de enfermedad aguda, crónica y de mortalidad en todo el mundo¹. Se estima que globalmente más de dos billones de habitantes han sido infectados por virus de la hepatitis B (HVB), de los cuales 350 millones son portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg). Tres cuartas partes de la población mundial viven en zonas con significativos niveles de infección. Un millón de muertes en un año están relacionadas directamente con infección por HVB, estando los portadores del virus en elevado riesgo de fallecer por hepatitis crónica activa, cirrosis o hepatocarcinoma².

La hepatitis viral delta (HVD), esta asociada con HVB y cumple un papel importante en la enfermedad crónica, así, 82% de portadores del antígeno de superficie (HBsAg) y hepatitis crónica activa, y 52% con cirrosis tienen antígeno delta, comparado con aquellos portadores de HBsAg sin enfermedad hepática donde no se detecta antígeno delta³⁻⁵. El virus delta puede ser adquirido como una coinfección primaria junto con la HVB, o como una superinfección en un portador del virus de la HVB⁶, ambos pueden estar asociados con hepatitis fulminante, además de su mayor predisposición para hacer las formas crónicas de la enfermedad^{6,7}.

En Latinoamérica es reconocida la importancia de la HVB, por la elevada tasa de portadores del HBsAg, especialmente en zonas tropicales, particularmente en la cuenca Amazónica^{8,9}. El Perú, un país con aproximadamente 27 millones de habitantes, tiene un promedio de prevalencia para el HBsAg entre 1 - 2% y de 20 - 30% para anticuerpos contra HBsAg. Sin embargo, debido a su variada geografía, hábitats y grupos poblacionales, presenta zonas hiperendémicas en diez departamentos que cuentan con selva alta y áreas rurales de la selva baja^{10,11}; y en algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes, como Abancay y Huanta^{12,13}.

El Perú es un país pluricultural y multilingüe, lo cual se expresa en la coexistencia de 72 etnias, siete ubicadas en los andes y 65 en el área amazónica, denominadas comunidades nativas. Actualmente comparten el espacio que tradicionalmente era de ellos, con los emigrantes o colonos¹⁴. Estudios previos realizados en comunidades nativas de la selva muestran la elevada prevalencia de hepatitis B y delta, en tres de los ocho pueblos idiomáticos más importantes de la selva, Jívaros (Nordeste), Pano (Ucayali) y Arawak (centro y Sudeste) áreas donde 82,9% de los indígenas estudiados presentan marcadores serológicos para HVB, y 17,1% es considerado como

portador asintomático de la HVB. Igualmente, en 6,1% se encuentra anticuerpos contra HVD¹⁵.

Existiendo evidencias de este problema, era importante confirmar los hallazgos, contemporizarlos y proyectarlos para orientar las medidas de control, mas aun conociendo el éxito de los programas de vacunación en zonas hiperendémicas¹⁶⁻¹⁹.

MATERIALES Y MÉTODOS

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se realizó un estudio transversal prospectivo entre julio a octubre de 1996, en 12 cuencas de los principales ríos de la selva peruana, se incluyeron en el estudio a los habitantes de las 37 comunidades indígenas de la Amazonia del Perú seleccionadas y a los grupos de mestizos que viven con ellos.

El marco muestral se construyó según el censo e información del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)²⁰, así como los registros de la población en las diferentes comunidades indígenas para ser incluidas en la programación inicial. Se calculó el tamaño muestral según el número de habitantes de cada una de las comunidades elegidas en las diferentes cuencas hidrográficas de la selva peruana, usando el programa EPI-INFO 6.0. Este cálculo se hizo considerando una prevalencia esperada de 5 a 10% de portadores de HBsAg con un nivel de confianza de 95%.

Se eligieron cuencas de los ríos del norte, centro y sur de la selva, que corresponden a los principales ríos de la Amazonia Peruana (Amazonas, Marañón, Ucayali) o a sus principales afluentes; seleccionada la cuenca, se eligieron aleatoriamente las comunidades con más de 100 habitantes, que se encuentren ubicadas al inicio de la cuenca, en la mitad de ella y en su unión con otro afluente mayor o su desembocadura (Figura 1).

El cálculo inicial realizado en gabinete, fue reajustado de acuerdo con la población real encontrada en las comunidades estudiadas, se seleccionaron aleatoriamente las viviendas y dentro de ellas a sus integrantes; en comunidades pequeñas se incluyeron a todos sus integrantes.

RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Procedimientos de campo. Se obtuvo información de los registros del censo por comunidades y por cuencas, luego se contactó con las organizaciones de las comunidades indígenas (AIDSESP), las autoridades comunales,



Figura 1. Cuencas hidrográficas donde se ubican las comunidades indígenas estudiadas, Perú 1996¹⁴.

las autoridades de salud y educación de las diferentes comunidades. Se capacitó al personal médico, enfermeras y técnicos de salud de las comunidades antes de proceder a la obtención de la información. Para la obtención de los datos se contó con la colaboración de los dirigentes, cuando el caso requería de traducción.

Cuestionario. Previa validación, se usó una ficha epidemiológica relacionada a hepatitis virales, donde se recogió información demográfica (edad, sexo, lugar de nacimiento, lugar de procedencia), posibles factores de riesgo (fuentes de obtención de agua para consumo, antecedente de vacunación, uso de inyectables, tatuajes, hospitalizaciones, acupuntura, extracción o curación dental, picadura por mosquitos, relaciones sexuales, consumo de masato, mordedura por murciélagos), así como el antecedente de hepatitis en el encuestado, en sus familiares y contactos.

Procedimientos de laboratorio. Previa consentimiento, se extrajo 5 mL de sangre venosa usando tubos al vacío, el suero obtenido por sedimentación se depositó en crioviales que fueron transportados en termos con hielo, desde las diferentes cuencas hasta las capitales de departamento, y luego por vía aérea al Laboratorio de Hepatitis Virales del Centro Nacional de Laboratorios de

Salud Pública del Instituto Nacional de Salud en Lima. Se determinó la presencia antígeno de superficie de HVB (HBsAg), anticuerpos totales anticore (anti HBcAg), anticuerpos anticore (antiHBc) IgM, anticuerpos totales antidelta (anti-HVD), antígeno e de HVB (HBeAg), Anticuerpos anti HBeAg (anti-HBeAg) usando la técnica de ELISA (kits Laboratorios Abbott®)²¹.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Antecedente de hepatitis. Presencia de signos de ictericia (respuesta positiva a la pregunta "se pusieron los ojos amarillos").

Antecedentes de cirrosis o cáncer de hígado. Si se tenía estos diagnósticos dados por un servicio de salud.

Uso de inyectables. Si el sujeto recibió inyectables intramuscular o endovenoso por lo menos una vez, aplicado en el centro de salud, hospital o por un empírico.

Extracción o curación dental. Si tuvo extracciones o curaciones dentales por lo menos una vez, realizadas por un odontólogo o por un empírico.

Hospitalización o cirugía. Si fue hospitalizado por lo menos una vez o sometido a algún procedimiento quirúrgico.

Tatuajes. Si alguna vez en su vida se hizo tatuajes y compartió el instrumento usado para tal fin.

Picadura por mosquitos. Si fue muy frecuente (más de diez veces diarias).

Mordedura por murciélagos. Si le sucedió por lo menos una vez por semana.

Infección aguda por HVB. Sujetos con anticuerpos IgM anti-HBcAg positivo.

Infección previa por HVB. Sujeto con anticuerpos totales anti-HBcAg positivo.

Portador crónico de HVB. Sujeto con HBsAg positivo e IgM anti HBcAg negativo.

Infección activa de HVB. Portador crónico de HBsAg y HBeAg positivo.

Infección por HVD. Sujeto con anticuerpos totales anti-HVD positivo.

Niveles de endemicidad. Ver tabla 1.

Tabla 1. Niveles de endemicidad según la prevalencia de marcadores para hepatitis viral B y delta.

Prevalencia	Endemicidad		
	Baja	Intermedia	Alta
Prevalencia de HBsAg	1%	2-7 %	≥ 8%
Prevalencia anti-HBcAg	15%	15-40%	> 40%
Prevalencia de HVD en portadores de HBsAg	0-9%	10-19 %	≥20%

ASPECTOS ÉTICOS

El personal asignado a cada cuenca difundió entre la población los pormenores de la actividad por realizarse, también se realizó una sensibilización sobre la trascendencia de la HVB, HVD y de cuales eran las finalidades del estudio tales como la futura aplicación de programas de vacunación; esta actividad contó con el apoyo de los dirigentes locales como traductores. Antes de la realización del estudio se obtuvo el consentimiento verbal de los dirigentes de la comunidad y de los jefes de familia. Finalmente, se brindó atención médica a todos los integrantes de la comunidad y de acuerdo al diagnóstico se les entregó los medicamentos que cada caso requería, además de las recomendaciones médicas necesarias. En la época en que se realizó el presente estudio no existía un Comité de Ética en el Instituto Nacional de Salud.

ANÁLISIS DE DATOS

La información obtenida, se ingresó a una base de datos en el programa FOXPRO 2,5, a partir de la cual fue procesada mediante el programa EPI-INFO 6,0. Se calcularon las prevalencias con su intervalo de confianza al 95%. Se determinó la presencia y magnitud de la asociación entre los posibles factores de riesgo y la presencia de infección, calculando el OR con su IC95%, se usó la prueba exacta de Fisher o Chi cuadrado cuando fue necesario, considerando un $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

Se evaluaron 870 muestras correspondientes a 12 cuencas hidrográficas de la selva y 37 comunidades indígenas, 441 (50,7%) correspondieron al sexo masculino y 429 (49,3%) al sexo femenino. La edad promedio fue de 22,7 años (1 - 94 años). Se determinó infección previa por HVB en 519 (59,7%) e infección reciente en 16 (1,8%). La tasa de portadores de HBsAg fue de 9,4%, de éstos 18 (21,9%) presentaron HBeAg. En 32 de los 82 portadores de HBsAg (39%) se encontró infección por HVD (Figura 2). De un total de 82 portadores crónicos de HBsAg se encontraron 32 (39%) con infección por hepatitis delta.

Con relación a la distribución por sexo, se encontró una mayor tasa de infección activa con presencia de HBeAg en varones en comparación a las mujeres (OR: 5,0; IC95%: 1,44-17,40; $p = 0,007$). Para los otros marcadores no se encontró diferencia significativa con relación al sexo.

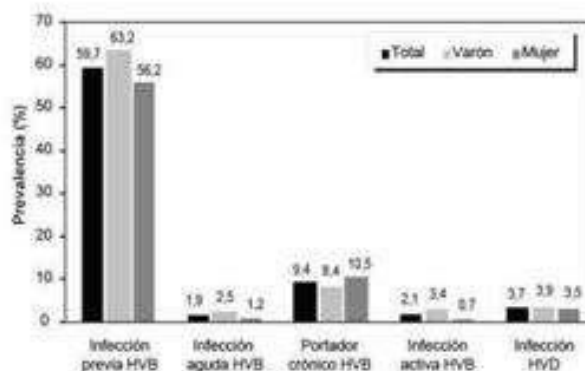


Figura 2. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis B y delta en comunidades indígenas de la Amazonia Peruana según sexo, 1996.

La tasa de infección por HVB fue creciendo progresivamente con la edad llegando hasta 82,5% en los mayores de 45 años. Se observa una mayor presencia de estado de portador de HBsAg, así como de HBeAg, si se considera el total del grupo menor de cinco años; sin embargo, si observamos a este grupo por cada año, la tasa de infección es igualmente ascendente dentro de dicho grupo de edad (Figura 3).

La prevalencia de infección, tanto para HVB y HVD, en promedio, es mayor en las cuencas de la selva norte (73%), cuando se compara con las del centro y del sur (32%). La distribución de la prevalencia de infección por cuencas y comunidades, la podemos observar en la tabla 2 y figura 4.

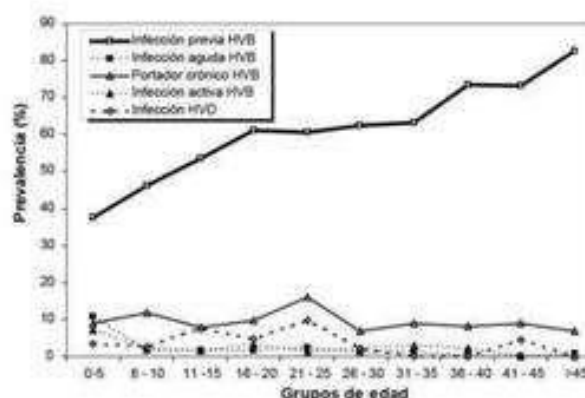


Figura 3. Distribución de la prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis B y delta en comunidades indígenas de la Amazonia Peruana según edad, 1996.

Tabla 2. Prevalencia de hepatitis B y delta en comunidades indígenas de la selva peruana. Distribución por cuencas hidrográficas estudiadas.

Cuenca	N° de muestras	Infección previa HVB		Infección aguda HVB		Portador HVB		Infección activa HVB		Infección HVD	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Río Santiago	86	59	(68,6)	0	-	15	(17,4)	1	(1,1)	8	(9,3)
Río Morona	79	54	(68,3)	2	(2,5)	5	(6,3)	0	-	4	(5,0)
Río Pastaza	103	76	(73,7)	4	(3,8)	19	(18,4)	5	(4,8)	6	(5,8)
Río Napo	73	48	(65,7)	2	(2,7)	2	(2,7)	0	-	2	(2,7)
Río Tigre	71	59	(83,0)	2	(2,8)	9	(12,6)	4	(5,6)	3	(4,2)
Río Putumayo	88	62	(70,4)	1	(1,1)	14	(15,9)	8	(9,0)	8	(9,0)
Río Ucayali	96	55	(57,2)	1	(1,0)	4	(4,1)	0	-	0	-
Río Tambopata	40	11	(27,5)	1	(1,5)	0	-	0	-	0	-
Río Madre de Dios	82	26	(31,7)	1	(1,2)	0	-	0	-	0	-
Río Urubamba	39	16	(41,0)	1	(2,5)	7	(17,9)	0	-	1	(2,5)
Río Apurímac	72	43	(59,7)	1	(1,3)	2	(2,7)	0	-	0	-
Río Mayo (Huataga)	41	10	(24,3)	0	-	5	(12,1)	0	-	0	-
Total	870	519	(59,7)	16	(1,9)	82	(9,4)	18	(2,1)	32	(3,7)

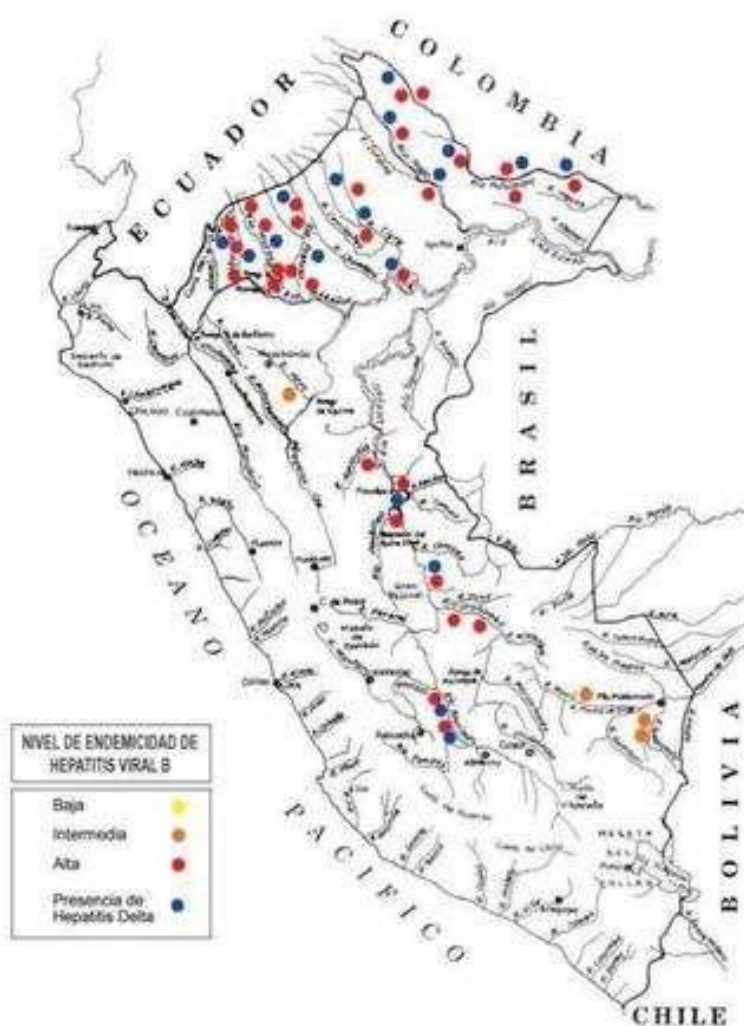


Figura 4. Distribución de la prevalencia de hepatitis viral B y delta en comunidades indígenas de la Amazonia, Perú 1996.

Tabla 3. Prevalencia de marcadores serológicos de HVB y HVD en indígenas y mestizos de las comunidades estudiadas.

Prevalencia	Indígenas		Mestizos		OR	IC	p
	n	(%)	n	(%)			
Infección previa HVB	368	(64,4)	151	(50,5)	1,78	1,34 - 2,36	0,0001
Portador HVB	59	(10,3)	26	(8,6)	1,21	0,75 - 1,96	NS
Infección HVD	14	(4,0)	4	(1,3)	1,85	0,60 - 5,68	NS
Total	571	(100)	299	(100)			

NS: No significativo.

En las comunidades, la población está constituida por indígenas/nativos y mestizos, encontrándose una mayor prevalencia de infección previa por HVB ($p < 0,05$) y HVD ($p > 0,05$) en indígenas nativos en comparación a los mestizos; sin embargo, en ambos grupos los niveles de prevalencia son elevados (Tabla 3).

Cuando se evaluó la probable asociación entre factores de riesgo para infección por HVB, con el estado de infección real, se encontró como asociaciones significativas ($p = 0,001$), el consumo de masato (OR= 4,98; IC95%= 3,37 - 7,36) y la mordedura por murciélago (OR=1,69; IC95%= 1,21 - 2,35). Los clásicos mecanismos de transmisión como cirugía previa, transfusión de sangre, tatuajes, curación y extracción dental, no fueron asociaciones significativas (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el presente estudio, confirman la hiperendemicidad de la infección por los virus de hepatitis virales B y delta en las comunidades indígenas y grupos de mestizos de la selva peruana, lo cual es un problema de salud compartido por otras comunidades ubicadas en la cuenca Amazónica del país y de los paí-

ses vecinos, como lo muestran estudios realizados en el Perú, Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela^{9,15,22-24}.

Estudios previos muestran tasas de 82,9% para infección previa por HVB y 17,1% de portadores de HBsAg en comunidades indígenas¹⁵, la prevalencia en promedio encontrada en nuestro estudio de 59% para infección previa por HVB y 9,8% de portadores de HBsAg, están en el rango de hiperendemicidad. Estas diferencias pueden deberse al diseño de los estudios para la elección de la población a ser estudiada. Las variaciones de la prevalencia, entre las comunidades de las cuencas del norte y sur, son también coincidentes tanto para HVB como para HVD, siendo mayor en las comunidades ubicadas en las cuencas del norte en comparación a las del sur. Estas variaciones entre las cuencas pudieran obedecer a diferencias inmunológicas en las diferentes etnias y su mayor susceptibilidad a la infección y mayor predisposición a quedar como portadores crónicos, teniendo por tanto mayor proporción de reservorios humanos que perennizan la infección o algunas costumbres más arraigadas, como el consumo de masato.

Es importante destacar que el estudio muestra también una elevada tasa de infección en grupos de mestizos,

Tabla 4. Asociación entre factores de riesgo e infección por HVB y HVD en comunidades indígenas de la Amazonía Peruana

Antecedentes	Si		No		OR	IC 95%	p
	n*	(%)	n*	(%)			
Consumo de masato	472 / 707	(66,7)	47 / 163	28,3	4,98	3,37 - 7,36	0,001
Mordedura por murciélagos	161 / 243	66,6	351 / 618	56,7	1,69	1,21 - 2,35	0,001
Uso de inyectables	6 / 13	46,2	11 / 32	34,3	1,64	0,37 - 7,39	NS
Picadura por mosquitos	323 / 540	59,8	3 / 8	37,5	2,48	0,51 - 13,2	NS
Tatuajes	28 / 44	63,6	479 / 315	52,0	1,15	0,59 - 2,27	NS
Ictericia previa	12 / 27	44,4	11 / 24	45,8	0,95	0,27 - 3,30	NS
Extracción dental	133 / 243	50,6	373 / 596	62,5	0,72	0,53 - 0,98	0,042

* No se obtuvieron los datos de todos los pobladores, sólo se consignan aquellos que respondieron a cada pregunta. NS: No significativo.

que conviven en las comunidades con los nativos, por lo que se puede deducir que estos grupos tienen similar susceptibilidad a la infección. Estas observaciones, también se han hecho en zonas como Belice donde se muestran diferencias significativas de infección por HVB entre las diferentes etnias, variando de 5% en grupos de mestizos, a 9% en indígenas mayas, elevándose significativamente entre Creoles y Garifuná a 30 y 56% respectivamente²⁵.

Cuando la infección por HVB ocurre en edades tempranas de la vida, como en las zonas hiperendémicas, existe mayor riesgo que los infectados queden como portadores crónicos del virus y posteriormente desarrollen formas crónicas de hepatitis, cirrosis o hepatocarcinoma; así, si la infección ocurre en los menores de un año la probabilidad de quedar como portador es de 70 a 90%, si ocurre entre los dos a tres años, esa probabilidad es de 40 a 70%, y si ocurre entre los cuatro a seis años es de 10 a 40%^{25,26}. La elevada prevalencia de infección por HVB y de portadores en la población infantil de indígenas estudiados evidencian el riesgo de desarrollar las formas crónicas de infección, teniendo en cuenta, que 37,5% de los menores de cinco años y 44,2 % de los menores de diez años, tienen antecedente de infección por HVB, y 14% de los menores de cinco años son portadores crónicos del HBsAg.

Diversos estudios han mostrado que el ser varón es un factor de riesgo para quedar como portador de HBsAg y tener por tanto secuelas de la infección por HVB²⁵, sin embargo, existen también otros estudios que no muestran dicho riesgo con relación al sexo²⁵. En la población estudiada no encontramos diferencia significativa en cuanto al sexo e infección previa y estado de portador, pero sí cuando se compara la presencia del HBeAg.

El hallazgo de que 40% de los portadores crónicos varones tengan el antígeno (HBeAg), comparado con su presencia en sólo 6% en las mujeres portadoras de HBsAg, es coincidente con otros estudios en Latinoamérica donde la presencia del HBeAg, que es un marcador de actividad viral, se encuentra en baja proporción en las mujeres, si se compara con lo que ocurre en la región asiática²⁹. Esta observación conlleva a pensar que no teniendo las mujeres portadoras del HBsAg presencia significativa del HBeAg, la transmisión vertical o perinatal, no constituirían las formas preponderantes de infección, lo cual es también respaldado por la forma ascendente de la curva de infección relacionada a la edad observada en el presente estudio (Figura 3). Esta observación también se hizo en Huanta (Perú), al evaluar gestantes portadoras de HBsAg en las que de 9% de portadoras del HbsAg, ninguna tenía HBeAg y todas tenían anticuerpos

anti-HBeAg, que explicaría la baja tasa de portadores en recién nacidos y menores de un año, observándose también un progresivo incremento de infección de acuerdo con el grupo de edad^{13,30}.

Dos hallazgos que llaman la atención son la significativa asociación de infección por HVB con el consumo de masato, que es una bebida hecha de yuca, utilizando la saliva como fermento; y la mordedura por murciélagos, estas observaciones, sin embargo, son preliminares, y no se ha encontrado estudios que respalden esta asociación por lo que debería realizarse estudios prospectivos y experimentales para su confirmación como probables mecanismos de transmisión, al igual que la participación de vectores biológicos³¹.

Si bien se conoce que la mordedura por murciélagos es frecuente entre los habitantes de las comunidades indígenas, casi siempre se asoció la presencia de estas mordeduras con la aparición de brotes epidémicos de rabia silvestre³², lo cual fue confirmado en varias ocasiones, siendo la primera vez que se encuentra una probable asociación entre la mordedura por estos mamíferos hematófagos a infección por HVB, HVD. De ser real la asociación se consideraría a estos agentes como vectores mecánicos en poblaciones con elevadas tasas de viremia de HVB, y la otra opción a ser evaluada sería que puedan constituir reservorios animales en la selva, hecho que no ha sido reportado en este tipo de animales.

Por otro lado, existen múltiples evidencias de transmisión intrafamiliar de HVB¹¹, principalmente antes de los seis años, debido a las condiciones en que viven algunas comunidades, donde hay infectados agudos o portadores crónicos del virus. Si bien el mecanismo de transmisión no está bien definido, se asocia con la íntima relación entre los sujetos infectados y los sujetos susceptibles, en los que se produciría contacto con lesiones de piel o una transferencia inadvertida de secreciones. Se ha descrito la presencia del HBsAg en la saliva, y se plantea que este sea un vehículo en la transmisión horizontal³³, es más, se ha identificado el caso de una persona que contrajo la enfermedad por mordedura humana³⁴; es importante evaluar si la preparación del masato, en el que se usa saliva, puede constituir un riesgo real de infección en los susceptibles, dado que son frecuentes las lesiones dentales y de la mucosa oral en los que preparan la bebida.

Cronológicamente la endemia de HVD es un antiguo problema, por la observación de que el virus delta esté implicado en muchos de los brotes epidémicos devastadores de enfermedad ictero-hemorrágica que ocurren en

comunidades del norte de Sur América, comprendiendo la hoya Amazónica de Venezuela, Colombia, Brasil y Perú³⁵. Así, muchas veces se diagnostica fiebre amarilla en brotes de hepatitis delta, como las ocurridas en Santa Marta o en Labrea y en la selva alta peruana. La aparición de nuevas técnicas de diagnóstico como la inmunoperoxidasa han permitido aclarar el diagnóstico de hepatitis delta en fallecidos que habían sido diagnosticados previamente con fiebre amarilla³⁵.

El presente estudio confirmó la hiperendemicidad de la hepatitis viral B y delta en los pueblos indígenas de la Amazonia Peruana en 1996 lo que los pone en riesgo de extinción; basado en esta realidad se recomendó la vacunación contra la hepatitis B como parte del programa ampliado de inmunizaciones, tal como se hizo en otras áreas hiperendémicas del Perú¹⁶, ahora es necesario realizar un estudio que permita evaluar el impacto de esta intervención sanitaria.

AGRADECIMIENTOS

A las comunidades indígenas de la Amazonia peruana y sus dirigentes por su incondicional apoyo, a la Cooperación Española y el COAM por el valioso auspicio al estudio de los problemas de salud de las comunidades indígenas, al personal de las subregiones de salud del MINSA por el apoyo y las facilidades brindadas. En particular a Isolina Valdez, Jenny Ramírez, Miguel Farfán y Roxana Lescano por su apoyo en la ejecución de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **World Health Organization.** Prevention and control of hepatitis B in the community. Communicable Diseases Series WHO 1996; 1: 17-26. N° 1.
2. **Lavanchy D.** Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11(2): 97-107.
3. **Colombo M, Cambieri R, Rumi MG, Ronchi G, Del Ninno E, De Francis R.** Long term delta super infection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85(2): 235-39.
4. **Rizzeto M, Verne G, Recchia S, Borino F, Farci P, Arico S, et al.** Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressing disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Intern Med* 1983; 98(4): 437-41.
5. **Grigorescu M, Pascu O, Acalovschi M, Radu C.** What is the real prevalence of the D virus infection in chronic hepatitis and liver cirrhosis in Romania? *Rom J Gastroenterol* 2003; 12(3): 179-82.
6. **Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, Strebkova EA, Kidd AH, Alexeyev OA, et al.** Recent high incident of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol* 2000; 38(9): 3311-16.
7. **Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL.** Fulminant viral B hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86(6): 1417-20.
8. **Echevarria JM, Leon P.** Epidemiology of viruses causing chronic hepatitis among population from the Amazon Basin and related ecosystems. *Cad Saude Publica* 2003; 19(6): 1583-91.
9. **Viana S, Parana R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V.** High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73(4): 608-14.
10. **Cabezas C.** Hepatitis virales B y delta: epidemiología y prevención en el Perú. *Rev Peru Med exp Salud Pública* 2002; 19(3): 150-61.
11. **Segovia G, Galván K, García V, Huamani L, Gotuzzo E.** Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis B y delta e infección intrafamiliar en el valle del río Pampas, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2002; 19(2): 57-62.
12. **Indacochea S, Gotuzzo E, De la Fuente J, Philips I, Whignall S.** Elevada prevalencia de hepatitis B y delta en el valle interandino de Abancay. *Rev Med Hered* 1991; 2(4): 168-71.
13. **Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Philips I.** Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis virales A, B y delta en escolares aparentemente sanos de Huanta. *Rev Gastroenterol Peru* 1994; 14(2): 123-34.
14. **Instituto Indigenista Peruano.** Mapa etnolingüístico oficial del Perú. Lima: Ministerio de Agricultura; 1994.
15. **Colichon A.** Distribución seroepidemiológica de la hepatitis B y delta en diferentes comunidades indígenas de la selva peruana. [Tesis Doctoral]. Lima: Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1989.
16. **Cabezas C, Echevarria C, Gomez G, Gotuzzo E.** Programa piloto de inmunización contra hepatitis viral B, integrado al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Abancay (Perú). *Rev Gastroenterol Peru* 1995; 15(3): 215-22.
17. **Cabezas C, Ramos F, Vega M, Suarez M, Romero G, Carrillo C, et al.** Impacto del programa de vacunación contra la hepatitis B (HVB) integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú), 1994-1997. *Rev Gastroenterol Peru* 1985; 20(3): 201-12.
18. **Murhekar MV, Murhekar KM, Sehgal SC.** Hepatitis B vaccination in a hyper-endemic tribal community from India: assessment after three years. *Vaccine* 2004; 23(3): 399-403.
19. **Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al.** Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001; 135(9): 796-800.
20. **Perú, Instituto Nacional de Estadística e Informática.** IX Censo Nacional de Población y IV de Vivienda. Lima: INEI; 1993.

21. Sjogren MH. Serologic diagnosis of viral hepatitis. *Med Clin North Am* 1996; 80(5): 929-56.
22. Juliao RO. Prevalencia de antígeno de superficie de hepatitis "B" en Colombia. *Biomedica* 1991; 11: 56-60.
23. Manock Sr, Kelley PM, Hyams KC, Douce R, Smalligan RD, Watts DM, et al. An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63(3-4): 209-13.
24. Hadler SC, Alcalá de Monzon M, Rivero D, Perez M, Bracho A, Fields H. Epidemiology and long-term consequences of hepatitis delta virus infection in the Yucpa Indians of Venezuela. *Am J Epidemiol* 1992; 136(12): 1507-16.
25. Craig PG, Bryan JP, Miller RE, Reyes L, Hakre S, Jaramillo R, et al. The prevalence of hepatitis A, B and C infection among different ethnic groups in Belize. *Am J Trop Hyg* 1993; 49(4): 430-34.
26. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(5): 433-37.
27. Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002; 67(3): 433-39.
28. Beasley PR, Hwang LY. Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Baltimore USA: Williams & Wilkins; 1991. p. 532-35.
29. Machado IV, Carvajal J, Mondolfi A. Seroepidemiological differences of HBV infection between urban areas and Amerindian population in Venezuela. En: Zuckerman AJ (ed). *Viral Hepatitis and Liver Disease*. New York: Alan R. Liss Inc; 1988. p. 174.
30. Vasquez S, Cabezas C, Garcia B, Torres R, Larrabure G, Suarez M, et al. Prevalencia de portadoras de HBsAG y anti HBs en gestantes residentes den áreas de diferente endemimidad de HVB en departamentos del centro y sur del Perú. *Rev Gastroenterol Peru* 1999; 19(2): 110-15.
31. Ghoda MK, Shah RA. A prospective epidemiological study to see if mosquito bite could be responsible for spread of hepatitis B virus infection. *Trop Gastroenterol* 2005; 26(1): 29-30.
32. Lopez A, Miranda P, Tejada E, Fishbein DB. Outbreak of human rabies in Peruvian jungle. *Lancet* 1992; 339(8790): 408-11.
33. Villarejos VM, Visona KA, Gutierrez A, Rodriguez A. Role of saliva, urine and feces in the transmission of type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974; 291(26): 1375-78.
34. Huy AY, Hung LC, Tse Pc, Leung WK, Chan PK, Chan HL. Transmission of hepatitis B by human bite-confirmation by detection of virus in saliva and full genome sequencing. *J Clin Virol* 2005; 33(3): 254-56.
35. Torres JR, Machado IV. Special aspects of hepatitis B virus and delta virus infection in Latin America. *Inf Dis Clinics North Am* 1994; 8(1): 13-27.

Correspondencia: César Cabezas Sánchez. Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

Dirección: Cápac Yupanqui 1400, Lima 11.

Teléfono: (511) 471 9920

Correo electrónico: ccabezas@ins.gob.pe

Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HVB) integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994 - 1997

César Cabezas¹, Flor Ramos², Máximo Vega³, Magna Suárez¹, Giovana Romero¹, Carlos Carrillo¹, Myriam Strulli³, MaríaC. Reyna⁴ MP García¹, Eduardo Gotuzzo⁴.

Cabezas C, Ramos F, Vega M, *et al.* Impact of the immunization program integrated to the expanded immunization program (EPI) in Huanta, 1994-1997] *Rev Gastro-enrol Peru.* 2000;20(3):201- 2012 PubMed [internet]. [citado el 4 de diciembre de 2023]. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12140582/>⁽³⁴⁾

TRABAJOS ORIGINALES

Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HVB) integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994 - 1997

César Cabezas¹, Flor Ramos², Máximo Vega², Magda Suárez¹, Giovana Romero¹, Carlos Carrillo¹, Myriam Strulli³, María C. Reyna⁴ MP García¹, Eduardo Gotuzzo⁴.

RESUMEN

Introducción.- Huanta es un valle interandino ubicado a 2,400 msnm y es considerada una zona hiperendémica de HVB, donde el 8% del total de fallecidos corresponden a enfermedades hepáticas como hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma. En 1994 se instauró en esta localidad un Programa Piloto de Inmunización contra HVB integrado al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), con los objetivos de reducir la incidencia debida a HVB/HVD y mejorar las coberturas de vacunación del PAI.

Materiales y métodos: Se incluyeron para la vacunación 1,412 niños menores de 1 año y 5,175 niños entre 1-4 años. Se aplicó a cada niño, tres dosis de una vacuna recombinante de DNA contra HVB. El esquema fue adaptado al del PAI. En niños menores de 1 año fue: Recién nacido: BCG, Polio HBV1; 2 meses: Polio1, DPT1, HVB2; 3 meses: Polio2, DPT2; 4 meses: Polio3, DPT3, HVB3; 9 meses: sarampión. En el grupo de 1-4 años, el esquema fue: HVB1 al ser captado, HV82 al mes de la primera y HVB3 al 60 mes de la primera.

Resultados.- Al año de iniciado el programa, recibieron 3 dosis de la vacuna, 1,386 (98.1%) niños menores de 1 año y 4,353 (84.1%) niños de 1 a 4 años. No se reportaron reacciones adversas importantes. Ocurrieron 1 caso de HVA y 2 de HVB entre los vacunados. El objetivo de mejorar las coberturas de vacunación del PAI, fue alcanzado, así las coberturas de vacunación en menores de 1 año con DPT en 1991 fue de 75% en 1992 de 64.5%, en 1993 del 55.2%, mientras que en 1994 en el que se incluyó la vacuna contra HVB, la cobertura fue de 98.1%. El impacto del programase muestra por la significativa reducción de las tasas de infección en niños de 3-4 años en 1994 (24.4%-30.4%) comparado con las tasas de infección en niños de la misma edad en 1997 (2.3-5.1%).

Conclusión: La inclusión de la vacuna contra HVB en el PAI en una zona hiperendémica de HVB/HVD, es segura, eficaz y mejora las coberturas del PAI.

PALABRAS CLAVE: HVB, Inmunización, PAI.

SUMMARY

Introduction: Huanta is an interandean valley at 2,400 meters above sea level in the peruvian highlands. It is hyperendemic for HBV, and deaths related to HBV such a fulminant hepatitis, cirrhosis and hepatic carcinoma make up 8% of the total mortality. A pilot program of immunization against HBV integrated with the Expanded Immunization Program (EPI) was established in 1994, so as to limit the incidence if HBV-HDV, and as a strategy to improve EPI coverages.

Materials and Methods: A total of 1,412 children under 1 year old and 5,175 children from 1 to 4 years old were scheduled for vaccination. Three doses of the recombinant DNA vaccine against HBV were used for each child. The schedule was adapted to the EPI vaccination calendar. In children under a year the schedule was: newborns: BCG, Polio, HBV1; 2 months: Polio1, DPT1, HBV2; 3 months: Polio 2, DPT2; 4 months: polio 3, DPT3, HBV3; 9 months: Measles. In the group of children from 1 to 4 years old, the schedule was: HBV1 at child recruitment; HBV2: after 2 months of the first one, HBV3: after 6 month of the first one.

Results: One year after starting, 3 dose immunizations have been made in 1,386 (98.1%) children under one year old and 4,353 (84.1%) in children from 1 to 4 years old. No important side effects related to the HB vaccine have been recorded; one case of HAV and two of HBV occurred in children who were beginning their immunization schedule. The objective of improving vaccination coverage by the EPI was achieved; the coverage in children under one year old for DPT were 76% (1991), 64.5% (1992), 55.2% (1993), and as a result of the strategy the coverage was improved to 98.1%. The program efficacy is demonstrated by the significant reduction of the infection rates of children 3-4 years old in 1994 (24.4-30.4%)

compared with the children infection rates of the same age in 1997 (2.3-5.1 %).

Conclusion: Including the HBV vaccine within the EPI program in a hyperendemic area for HBV-HDV has improved the EPI coverages; the vaccination campaign strategy has shown its effectiveness and safety, showing impact in the reduction of infection rates.

KEYWORDS: HBV, Immunization, EPI

Rev. Gastroent. Perú 2000; 20(3): 201-212

INTRODUCCIÓN:

Se estima que en el mundo existen aproximadamente 350 millones de personas portadoras crónicas del virus de la hepatitis B. Tres cuartas partes de la población mundial vive en zonas con significativos niveles de infección. Los portadores del virus tienen elevado riesgo de fallecer por hepatitis crónica, cirrosis y/o hepatocarcinoma, debido a lo cual uno a dos millones de muertes en un año están relacionadas directamente a infección por VHB (1,2).

La hepatitis viral Delta (HVD), está asociada al VHB y juega un rol importante en las formas fulminantes y crónicas de la enfermedad, así el 82% de portadores del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y hepatitis crónica activa y el 52% con cirrosis tienen antígeno Delta, comparado con aquellos portadores de HBsAg sin enfermedad hepática en quienes no se detecta antígeno Delta (3,4,5). El virus delta puede ser adquirido como una coinfección primaria junto con el VHB, o como una superinfección en un portador del HBsAg, en esta última es importante destacar la forma fulminante (6,7).

Es reconocida la importancia de la HVB en Latinoamérica, por la elevada tasa de portadores del HBsAg, en zonas tropicales particularmente en la región amazónica y algunas zonas de la región andina de Colombia y Perú (8,9). El Perú, un país con 24'000,000 de habitantes, tiene en promedio una prevalencia para HBsAg entre 1-2% y de 20-30% para anticuerpos contra HBcAg; sin embargo por su variada geografía y ecología, presenta zonas hiperendémicas en la región de la selva alta y zonas rurales de la selva baja, además en algunos valles de la vertiente oriental de la cordillera de los Andes, como Abancay (10,11,12,13,14,15,16) y Huanta (17,18).

Huanta, es la capital de la provincia de Huanta, un valle interandino ubicado a 2,400 msnm, al norte del departamento de Ayacucho, en la sierra central del Perú. Para 1994, tenía una población total aproximada de 44,173 habitantes, de las cuales 12,806 constituían población urbana y 31,367 población rural. La hepatitis viral con una elevada letalidad en esta área, por muchos años se basó en el diagnóstico clínico. En el hospital local de Huanta se registraron 1,714 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis, entre 1967 y 1989, de ese total el 32% eran menores de 5 años y 31% entre 5-14 años (18). En un estudio de los registros de defunción en la Municipalidad de Huanta, entre 1960-92, se registraron 7,996 de funciones lo que constituye una tasa de mortalidad anual promedio (TMx) de 55.5 x 10,000, de ellos 653 (8.16%) correspondían a fallecidos por enfermedades hepáticas (TMx 4.4 x 10,000). Del total de defunciones debidas a enfermedades hepáticas, el 55% correspondieron a hepatitis fulminante, 36% a cirrosis y 9% a hepatocarcinoma (19).

El primer estudio serológico sobre hepatitis virales en Huanta, fue realizado en 1985 demostrándose que los casos correspondían a HVB (20), posteriormente en 1989 en un estudio que incluyó a 100 pacientes con diagnóstico clínico de hepatitis viral, se mostró que 29 correspondían a HVB, de los cuales el 14% tuvo un curso fulminante (21). En un estudio posterior hecho en población escolar de la localidad encontramos que de 143 escolares elegidos aleatoriamente, 26 (16%) eran portadores de HBsAg, 117 (8 1.8%) tenían ya anticuerpos anti-HBc y 21 (14.7%) anticuerpos anti delta; hallazgos que evidencian la hiperendemicidad de las hepatitis B y Delta en dicha área (18).

Existen vacunas seguras y eficaces para la prevención de la infección por VHB, la derivada de plasma y la producida por ingeniería genética (22,23,24,25,26), las cuales se vienen utilizando con éxito en programas de vacunación en zonas hiperendémicas de países, como Gambia, Colombia, Brasil, etc. (27-28,29,30,31,32).

Considerando que cuanto más tempranamente en la vida se adquiere la infección por el VHB

es mayor el riesgo de quedar como portador y desarrollar las formas crónicas como la cirrosis o el hepatocarcinoma, y que la inmunización en edades tempranas de la vida es más efectiva que en la edad adulta (33,34) es importante incorporar la vacuna contra HVB en programas de inmunización infantil que tienen los países, con la ventaja adicional de aprovechar el sistema ya establecido del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI), como lo evidencian las evaluaciones en los países mencionados anteriormente.

De otro lado, cuando se consideran programas de vacunación, es necesario tener presente el costo-beneficio de dicha actividad, y esto es particularmente útil en el caso de la HVB, donde diferentes estudios muestran que el costo en promedio por paciente que tenga ya sea la forma aguda o crónica de hepatitis, varía de acuerdo a los países desde \$ US 1,750.0 en Venezuela (35) a \$ US 117,000.0 en países desarrollados (36,37,38), en comparación al costo de proteger mediante 3 dosis de vacuna anti HVB, cuyo valor oscila entre \$ US 5 a 45.

Bajo este panorama, se concibió un programa de inmunización activa contra la HVB con el objetivo general de reducir la incidencia de las hepatitis virales B/Delta y de sus secuelas, planteándose como objetivos específicos, prevenirla infección por el VHB, colateralmente por VHD, para evitarlas formas agudas y las secuelas de dicha infección, mediante la inmunización activa contra HVB a recién nacidos y niños en edad preescolar; demostrar la factibilidad de la integración de la vacuna contra la HVB en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) y la consiguiente mejora de las coberturas con las otras vacunas.

MATERIALES Y MÉTODOS

PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Se plantearon las siguientes etapas:

ORGANIZACIÓN Y COORDINACIÓN

El Programa estuvo a cargo de un médico, encargado de la organización y coordinación del Programa, y de la supervisión de las actividades en Huanta. A nivel operativo se contó con un equipo de trabajo integrado por un médico coordinador del Programa en Huanta, una enfermera encargada del PAI, una bióloga encargada de la obtención y remisión de muestras de laboratorio, una técnico encargada de estadística, una promotora social, y 7 técnicos encargados de la vacunación y la vigilancia epidemiológica en Huanta. Adicionalmente se contó con un administrador en el nivel central.

La coordinación desde la elaboración del proyecto se hizo entre los organismos responsables con el Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud (MINSA), del nivel central, el nivel Regional y Sub-Regional, Consejo Municipal Provincial, autoridades de los sectores Salud, Educación, Iglesia, FFAA, FFPP y organizaciones populares de Huanta en el mismo Huanta y de organizaciones de Huanta en Lima.

RECURSOS MATERIALES

La ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD/ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OPS/ OMS) donó al Perú un total de 16,000 dosis de vacuna DNA recombinante contra HVB de las cuales 12,000 fueron destinadas al Programa de Inmunización de Huanta y el resto a Abancay (Perú). Los recursos para la operativización del Programa de vacunación, así como la evaluación del impacto, estuvo a cargo del Fondo Nacional de Compensación y Desarrollo Social (FONCODES), el Ministerio de Salud, el Instituto Nacional de Salud y el Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt" de la UPCH.

CAPACITACIÓN

Se capacitó al personal médico, enfermeras, técnicos y auxiliares del sector salud que laboran en la Unidad Territorial de Salud de Huanta, IPSS, Sanidad de FFPP, e Instituto Tecnológico Superior. En la capacitación se incluyeron aspectos clínicos, epidemiológicos de las hepatitis virales y aspectos específicos relacionados al programa de vacunación contra HVB, con énfasis en la integración de la vacuna contra HVB dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Se elaboraron manuales de inmunización contra HVB integrado al PAI tanto para profesionales como para técnicos.

DIFUSIÓN DEL PROGRAMA Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Se realizaron campañas de información a la población, orientadas a sensibilizar sobre el

problema de las hepatitis virales y los riesgos que ellas implican particularmente las hepatitis B y Delta, la importancia de los programas de vacunación en general como el PAI y de la inclusión de la vacuna contra HVB en zonas como Huanta. Se contó con el decidido apoyo de las autoridades de la provincia para contar con la difusión, así como los medios de comunicación radial y televisivo locales.

ÁREAS INCLUIDAS Y PROGRAMACIÓN

Para la programación de la vacunación se tomó en cuenta la población menor de 5 años de 6 de los 7 distritos de la provincia de Huanta ubicada en el Departamento de Ayacucho. Se Definió dicha población en base a la información del Instituto Nacional de Estadística e Informática y las cifras que utiliza el PAI para su programación habitual. La población programada por grupos de edad se muestra en la tabla N° 1. De acuerdo a las coberturas de vacunación iniciales se hicieron reprogramaciones mensuales, sin alterar el número total inicialmente programado.

Distrito	POBLACIÓN SUJETO DE PROGRAMACIÓN			
	TOTAL	<1º	1/4	<5a
Huanta	23,483	763	2,794	3,557
Huamanguilla	4,836	162	597	759
Iguain	1,685	55	201	256
Luricocha	4,307	142	520	662
Santillana	6,141	200	733	933
Ayahuanco	2,695	90	330	420
TOTAL	43,147	1,412	5,175	6,587

Todos los distritos programados están ubicados en la sierra de la provincia de Huanta, no se incluyó al distrito de Sivia, ubicado en la selva alta; por carecer de estudios de prevalencia de HVB y además por carecer de recursos para cubrir la población de menores de 5 años de dicho distrito.

Se programaron tres grandes campañas de vacunación:

(1º 19-22 febrero, 2º 23-25 abril, 3º 23-25 julio), coincidentes con las fechas de aplicación de las vacunas contra la HVB, pero que incluía también las otras del PAI. Sin embargo durante todos los días del año se continuó con la vacunación regular y permanente en el hospital de Huanta, los centros y postas médicas de los distritos.

EJECUCIÓN

El programa se inició en el mes de Febrero de 1994 con la primera campaña de vacunación, habiéndose cumplido con las tres campañas programadas para ese año. La captación de niños fue hasta el mes de octubre, la segunda y tercera dosis se continuaron aplicando hasta terminar con los niños incluidos para la inmunización. La captación de los niños menores de 1 año se hizo en el hospital y/o centros y puestos de salud en coordinación con los registros civiles de las municipalidades. Los menores de 1 a 5 años se captaron en los mismos centros, durante las campañas de vacunación, en los nidos/ "wawawasi" y en el seno de las organizaciones populares como club de madres, vaso de leche y Defensa Civil. El hospital, los centros de salud y postas sanitarias donde se ejecutó la vacunación pertenecen al Ministerio de Salud, en el distrito de Huanta; se contó además con el apoyo de un centro de salud del IPSS.

El esquema de vacunación contra HVB utilizado en el programa estuvo adecuado al calendario de vacunación del PAI nacional y local, como se muestra en la Tabla N.º 2.

Edades	Vacunas

	TIPO	DOSIS
En menores de 1 año Recién nacido	BCG ANTIPOLIOMIELÍTICA ANTI-HEPATITIS VIRAL B	Primovacunación Primovacunación 1.º dosis
2 meses	DPT ANTIPOLIOMIELÍTICA ANTI-HEPATITIS VIRAL B	1.º dosis 1.º dosis 2.º dosis
3 meses	DPT ANTIPOLIOMIELÍTICA	2.º dosis 2.º dosis
4 meses	DPT ANTIPOLIOMIELÍTICA	3.º dosis 3.º dosis
4-9 meses 6-9 meses	ANTI-HEPATITIS B ANTISARAMPIONOSA	3.º dosis 1.º dosis
En el grupo de 1 - 4 años		
VACUNA	DOSIS	EDAD
ANIPOLIO + DPT	1.º dosis 2.º dosis 3.º dosis	Al momento de captarse Al mes de la primera Al mes de la segunda
ANTISARAMPIONOSA	1.º dosis	Al momento de captarse
ANTIHEPATITIS B	1.º dosis 2.º dosis 3.º dosis	Al momento de captarse Al mes de la primera Entre el 4.º y 6.º mes de la primera dosis

VACUNA, DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, CADENA DE FRÍO.

Se utilizó la vacuna recombinante de DNA, obtenida por Ingeniería genética, dosis pediátrica de 0.5 mL equivalente a 10 mcg de HBsAg, administrada por vía intramuscular, aplicada en la región ántero lateral del muslo en los recién nacidos y niños pequeños, para garantizar la presencia del antígeno en tejido muscular estriado.

La cadena de frío fue garantizada desde la llegada de la vacuna al país, se coordinó con la oficina de logística del Ministerio de Salud. Igualmente en la Sub-Región de Salud de Ayacucho y la Unidad Territorial de Huanta se supervisó el cumplimiento de las normas para mantener la cadena de frío tanto para la vacuna contra HVB como para las demás del PAI. No se registraron frascos de vacuna congelados.

CAPTACIÓN DE LA INFORMACIÓN, SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA.

Para la captación de la información se utilizaron tarjetas ad-hoc, en las que se incluyeron las vacunas del PAI, en las mismas tarjetas se incluyeron anotaciones sobre los efectos adversos y/o fallecimientos que pudieran ocurrir. Una tarjeta de seguimiento era entregada a la madre del niño vacunado y otra quedaba en el servicio para su registro.

El seguimiento estuvo a cargo del personal de salud de los servicios de salud. En el caso del distrito de Huanta se contó con 7 técnicos encargados de hacer la visita domiciliaria para los niños que requerían la segunda o tercera dosis y que no habían sido llevados a los centros de vacunación. Dichos técnicos además estuvieron encargados de hacer la vigilancia epidemiológica de los casos de hepatitis o enfermedades inmunoprevenibles que pudieran ocurrir entre los niños que estaban incluidos en el programa y/o de otros casos en la población general.

EVALUACIÓN DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HVB PREVIA A LA INMUNIZACIÓN Y DEL IMPACTO DE VACUNACIÓN CONTRA HVB. 1994-1997.

Para la evaluación de la prevalencia de infección por HVB en 1994, se utilizó una muestra de 502 niños menores de 5 años, elegidos aleatoriamente de la población infantil que acudía al

centro de vacunación. De este total 45 niños tenían 3 años de edad y 69 niños 4 años de edad.

Previo consentimiento de los padres, se obtuvo 5 cc de sangre venosa, la cual fue procesada para la obtención del suero, siendo conservadas en congelación hasta su envío al Instituto Nacional de Salud, para la evaluación de marcadores serológicos de HVB.

En 1997, al cumplirse 3 años de iniciado el programa de inmunización contra HVB, se evaluaron marcadores de infección por HVB y estado de protección en 97 niños que en este año cumplían 3 y 4 años de edad, para comparar con la tasa de prevalencia de infección con niños que tenían tres años de edad en 1994, cuando se inició el programa de vacunación contra HVB. La elección de estos niños fue aleatoria.

La evaluación de marcadores de infección se realizó en el Laboratorio de Virología del Centro Nacional de Laboratorios en Salud Pública del INS. Se evaluaron HBsAg, anticuerpos contra HBcAg (IgM y anticuerpos totales) y anticuerpos anti-HBsAg, utilizando la técnica de ELISA (Lab. Abbott).

SUPERVISIÓN

La supervisión estuvo a cargo de un médico del INS. Los aspectos incluidos en la evaluación de las actividades fueron: Difusión del programa y educación para la salud, Capacitación del personal de salud, Logística: Vacunas, cadena de frío, insumos y materiales, actividades, responsabilidades, personal participante, captación de niños a vacunarse y su seguimiento, uso de los instrumentos de registro, coordinación entre los centros de vacunación, eventos médicos y efectos adversos.

RESULTADOS

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR VHB PREVIA A LA VACUNACIÓN

Se planificó la prevalencia de infección por HVB en menores de 6 años, en 1994, con la finalidad de contar con una prevalencia basal y poder evaluar el impacto en los años posteriores a la intervención.

Los resultados del estudio de seroprevalencia previa a inicio de la vacunación contra HVB, se muestra en la Tabla N.º3 y la figura N.º1.

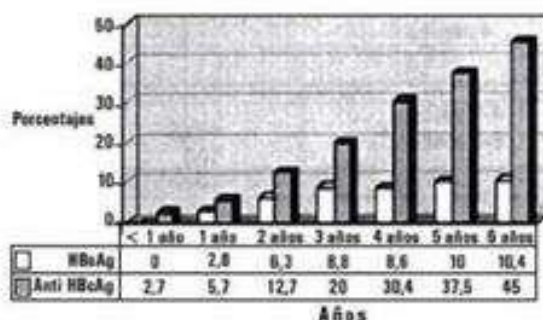
Edad	HOMBRE		MUJERES				TOTAL					
	Anti-HBcAg		HBsAg		Anti-HBcAg		HBsAg		Anti-HBcAg		HBsAg	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<1 año	1/18	5.5	0/18	0	0/18	0	0/18	0	1/36	2.7	0/36	0
1 año	1/20	5.5	1/20	5.0	1/15	6.6	0/15	0	2/35	5.7	1/35	2.8
2 años	3/28	10.7	2/28	7.1	3/19	15.7	1/19	5.2	6/47	12.7	3/47	6.3
3 años	8/29	27.5	4/29	13.7	3/16	18.7	0/16	0	11/45	24.4	4/45	8.8
4 años	14/38	36.8	4/38	10.5	7/31	22.5	3/31	14.2	21/69	30.4	7/69	10.1
5 años	7/19	36.8	2/19	10.5	8/21	38.0	2/21	9.51	5/40	37.5	4/40	10.
6 años*	48/88	54.5	9/88	10.2	61/142	44.0	12/142	8.8	11/230	48.0	21/230	9.7

*Grupo de escolares de 1º grado, no incluidos en el programa de Inmunización contra HVB.

La población de Huanta reconoce la gravedad del problema de la hepatitis, por su morbimortalidad sea por sus formas agudas o crónicas, por lo que se vio la necesidad de ampliar e estudio de seroprevalencia a los niños escolares de 6 años de edad, para ver la

opción de ampliar la inmunización a este grupo etáreo, los resultados de este estudio se han aunado al de seroprevalencia en los menores de 5 años.

FIGURA 1
Prevalencia de la Infección por HVB según grupos de edad. Huanta, 1994



Estos hallazgos, ratifican la hiperendemicidad de la hepatitis viral B en Huanta y justifican largamente el mantenimiento del programa de vacunación en los próximos años, siendo un objetivo ineludible la máxima cobertura en los menores de un año. De acuerdo a los estudios de prevalencia en los niños de 6 años y si se puede contar con vacunas de menor costo es necesario ampliar el programa de vacunación a este grupo de edad e inclusive hasta la edad escolar del nivel primario.

COBERTURAS DE VACUNACIÓN

Se consideró para la evaluación de las coberturas de vacunación a los niños que recibieron la primera dosis de vacuna contra la HVB desde febrero hasta octubre de 1994.

El seguimiento para la aplicación de la segunda y tercera dosis se continuó hasta enero de 1995.

El número de niños vacunados según dosis recibidas y distribuidos por grupos de edad se muestran en la tabla N° 4 y las figuras 2 y 3.

TABLA N.º 4 Coberturas de vacunación contra HVB en la provincia de Huanta por grupos de edad Febrero 1994 - Febrero 1995*									
DOSIS	MENORES DE 1 AÑO			1 A 4 AÑOS			TOTAL		
	META	EFFECT	%	META	EFFECT	%	META	EFFECT	%
1.º	1412	1398	99.0	5175	4978	96.2	6587	6376	96.8
2.º	1412	1384	98.1	5175	4678	90.4	6587	6062	92.1
3.º	1412	1369	97.0	5175	4353	84.1	6587	5722	86.7

* La programación se hizo en base a los datos del INEI y de la población utilizada por el PAI de la Utes Huanta, reajustándose de acuerdo a los hallazgos durante la vacunación

EVENTOS MÉDICOS Y EFECTOS ADVERSOS

Desde el inicio de la vacunación se han presentado, clínicamente diagnosticados, tres casos de hepatitis entre los vacunados. Un caso corresponde a HVA y dos a HVB en estos últimos casos la vacunación probablemente ha coincidido con el periodo de incubación. Es conocido que la vacuna no es posible que cause hepatitis por ser sólo el antígeno de superficie, sin material genético del virus.

No se han registrado casos de efectos adversos relacionados a la vacuna contra la HVB. Los efectos adversos observados están en relación a la vacuna DPT, habiéndose registrado durante la vigilancia fiebre autolimitada en 33 casos.

FIGURA 2
Programa de inmunización contra HVB integrado al PAI en Huanta. Coberturas de vacunación 1994-1995

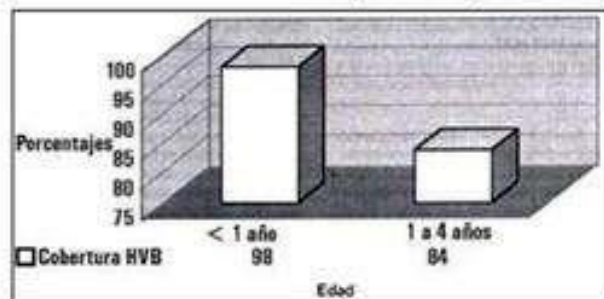
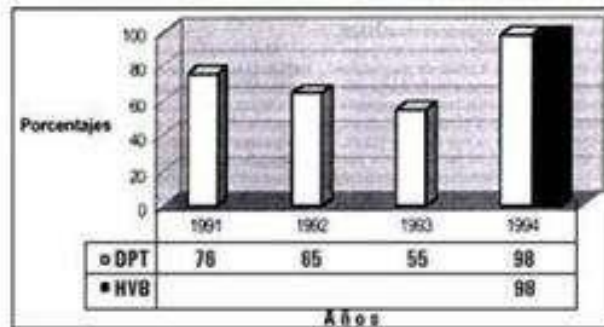


FIGURA 3
Programa de inmunización contra HVB integrado al PAI en Huanta. Coberturas de vacunación 1991-1994



IMPACTO DEL PROGRAMA DE INMUNIZACIÓN SOBRE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR HVB EN POBLACIÓN INFANTIL DE HUANTA.

Los resultados de la evaluación serológica realizada en niños de 3 y 4 años de edad en 1994, antes de iniciar el programa de inmunización, en comparación con los niños que cumplían 3 y 4 años en 1997, se muestran en la Tabla N.º 5; donde se observa un impacto significativo cuando se comparan las prevalencias antes y después de instaurado el programa de inmunización contra HVB en Huanta.

DISCUSIÓN

En el mundo existen experiencias positivas de programas masivos de inmunización contra HVB en áreas hiperendémicas como en Gambia y Samoa donde se muestra la reducción de la incidencia de HVB, luego de la implementación de estos programas (27,30,33). Existiendo evidencias de la hiperendemicidad de HVB en Huanta, se inició el Programa Piloto de Inmunización contra HVB, incorporándolo al PAI, como lo recomienda la OMS (32,39,37).

La integración de la vacuna contra HVB en el PAI, ha sido factible, sin costo adicional, gracias a la disponibilidad del sistema de logística del PAI que ofrece el Ministerio de Salud del Perú, y ha tenido aceptación entre la población de Huanta, la cual ha tenido activa participación apoyando el programa, debido a que la población en esta zona hiperendémica de HVB reconoce la gravedad del problema de la hepatitis como causa de enfermedad y/o muerte, y ante la oferta de una vacuna contra la HVB se acogió con gran expectativa al programa de vacunación. La participación de las organizaciones populares como el club de madres, vaso de leche, Defensa Civil, lograron mejorar las captaciones, así como reducir las deserciones, aunque se tuvo la limitación de la migración forzada por problemas socio-políticos, que se daban antes y durante el periodo en el que se desarrolló la vacunación.

Las coberturas de vacunación obtenidas en Huanta, con la vacuna contra HVB y las otras vacunas del PAI son evidentemente mejores que en años anteriores en la misma localidad. Considerando a la DPT, que es comparable a la vacuna de HVB (utilizan la misma logística, son tres dosis y se administran por la misma vía), podemos observar que las coberturas para DPT en los menores de 1 año eran del 76% en 1991, 64.4% en 1992, y 55.2% en 1993; mientras que en 1994 año en el que se incorpora la vacuna contra HVB en el PAI, la cobertura de vacunación fue del 98%. Esta misma observación se mostró en Abancay, donde se comparó las coberturas de DPT en dicha localidad, con otros distritos del Perú con características geográficas y/o similares limitaciones logísticas; así para el mismo periodo las coberturas de DPT para menores de 1 año, en los distritos de Cuzco, Huancayo, Echarate y Chachapoyas, fueron de 50.8%, 58%, 55% y 74% respectivamente, en comparación al 97.0% en Abancay (43). Estos hallazgos muestran la factibilidad de la incorporación de la vacuna contra HVB en el

PAI, con la consiguiente mejora en las coberturas de vacunación de las otras vacunas del PAI, tal como se ha mostrado también en programas similares (29,30). La cobertura en los menores de 1 año, son mejores que en el grupo de 1-4 años, principalmente debido a que los primeros reciben además las otras vacunas con mayor regularidad y probablemente por el mayor cuidado de las madres por los niños más pequeños.

La incorporación de la vacuna contra HVB en el PAI, también ha tenido resultados exitosos en otras áreas como Taiwan, aunque en estas experiencias se han incorporado la asociación de los cuatro componentes en la vacuna (DPT-HVB), lo cual mejora sustancialmente la flexibilidad para el inicio de la vacunación dentro de los esquemas establecidos en el PAI (38)

Experiencias en otras zonas endémicas muestran adecuada protección con diferentes esquemas de inmunización, así en Gambia, utilizando el esquema 0, 2m, 4m han logrado protección en el 94% de los vacunados (27). Otras evaluaciones en la misma Gambia muestran niveles protectivos en el 94% utilizando cuatro dosis (29). Un estudio con 9 años de seguimiento en un área rural del África ha mostrado que no hay diferencias significativas en la protección con dos o tres dosis de vacuna (31), sugiriendo que la exposición natural al virus, no haría necesario el uso de una tercera dosis en zonas endémicas (35); esto significaría una mayor probabilidad de protección aún con deserciones significativas en la tercera dosis. Últimos resultados del seguimiento por 10 años, de niños, después de la implementación de vacunaciones masivas contra HVB, muestran que no sería necesario dosis de refuerzo (39).

El esquema adoptado en este Programa de Inmunización en Huanta es uno de los recomendados por la OMS y el mismo que se aplicó en Abancay (Perú) en 1991 (43), y se adecua al PAI en nuestro país. Considerando la baja tasa de transmisión vertical de HVB, la incorporación de la vacuna en esta área es oportuna y efectiva (40). El mínimo intervalo entre la primera y segunda dosis es de 4 semanas para asegurar títulos protectivos, en este caso se aplicó la segunda dosis a los dos meses de la primera, conjuntamente con la primera DPT. La tercera dosis es principalmente para mantener los niveles protectivos alcanzados y evitar la rápida declinación a través del tiempo, en este programa se indicó entre el 4.º a 9.º mes de la primera dosis, teniendo un intervalo más amplio, para facilitar una cobertura adecuada sin desmedro del objetivo de mantener los títulos de anticuerpos en niveles protectivos. Evaluaciones en otros países con elevada prevalencia de HVB como China, también han mostrado que la flexibilidad de los esquemas de la vacunación contra HVB para adecuarlos al esquema del PAI, no ha sido inconveniente para el logro de la protección de la población infantil vacunada (41).

Por otro lado la aplicación simultánea de la asociación de varios antígenos, en este caso con las otras vacunas del PAI como la antipolio, DPT, BCG, antisarampionosa, ha mostrado no tener interferencias y tener niveles protectivos para cada una de las enfermedades a las que está destinada a proteger (32,38).

Los escasos efectos adversos detectados, son comparables a los descritos en otros estudios tanto con la vacuna derivada de plasma como la producida por ingeniería genética, que es la que se utilizó en este programa (42,43). Durante el periodo de inmunización, se dieron casos de hepatitis B registrados en niños con dosis incompletas de la vacuna, estos probablemente se deban a que ya estaban en periodo de incubación o están dentro del grupo de no respondedores a la vacuna (25). Si bien la vigilancia epidemiológica de los casos de hepatitis puede hacerse por las manifestaciones clínicas, por las características de la HVB, con una gran proporción de infección asintomática, era necesario realizar una evaluación de la protección mediante la determinación de la prevalencia de marcadores de anticuerpos anti-HBsAg, así como de marcadores de infección (Anti-HBcAg, HBsAg) en población que recibió la vacuna, para de ese modo evaluar de mejor manera el impacto del programa en el corto y mediano plazo. Los resultados de la evaluación serológica para infección por HVB, realizada en niños que en 1994 tenían entre 3 y 4 años de edad antes de iniciar la vacunación, en comparación con los niños que cumplían 3 y 4 años en 1997, muestran el positivo impacto de la introducción de la vacuna contra la HVB, si observamos las tasas de prevalencia de infección antes y después de la instauración del Programa de Inmunización contra HVB en Huanta, como también han sido mostrados en otros estudios (42).

Los estudios sobre la distribución de la HVB en el Perú, así como los estudios piloto de inmunización contra HVB en Abancay (1991) y Huanta (1994), han permitido que en el Perú, desde 1996 se incorpore la vacuna contra HVB en el PAI, beneficiando inicialmente a niños menores de un año residentes en áreas hiperendémicas del país, para progresivamente ampliar a menores de cinco años (43).

Cuando se consideran programas de vacunación, es necesario tener presente el costo-beneficio de dicha actividad, y esto es particularmente útil en el caso de la HVB (35,36). Diferentes estudios muestran que el costo en promedio por paciente que tenga ya sea la forma aguda o crónica de hepatitis, varía de acuerdo a los países desde 1,750.00 dólares USA en Venezuela (43) a 117,000.00 dólares USA en los EE. UU. de Norte América (36), en comparación al hecho de proteger mediante 3 dosis de vacuna anti-HVB, cuyo costo oscila entre 5 y 45 dólares USA, dependiendo del costo de la vacuna y los costos de operativizar programas de inmunización masiva.

Si consideramos en Huanta, un promedio en la prevalencia de portadores de HBsAg del 10% y del 48% de prevalencia de infección en la población vacunada, se esperarían 658 casos de portadores crónicos y 3,161 infectados. Los portadores desarrollarían formas fulminantes si hay superinfección por HVD o irían a las formas crónicas como cirrosis o hepatocarcinoma. El costo de tratar y seguir sólo a los portadores ascendería a 1'151,500.00 dólares USA, y el costo total incluyendo a los que hicieran infección aguda sería de 3'680,300.00 dólares USA, recursos con los cuales, se daría continuidad a este programa en Huanta por lo menos durante 37 años, aún cuando los costos altos de la vacuna se mantuvieran.

El impacto de estos programas de vacunación se observan más tempranamente, cuanto mayor es el número de susceptibles protegidos, como lo muestran estudios en otras áreas hiperendémicas, en las que se incluyó a toda la población susceptible (41,42). En Huanta sería importante ampliar las coberturas de vacunación hasta los grupos en edad escolar para lograr, un impacto en un periodo menor, que si solo se inmunizan a los recién nacidos o a los menores de 5 años de edad; siendo también importante la universalización de la vacuna contra HVB en el PAI del Perú, dados los cambios epidemiológicos que se vienen registrando en las últimas décadas debido a la intensa migración interna, lo cual hace menos efectivas las estrategias de localización de la vacunación sólo en áreas de riesgo, cuando hay una dispersión de la infección por el virus de la HVB, hacia áreas que previamente eran no endémicas, como mostramos en 1997 en un estudio de emigrantes hacia Lima(44).

CONCLUSIONES

- o La elevada prevalencia de infección por VHB en los niños menores de 6 años de Huanta, ratifican su caracterización como zona hiperendémica para infección por HVB.
- o La incorporación de la vacuna contra la hepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunizaciones en Huanta es factible, ha tenido gran aceptación entre la población, la cual ha tenido activa participación al igual que sus autoridades.
- o Se muestra la seguridad de la vacuna contra HVB, al no haberse presentado efectos adversos significativos relacionados a la vacuna.
- o Se muestra la eficacia del Programa de Inmunización, por la significativa reducción de las tasas de prevalencia de infección por HVB, cuando se compara las tasas de infección en niños de la misma edad en 1994 y 1997.

RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta el costo beneficio de la inmunización contra la HVB, además de su impacto social es necesario continuar con el Programa de Inmunización contra HVB integrado al PAI en Huanta. Siendo una limitación el costo de biológicos se plantea una estrategia para la obtención de recursos, con el compromiso de la Sub-Región a través de sus autoridades, y el apoyo de los organismos del Nivel Central, de modo que se garantice la consolidación del programa de inmunización iniciado.

o Ampliar la población sujeto a vacunación a los niños de 6 años de edad y considerar la inclusión de niños hasta la edad escolar, a fin de tener impacto en un menor periodo de tiempo, que si sólo la vacunación se limitara a los menores de 5 años.

o Ampliar el programa de vacunación al distrito de Sivia ubicado en la selva de Huanta, en razón a la constante migración entre Huanta y Sivia, aunque debieran ser sustentados con estudios de prevalencia.

o Continuar con la vigilancia epidemiológica centinela de las hepatitis virales y con los estudios

de seroconversión en los inmunizados, ya que mediante estas observaciones se podrá cuantificar el impacto del programa en el corto y largo plazo.

o Acogiéndose a las recomendaciones de la OPS/OMS y a las necesidades en zonas hiperendémicas como Huanta, proponer al Ministerio de Salud, la universalización de la vacuna contra HVB en el PAI, iniciando en zonas hiperendémicas y paulatinamente ampliar a zonas de mediana endemicidad y áreas de susceptibles por la intensa migración interna.

Reconocimiento especial al Dr. Francisco Pinheiro, de la OPS/OMS por su invaluable apoyo a la iniciativas de vacunación contra HVB en el Perú y las Américas

Agradecimientos: Al Dr. Humberto Sánchez, ex - teniente Alcalde de Huanta; a los Drs. Z. Galarza, M Marquez, ex directores de la UTES Huanta, a los profesionales y técnicos de la UTES Huanta.

VER BIBLIOGRAFÍA

◀ Revisar



9/7/23, 22:24

Fe de erratas

Revista de Gastroenterología del Perú - Volumen 20, N°4 2000

FE DE ERRATAS

Por un error involuntario en el Nro. anterior correspondiente al Vol. 20-3, paginas 201-212, en la sección resultados se omitió incluir la tabla N° 5 del estudio que a continuación mostramos

IMPACTO DEL PROGRAMA DE VACUNACION CONTRA HEPATITIS VIRAL B (HVB) INTEGRADO AL PROGRAMA AMPLIADO DE INMUNIZACIONES (PAI) EN HUANTA (PERU) 1994-1997.

César Cabezas¹, Flor Ramos², Máximo Vega², Magna Suárez¹, Giovana Romero¹, Carlos Carrillo¹, Myriam Strull³, María C. Reyna⁴, MP Garcia¹, Eduardo Gotuzzo⁴

Tabla N° 5.- Impacto del Programa de Inmunización contra HVB, sobre la tasa de infección por HVB en población infantil de Huanta. 1994-1997.								
Edad	Portador de HBsAg				Infección total (AntiHBcAg) (Años)			
	1994	1997*	PR(LC95%)	p	1994	1997	PR (LC95%)	p
3 años	4/45 (8.8%)	0/43(0%)	Indef	0.08	11/45(24.4%)	1/43 (2.3%)	8.6 (1.16-64.4)	0.008
4 años	7/69(10.1%)	0/39(0%)	Indef	0.04	21/69(30.4%)	2/39 (5.1%)	4.7(1.18/19.4)	0.001

* PR: Ratio de prevalencia (prevalencia 1994/prevalencia 1997) LC 95%: Límite de confianza al 95%

Reducción en la infección por VHB y VHD en dos poblaciones indígenas de la Amazonia peruana después de la vacunación contra la hepatitis B

César Cabezas, MD, MSc,^(1,2) Omar Trujillo, MD,⁽³⁾ Johanna Balbuena, BSc, MSc,⁽¹⁾ Manuel Terrazas, BSc,⁽¹⁾ Carlos Manrique-de Lara, MD,⁽⁴⁾ Luis Marín, BSc,⁽¹⁾ Max Carlos Ramírez-Soto, BSc, MPH,^(1,5)

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, *et al.* [Reduction of HBV and HDV infection in two indigenous peoples of Peruvian Amazon after the vaccination against hepatitis B]. *Salud Publica Mex.* 2020;62(3):237–45. doi:10.21149/11128. ⁽³⁵⁾

Reducción en la infección por VHB y VHD en dos poblaciones indígenas de la Amazonia peruana después de la vacunación contra la hepatitis B

César Cabezas, MD, MSc,^(1,2) Omar Trujillo, MD,⁽³⁾ Johanna Balbuena, BSc, MSc,⁽¹⁾ Manuel Terrazas, BSc,⁽¹⁾ Carlos Manrique-de Lara, MD,⁽⁴⁾ Luis Marín, BSc,⁽¹⁾ Max Carlos Ramírez-Soto, BSc, MPH,^(1,5)

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, Ramírez-Soto MC. Reducción en la infección por VHB y VHD en dos poblaciones indígenas de la Amazonia peruana después de la vacunación contra la hepatitis B. *Salud Publica Mex.* 2020;62:237-245.

<https://doi.org/10.21149/11128>

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, Ramírez-Soto MC. Reduction of HBV and HDV infection in two indigenous peoples of Peruvian Amazon after the vaccination against hepatitis B. *Salud Publica Mex.* 2020;62:237-245.

<https://doi.org/10.21149/11128>

Resumen

Objetivo. Conocer el resultado de la vacunación contra la hepatitis B en las comunidades hiperendémicas Kandozi y Chapra de la Amazonia Peruana a partir de la prevalencia de infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y Delta (VHD), ocho años después de iniciada la vacunación. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio transversal en 2 944 pobladores de 67 comunidades indígenas Kandozi y Chapra en abril de 2010. El tamizaje serológico para el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), anticuerpos anti-HBc IgM e IgG, anticuerpos anti-HBs y anti-VHD se determinaron mediante pruebas de ELISA. **Resultados.** Las tasas de prevalencia del HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HBs ≥ 10 mIU/ml y anti-VHD fueron 2.3, 39.13, 50.95 y 2.11%, respectivamente. La prevalencia del HBsAg en niños < 11 años fue cero. Entre los portadores del HBsAg, las tasas de prevalencia de sobreinfección por el VHD e infección aguda por el VHB fueron 2.11% (todos fueron > 14 años) y 11.94%, respectivamente. **Conclusiones.** Estos hallazgos muestran la eliminación de portadores de VHB en niños < 11 años, ocho años después de iniciada la vacunación contra el VHB.

Palabras clave: Hepatitis B; inmunización; población indígena; Perú

Abstract

Objective. To determine the outcome of the vaccination against hepatitis, we determined the prevalence of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV) infections, eight years after introduction of the vaccination. **Materials and methods.** A cross-sectional study was performed in 2 944 participants of 67 Kandozi and Chapra indigenous peoples in April 2010. Serological screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibody anti-HBc IgM and IgG, antibody anti-HBs and anti-HDV were determined by ELISA tests. **Results.** The prevalence rates of HBsAg, anti-HBc total, anti-HBs ≥ 10 mIU/ml and anti-HDV were 2.3, 39.13, 50.95 and 2.11%, respectively. The prevalence rate of HBsAg in children < 11 years was 0%. Among carriers of HBsAg, the prevalence rates of HDV and acute HBV infections were 2.11% (all were > 14 years) and 11.94%, respectively. HBsAg and anti-HBc total were associated with individuals ≥ 10 years ($p < 0.001$). **Conclusions.** These findings show the elimination of HBV carriers in children < 11 years, eight years following introduction of the vaccination against HBV.

Keywords: Hepatitis B; immunization; indigenous population; Peru

- (1) Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.
- (2) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
- (3) Centro Nacional de Salud Intercultural, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.
- (4) Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú.
- (5) School of Public Health and Administration, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

Fecha de recibido: 6 de diciembre de 2019 • **Fecha de aceptado:** 5 de marzo de 2020
 Autor de correspondencia: Mero, César Cabezas, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Cúpac Yupanqui 1400 - Jesús María, Lima 11, Perú.
 Correo electrónico: ccabezas@ins.gob.pe

Las infecciones por los virus de la hepatitis B (VHB) y hepatitis Delta (VHD) son un problema de salud pública global, especialmente en las comunidades indígenas de la Amazonia peruana.^{1,3} En la actualidad, se conoce que la vacunación contra el VHB^{4,5} reduce la carga de enfermedad y el riesgo de enfermedades hepáticas asociadas con las infecciones por VHB y VHD,⁶ tal como se ha demostrado en los países de la cuenca Amazónica como Brasil, Colombia y Venezuela.^{4,7,9} Por consiguiente, la vacunación infantil contra el VHB es la intervención más efectiva para prevenir la infección por el VHB en áreas de mediana a alta endemicidad, tanto en su forma aguda como crónica.^{5,9}

Desde la década de los 90, se conoce que las comunidades nativas peruanas Kandozi y Chapra registran las tasas más altas de infecciones por el VHB (18%) y VHD (39% en portadores de HBsAg),¹ y tienen como principal causa de muerte en personas de 10 a 64 años las enfermedades hepáticas asociadas con la infección por el VHB. Asimismo, en el presente trabajo se considera que el mecanismo de transmisión horizontal de la infección por el VHB³ en población infantil, además de las otras formas de transmisión, y la falta de acceso a servicios de salud, juegan un rol importante en las altas tasas de prevalencia de la hepatitis B en estas comunidades amazónicas peruanas. Debido a su ubicación remota y el acceso limitado a los servicios de salud, el control de las hepatitis víricas es una urgente necesidad para mejorar la salud de los pobladores de las comunidades nativas Kandozi y Chapra.

Entre 1991 y 1994, en Perú se ha incorporado la vacunación contra el VHB en las áreas hiperendémicas de Abancay y Huanta, y a partir de 2003 se universalizó para <1 año.¹⁰ Para el control de la hepatitis B en la Amazonia peruana, en 2003 el Ministerio de Salud (MINSA), el gobierno regional y local del Datem del Marañón, junto con el apoyo del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (Unicef), implementaron la vacunación contra la hepatitis B en diferentes comunidades nativas, incluyendo los Kandozi y Chapra.¹¹ En ese contexto, la cobertura de vacunación DPT entre 2009 y 2010 en menores de cinco años fue 76.5% en los Shapra y 78.4% en Candoshi. Para conocer el resultado de esta intervención, se realizó un estudio transversal con el objetivo de determinar la prevalencia de infecciones por el VHB y VHD, y las tasas de respuesta a la vacunación contra el VHB en las comunidades nativas Kandozi y Chapra, ocho años después de la implementación de la vacunación contra la hepatitis B.

Material y métodos

Población y tamaño muestral

Se realizó un estudio de corte transversal en abril de 2010 en 69 comunidades nativas de los grupos étnicos Kandozi y Chapra. Estas comunidades nativas están ubicadas en las cuencas de los ríos Pastaza (Rimachi, Hungurahui y Huituyacu) y Morona (Chapuli y Pus haga) en los distritos Pastaza y Morona de la provincia del Datem del Marañón, Loreto, Perú. La población estimada fue de 3 255 personas según el censo del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) 2007 (figura 1).

El estudio buscó incluir a toda la población de estudio (de ambos sexos y de todas las edades). De cada participante se obtuvo información demográfica (sexo, edad, fecha de nacimiento, grupo étnico, cuencas) y de vacunación, mediante una encuesta confidencial. De aquellos pobladores Kandozi o Chapra que no estuvieron durante la encuesta en su comunidad, el muestreo y la información fue obtenida en la localidad de San Lorenzo. Para esto hubo coordinación con las organizaciones indígenas, y mediante comunicados radiales en el idioma de la comunidad, se ubicó a los pobladores Candoshi y Shapra que habían salido de su comunidad habitual de residencia.

Análisis de laboratorio

Se obtuvieron muestras sanguíneas de cada participante. Se realizaron tamizaje serológico para el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), anticuerpos contra el antígeno core del anti-HBc (tipo IgG) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs) por el método de ELISA (Biomérieux; y Wantai, Beijing, China) en el Laboratorio de Hepatitis Viral del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS).

En las muestras reactivas para el HBsAg, se determinaron el antígeno "e" del VHB (HBeAg; Marca Bioline), anticuerpos contra el antígeno e del VHB (anti-HBe; Marca Bioelisa), anti-HBc IgM, anti-HDV-IgM y anti-HDV-IgG (marca Wantai). La carga viral del VHB se cuantificó por PCR en tiempo real (qPCR) utilizando los kits COBAS TaqMan HBV Test - High Pure System (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, Nueva Jersey), en un termociclador Cobas TaqMan 48, cuyo límite inferior de detección fue de 29 UI/mL.

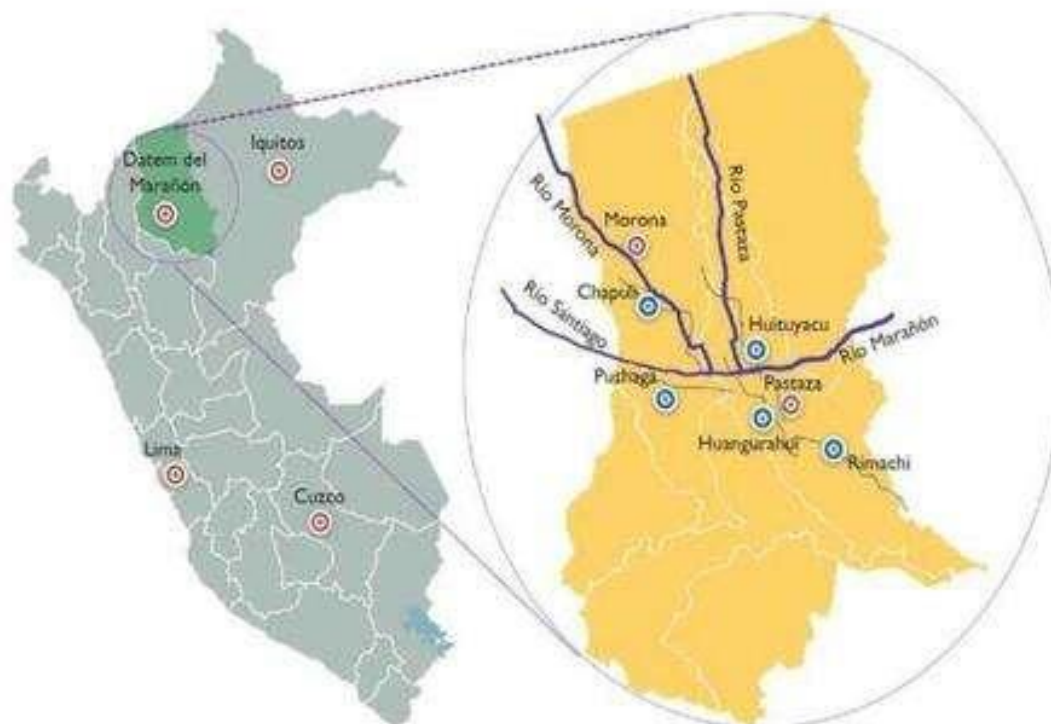


FIGURA 1. CUENCAS DE LOS RÍOS PASTAZA Y MORONA EN LOS DISTRITOS PASTAZA Y MORONA DE LA PROVINCIA DEL DATEM DEL MARAÑÓN, LORETO, PERÚ

Se consideró infección crónica del VHB cuando HBsAg y anti-HBc eran positivos y cuando anti-HBc-IgM era negativo. La infección pasada se definió como el anti-HBc y el anti-HBs positivos y el HBsAg negativo. La infección aguda se definió por la presencia del HBsAg y el anti-HBc IgM positivos. Los individuos susceptibles eran aquellos con el HBsAg, anti-HBc y anti-HBs negativos. Si sólo el anti-HBs era positivo, se consideró como vacunado. Los niveles de anti-HBs ≥ 10 mUI/ml se consideraron como protectores y niveles < 10 mUI/ml como no protectores.

Análisis estadístico

Las tasas de prevalencia por cuencas (ámbitos), grupo étnico, edad y sexo se calcularon utilizando intervalos de confianza (IC) del 95%. Análisis bivariados y multivariados de regresión logística con ji cuadrada y razón de momios (RM) fueron utilizados para evaluar la asociación independiente entre el sexo, edad y etnia con el HBsAg y anti-HBc total. También se evaluó la asociación independiente entre los grupos seroprotección (≥ 10 mUI/ml) y no protección (< 10 mUI/ml) con sexo, edad y grupo étnico. Valores de $p < 0.05$ se consideraron como

significativos. Todos los análisis estadísticos se realizaron en el software STATA v.14.0 (College Station, Texas).

Consideraciones éticas

Se obtuvo consentimiento informado colectivo de los Apus (jefes) y de las organizaciones indígenas representativas (regionales y locales) y consentimientos informados individuales de los pobladores Kandozi y Chapra ≥ 18 años. Se obtuvo un asentimiento informado de los pobladores < 18 años. Para los participantes indígenas se contó con la presencia de traductores para garantizar que los participantes hayan comprendido la información del estudio y de que su participación era voluntaria. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del INS, Perú. Al final del estudio se entregaron los resultados a las autoridades sanitarias locales y a los pobladores.

Resultados

Se obtuvo un total de 2944 muestras sanguíneas de 67 comunidades nativas pertenecientes a las cuencas de los ríos Pastaza (Rimachi, Huangurahui y Huituyacu)

y Morona (Chapuli y Pushaga) a través de cuatro brigadas de intervención en las rutas de Nueva Yarina, Nuevo Progreso, Musakarusha y Shoroya Nuevo. El 53.40% eran mujeres y 17.70% eran niños menores de seis años. El 67.97% de los pobladores era Kandozi y 32.03% era Chapra. La mediana de edad de los Kandozi y Chapra fue de 15 años (rango, 8 a 26 años) y 13 años (rango 6 a 24 años), respectivamente.

En la población general, las tasas de prevalencia del HBsAg, anti-HBc total y anti-HBs > 10 mIU/ml fueron de 2.3% (IC95%, 1.76-2.88%), 39.13% (IC95%, 37.36-40.92%)

y 50.95% (IC95%, 49.12-52.77%), respectivamente. La prevalencia del HBsAg fue mayor en los hombres 3.1% (IC95% 2.28-4.20) y la prevalencia del anti-HBc total fue similar en ambos sexos. Las tasas de prevalencias del HBsAg y anti-HBc total en niños <11 años fueron 0 y 5.2-10%, respectivamente. La prevalencia del anti-HBc total aumentó con la edad y la prevalencia de los anti-HBs > 10 mIU/ml disminuyeron a partir de los 21 años. Las tasas de prevalencia por sexo, edad y grupo étnico se muestran en el cuadro I.

Cuadro I
PREVALENCIA DE HBsAg, ANTI-HBc, ANTI-HBs Y ANTI-VHD EN LAS COMUNIDADES KANDOZI Y CHAPRA DEL DATEN DE MARAÑÓN, PERÚ, 2010

	N (%)	HBsAg		Anti-HBc total		Anti-HBs ≥ 10 mIU/ml*		Anti-VHD	
		Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %
		n	(IC95%)	n	(IC95%)	n	(IC95%)	n	(IC95%)
Todos los participantes	2 944 (100%)	67	2.3 (1.76-2.88)	1 152	39.13 (37.36-40.92)	1 500	50.95 (49.12-52.77)	62	2.11 (1.62-2.69)
Sexo									
Femenino	1 572 (53.40)	24	1.5 (0.98-2.26)	605	38.49 (36.07-40.94)	824	51.6 (49.11-54.07)	23	1.46 (0.93-2.19)
Masculino	1 372 (46.60)	43	3.1 (2.28-4.20)	547	39.87 (37.27-42.52)	664	49.33 (46.62-52.04)	39	2.84 (2.03-3.87)
Grupos de edad (años)									
<1	20 (0.68)	0	0.0 (0.0-0.0)	2	10.0 (1.23-31.70)	18	90 (68.30-78.77)	0	0.0 (0.0-0.0)
1 a 5	50 (1.70)	0	0.0 (0.0-0.0)	26	5.2 (3.42-7.51)	345	68.86 (64.61-72.90)	0	0.0 (0.0-0.0)
6 a 10	609 (20.69)	0	0.0 (0.0-0.0)	47	7.71 (5.73-10.13)	460	75.53 (71.92-78.90)	0	0.0 (0.0-0.0)
11 a 15	438 (14.88)	4	0.9 (0.25-2.32)	98	22.37 (18.56-26.57)	316	72.17 (67.69-76.30)	3	0.68 (0.14-1.99)
16 a 20	348 (11.82)	10	2.9 (1.39-5.22)	142	40.8 (35.59-46.17)	191	54.89 (49.49-60.20)	6	1.72 (0.64-3.71)
21 a 25	282 (9.58)	15	5.3 (3.0-8.62)	183	64.9 (59.01-70.46)	89	31.56 (26.18-37.34)	15	5.32 (3.01-8.62)
26 a 30	184 (6.25)	11	6.0 (3.02-10.44)	149	80.98 (74.55-86.38)	27	14.67 (9.89-20.63)	11	5.98 (3.02-10.44)
31 a 35	158 (5.37)	11	6.9 (3.53-12.1)	136	86.08 (78.68-91.06)	21	13.29 (8.42-19.60)	13	8.23 (4.45-13.66)
36 a 40	141 (4.79)	7	4.9 (2.02-9.96)	125	88.7 (82.22-93.37)	14	11.35 (6.63-17.77)	6	4.26 (1.58-9.03)
41 a 45	95 (3.23)	3	3.2 (0.65-8.95)	87	91.6 (84.08-96.29)	8	8.42 (3.70-15.92)	3	3.16 (0.66-8.95)
>45	167 (5.67)	6	3.6 (1.32-7.66)	157	94.01 (89.26-97.09)	9	5.39 (2.49-9.98)	5	2.99 (0.97-6.85)
Etnia									
Kandozi	2 001 (67.97)	44	2.2 (1.60-2.94)	773	38.48 (36.34-40.80)	982	49.08 (46.86-51.29)	41	2.05 (1.47-2.77)
Chapra	943 (32.03)	23	2.4 (1.55-3.64)	379	40.19 (37.04-43.40)	518	54.93 (51.69-58.14)	21	2.22 (1.38-3.38)
Rutas									
Shoroya Nuevo	943 (32.04)	23	2.4 (1.55-3.64)	379	40.19 (37.04-43.40)	518	54.83 (51.85-58.04)	21	2.22 (1.38-3.38)
Nuevo Progreso	768 (26.10)	15	1.95 (1.10-3.20)	303	39.45 (35.98-43.00)	342	44.53 (40.98-48.13)	12	1.56 (0.81-2.71)
Nueva Yarina	668 (22.70)	13	1.9 (1.04-3.30)	239	35.78 (32.14-39.54)	347	51.95 (48.08-55.79)	15	2.25 (1.26-3.68)
Musakarusha	564 (19.16)	16	2.8 (1.63-4.57)	230	40.4 (36.15-44.61)	293	51.95 (47.74-55.14)	14	2.48 (1.36-4.13)

*Participantes con HBsAg (-) y anti-HBc (-)

HBsAg: antígeno de superficie del VHB; Anti-HBc total: anticuerpos contra el antígeno core del VHB tipo IgG; Anti-HBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB; Anti-VHD: anticuerpos contra el virus de la hepatitis Delta; IC: intervalo de confianza

Entre los portadores del HBsAg, la prevalencia de sobreinfección por el VHD fue 2.11% (IC95%, 1.62-2.69%) y todos fueron mayores de 14 años. El 11.94% tuvo infección aguda por VHB (8/68; anti-HBc IgM reactivo) y 5.97% era HBeAg reactivo. Tres de los ocho pobladores con infección aguda tenían edades entre 6 y 16 años, y cuatro con edades entre 15 y 29 años tenían sobreinfección con el VHD.

Los valores de la carga viral para VHB fueron de terminados en 62 participantes con infección crónica. De ellos, 48 (77.4%) participantes tuvieron valores de carga viral menor a 2 000 UI/mL, cuatro tuvieron valores de carga viral mayor a 2 000 UI/mL y 10 pacientes tuvieron niveles indetectables de carga viral.

El 6.45% (04/62) de los portadores del HBsAg fueron HBeAg reactivo con valores de carga viral del VHB mayor a 2 000 UI/mL, y 46.16% (28 participantes) anti-HBe positivo y 80.65% (50) tuvo sobreinfección con hepatitis Delta. El 93.55% (58 participantes) de los portadores crónicos fueron mayores de 18 años.

En comparación con las mujeres, la presencia del HBsAg se asoció independientemente con los varones ($p < 0.001$). El HBsAg y el anti-HBc total se asociaron con los pobladores ≥ 10 años ($p < 0.001$) (cuadro II). Los niveles seroprotectores de anti-HBs (≥ 10 mUI/mL) fueron significativamente mayores en los niños < 10 años en comparación con los pobladores ≥ 10 años ($p < 0.001$), y la etnia Chapra en comparación con los Kandozi ($p < 0.001$) (cuadro III).

En 292 (9.92%) participantes los niveles de anti-HBs fueron cero, y ninguno tenía anti-HBc total. De estos, 45.52% (122 participantes) eran niños menores de seis años y 76.08% (222 participantes) menores de 10 años. La mordedura por murciélago y la atención dental en individuos ≥ 10 años se asoció con el HBsAg o anti-HBc (cuadro IV).

En el total de la población se han identificado 1 152 (39.13%) participantes con infección del VHB; 988 de ellos manifestaron haber tenido más de una relación sexual, donde 93.12% (920 participantes) de ellos eran ≥ 18 años (OR=39.03; IC95% 22.82-63.43; $p < 0.001$).

Discusión

En comparación con los niveles de prevalencia de las comunidades indígenas Kandozi y Chapra encontrados en 1996,³ los hallazgos del presente estudio muestran una reducción en la tasa de portadores del HBsAg de 9.4 a 2.04% y una reducción en la prevalencia del anti-HBc de 44.2 a 38.8%, y también la ausencia del HBsAg y VHD en niños menores de 10 años. Estos hallazgos evidencian que ocho años después del inicio de la vacunación contra la hepatitis B⁵ hubo una reducción en la prevalencia del VHB en la población general de las comunidades indígenas Kamdoshi-Chapra y se alcanzó la eliminación del HBsAg en niños menores de 10 años. Los estudios en comunidades amazónicas de Colombia y Venezuela también han demostrado una reducción

Cuadro II
ASOCIACIÓN ENTRE HBsAg Y ANTI-HBc TOTAL POR SEXO, EDAD Y ETNIA, EN COMUNIDADES KANDOZI Y CHAPRA DEL DISTRITO DE MARAÑÓN, PERÚ, 2010

	HBsAg			Anti-HBc total*		
	n (%)	RM (IC95%)	P [†]	n (%)	RM (IC95%)	P [†]
Sexo						
Femenino	24 (35.82)	0.48 (0.28-0.81)	0.001	605 (52.57)	0.94 (0.81-1.10)	0.44
Masculino	43 (64.18)			547 (47.43)		
Edad (años)						
<10	0 (0.0)	0.0 (0.0-0.11)	0.001	62 (5.40)	0.05 (0.04-0.07)	0.001
≥ 10	67 (100)			1 090 (94.60)		
Etnia						
Kandozi	44 (65.67)	0.90 (0.53-1.57)	0.68	770 (67.01)	0.94 (0.80-0.10)	0.42
Chapra	23 (34.33)			379 (32.99)		

*Corresponde a 1 152 infectados con VHB.

[†] Ji cuadrada

HBsAg: antígeno de superficie del VHB; Anti-HBc total: anticuerpos contra el antígeno core del VHB tipo IgG; RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza

Cuadro III

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE ANTI-HBcS PROTECTORES Y NO PROTECTORES Y SEXO, EDAD, GRUPO ÉTNICO Y REPORTE DE VACUNACIÓN, EN COMUNIDADES KANDOZI Y CHAPRA DEL DATEN DE MARAÑÓN - PERÚ, 2010

	N	Anti-HBcS ≥ 10 mU/ml		Anti-HBcS < 10 mU/ml		RM (IC95%)	P*
		n	(%)	n	(%)		
Total de participantes	2 944	1 500 ^a	50.95	292 ^b	9.92		
Sexo							
Femenino	1 572	819	52.01	148	9.41	1.17 (0.90-1.52)	0.22
Masculino	1 372	681	49.64	144	10.5		
Edad (años)							
<10	1 009	725	71.85	222	22.00	0.29 (0.22-0.40)	0.001
≥ 10	1 935	775	40.05	70	3.62		
Etnia							
Kandozi	2 001	982	49.08	246	12.29	0.35 (0.25-0.50)	0.001
Chapra	943	518	54.93	46	4.88		
Reporte de vacunación ^c							
No vacunado	299	132	10.30	39	1.35	0.61 (0.41-0.92)	0.01
Vacunado	2 595	1337	89.70	242	8.36		

* Ji cuadrada

^a Participantes HBsAg (-) y anti-HBc (-)^b Datos de la vacunación contra el VHB se obtuvieron en 2 894 participantes

Anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB; RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza

Cuadro IV

ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES DE RIESGO Y ANTI-HBc (+) EN LAS COMUNIDADES KANDOZI Y CHAPRA DEL DATEN DE MARAÑÓN - PERÚ, 2010

Factor de riesgo	N	n	≥ 10 años		< 10 años		RM	IC95%	P*	
			n	% (IC95%)	n	% (IC95%)				
Participantes con anti-HBc (+) ^a	1 152	1 090	94.60	(93.14-95.84)	62	5.4	(4.17-6.88)	19.46	(14.77-25.95)	0.001
Consumo de masato	1 141	1 080	94.08	(92.55-95.37)	61	5.3	(4.09-6.77)	2.95	(0.06-24.81)	0.300
Mordedura de murciélago	314	302	96.18	(95.23-98.49)	12	3.82	(1.99-6.58)	1.88	(0.91-4.10)	0.001
Picadura de mosquito	1 138	1 077	94.64	(93.17-95.88)	61	5.36	(4.23-6.84)	2.94	(0.06-24.81)	0.300
Ictericia previa	248	234	94.35	(90.71-96.88)	14	5.64	(3.12-9.29)	0.93	(0.48-1.89)	0.830
Atención dental	1 009	1 047	95.00	(93.55-96.22)	35	4.90	(3.78-6.45)	3.09	(1.12-7.37)	0.001
Intervención quirúrgica	24	21	87.50	(67.64-97.34)	3	12.5	(2.66-32.36)	0.40	(0.11-2.18)	0.140
Transfusión sanguínea	21	20	95.24	(76.18-99.88)	1	4.76	(0.12-23.82)	1.15	(0.18-4.80)	0.890
Orificio en orejas	204	195	95.59	(91.79-97.96)	9	4.41	(2.04-8.21)	1.88	(0.78-4.85)	0.130

* Ji cuadrada

^a Se incluyeron aquellos que tuvieron infección pasada por el VHB y que respondieron a cada pregunta en la encuesta.

Anti-HBc total: anticuerpos contra el antígeno core del VHB tipo IgG; RM: razón de momios; IC: intervalo de confianza

en las tasas de infección por VHB en niños.^{4,12} En otros contextos, como en países asiáticos, también se ha mostrado una reducción en la prevalencia de HBsAg de 10 al 1%, con 15 años de intervención con la vacunación contra la hepatitis B,^{13,14} a diferencia de los hallazgos en áreas rurales de África donde han encontrado tasas de infección del VHB y VHD hasta de 5% en portadores de HBsAg en menores de cinco años y de 13.5% en población general.¹⁵

En la bibliografía se ha identificado que muchas veces las coberturas de registro de vacunación no se correlacionan con los niveles de anticuerpos protectores encontrados en los estudios seroepidemiológicos.¹⁶ En el presente estudio se encontró que 89.7% de niños <10 años tenía niveles de anti-HBs protectores, a pesar de que la vacunación contra la hepatitis B se ha incluido desde hace sólo ocho años (2005). Adicionalmente, en niños <10 años se encontró que no hay portadores crónicos del VHB y que las tasas de anti-HBc total son muy bajas. Este hallazgo se acerca a lo encontrado por García y colaboradores,⁴ quienes evidencian el antecedente de vacunación en 93% de niños sobre la base del carnet de vacunación, coberturas que se reflejaría en las bajas tasas de infección en este grupo de edad, con 3.6% con antecedente de infección y 0.5% de portadores crónicos de HBsAg. Si bien es importante tener el registro con el carnet de vacunación, a menudo es difícil contar con este documento, particularmente en áreas rurales. Por consiguiente, medir los niveles seroprotectores de anti-HBs (>10 mUI/ml) mediante estudios transversales proporciona un indicador más real del estado de la vacunación contra el VHB, tal como se ha encontrado en Perú.¹⁶

Un hallazgo que llama la atención es que 22% de los niños <10 años tienen bajos niveles de anti-HBs (no protectores: <10 mUI/ml) a pesar de estar vacunados contra el VHB. Debido a los parámetros actualmente establecidos, estos niños no estarían protegidos contra la infección por el VHB o podrían ser considerados como individuos no respondedores a la vacuna contra el VHB. Varios estudios sugieren que la vacunación de refuerzo no ha sido favorable en estos individuos. El estudio de Zaffine S y colaboradores¹⁷ muestra (considerando que la respuesta inmune a la vacuna es celular y humoral) que los niveles de respuesta de estos mecanismos de respuesta no mejoran con la administración de refuerzos de vacuna, y que la respuesta inmune celular queda sensibilizada y probablemente haya una respuesta en contacto con el virus de la hepatitis B. Este es un tema que aún no ha sido esclarecido, razón por la que necesita más estudios que evalúen la respuesta celular y humoral en respondedores y no respondedores a la vacuna, para evaluar si ocurre infección a través del tiempo al estar

la persona en contacto con portadores crónicos. Lo que sí es evidente es que en los grupos vacunados la prevalencia de infección es significativamente menor que en los no vacunados, como se muestra en este estudio. Esto hace pensar en la posibilidad de algún mecanismo de protección inmune primaria que con las pruebas clínicas actualmente disponibles no es posible detectar. Por lo tanto, sería importante aclarar este mecanismo, sobre todo en los programas de eliminación de la infección por el VHB, cuyo objetivo es reducir el número de personas susceptibles a la infección.

En las comunidades indígenas, el consumo de "masato" es un factor de riesgo para la infección por VHB. El "masato" es una bebida preparada con yuca masticada para fermentación con la saliva que a menudo era preparada por adultos con riesgo de ser portadores de VHB. Otro factor de riesgo para la infección por el VHB es la mordedura de murciélagos, probablemente como vector mecánico.³ Al igual que este estudio, los presentes hallazgos muestran que la mordedura por murciélago y la atención dental son factores de riesgo para la infección por el VHB en la población de ≥10 años. En la población infantil, un estudio evidenció que el mecanismo de transmisión más importante en áreas hiperendémicas es la transmisión horizontal,¹⁸ la cual probablemente ocurre en los Kandozi y los Chapra, y que el factor de riesgo de transmisión por mordedura de murciélago y atención dental sea un hallazgo que no explica del todo la transmisión en niños. Se debe remarcar que si los niños son vacunados oportunamente, al margen de las formas y riegos de transmisión que puedan existir, estarán protegidos contra la infección por el VHB y, por tanto, también de la VHD.

En el presente estudio también se encontró que ocho años después de iniciada la vacunación contra el VHB, la prevalencia del VHD entre los portadores del HBsAg había disminuido de 39% en 1996³ a 2.2% en 2010. Esta disminución se debe en parte a la reducción de portadores del HBsAg en respuesta a la inmunización, como se observó también en otros estudios en el Mediterráneo.¹⁹ Es importante recordar que la infección por el VHD ocurre en presencia de la VHB. Por consiguiente, la infección por VHD se mantiene en las poblaciones aún no vacunadas contra el VHB como, por ejemplo, las personas ≥10 años de este estudio y en otras poblaciones de la Amazonia de Colombia²⁰ y de Burkina Faso.²¹

La fortaleza de este estudio radica en que se incluyó a una gran parte de la población debido a la alta tasa de participación de las familias. La autoselección de personas infectadas o no infectadas por el VHB es poco probable, porque esa condición sólo se puede conocer mediante pruebas de laboratorio y, con mayor razón, porque es una infección predominantemente

asintomática.²² La principal limitación de este estudio fue que no toda la población censada fue incluida para la obtención de muestras (77%), lo cual podría conducir a un sesgo de subestimación de la prevalencia de la infección por el VHB y una sobrestimación de los niveles de respuesta a la vacunación contra el VHB. A pesar de esta limitación, los hallazgos evidencian los beneficios de la vacunación contra el VHB en esta zona endémica y que se podría conseguir en el futuro la eliminación del VHB en los niños. Finalmente, se deben resaltar las dificultades geográficas para acceder a estas comunidades nativas, el inadecuado abordaje intercultural y, lo más importante, la falta de acceso a servicios de salud (incluida la vacunación), educación y saneamiento básico hace que predomine la infección por el VHB en estas comunidades nativas.

En conclusión, los hallazgos muestran una reducción en la prevalencia de infección por VHB y VHD en la población general Kandozi y Chapra de la Amazonia peruana y la eliminación de la infección crónica por VHB en niños <11 años, ocho años después de iniciada la inmunización contra el VHB. A pesar de estos hallazgos, aún hay individuos no respondedores a la vacuna, así como casos de infección aguda y crónica por el VHB y el VHD en ≥10 años que no se beneficiaron por la vacunación. Estos hallazgos sugieren la necesidad de evaluar y hacer el seguimiento de estos casos, midiendo la respuesta inmune humoral y celular en los individuos no respondedores a la vacunación y, en el caso de los portadores crónicos del VHB, incluirlos en el programa de tratamiento antiviral para prevenir las enfermedades hepáticas relacionadas con la infección por el VHB.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la concepción de la investigación, trabajo de campo, redacción del manuscrito y aprobación de su versión final. Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Max Carlos Ramírez-Soto participaron en el análisis y redacción final.

Financiamiento

Este estudio fue financiado por el Instituto Nacional de Salud, Perú.

Declaración de conflicto de intereses. Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013.

Lancet. 2015;385(10003):1546-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)

2. Bensabath G, Hadler SC, Soares MC, Fields H, Dias LB, Popper H, et al. Hepatitis delta virus infection and Labrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon Basin. JAMA. 1987;258(4):479-83.

3. Cabezas C, Suárez M, Romero G, Carrillo C, García M, Reátegui J, et al. Hiperendemicidad de hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la Amazonia peruana. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2006;23(2):114-22.

4. García D, Porras A, Rico Mendoza A. Hepatitis B infection control in Colombian Amazon after 15 years of hepatitis B vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. Vaccine. 2018;36(19):2721-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.004>

5. Cabezas C, Trujillo O, Zavaleta C, Culqui D, Suarez M, Cueva N, et al. Prevalencia de la infección por el virus de hepatitis B en niños menores de 5 años de comunidades indígenas de la Amazonia peruana posterior a intervenciones mediante inmunización. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014;31(2):204-10.

6. Ramírez-Soto MC, Ortega-Caceres G, Cabezas C. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. Vaccine. 2017;35(31):3808-12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.086>

7. Marceliano-Nunes H, de Cassia Costa Monteiro MR, Pereira-Soares MC. Prevalence of hepatitis B and D serological markers in the Parakanã, Apyterewa Indian Reservation, Pará State, Brazil. Cad Saude Publica. 2007;23(11):2756-66.

8. Contreras-Pulache H, Pérez-Campos P, Huapaya-Huertas O, Chacón-Torrico H, Champin-Mimbel D, Freyre-Adrianzen L, et al. La salud en las comunidades nativas amazónicas del Perú. Rev Peru epidemiol. 2014;18(1):e10.

9. Hagan OCK, Nsiah P, Obiri-Yeboah D, Yirdong F, Annan I, Ellason S, et al. Impact of universal childhood vaccination against hepatitis B in Ghana: A pilot study. J Public Health Afr. 2018;9(2):721. <https://doi.org/10.4081/jphia.2018.721>

10. Ministerio de Salud. La hepatitis B en el Perú [Internet]. Lima: MINSAL, 2014 [citado noviembre 23, 2018]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/redupacamaru/hepatitisb/informacion/hepatitisb_peru.html

11. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Kandozi y Shapra frente a la hepatitis B. El retorno de lo visible. Lima: UNICEF; 2005.

12. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. Int J Infect Dis. 2012;16(2):e82-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.009>

13. NIYH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. Ann Intern Med. 2001;135(9):796-800. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-9-200111060-00009>

14. Posuwan N, Wanlapakorn N, Sa-nguanmoo P, Wasitthanasem R, Vichaiwattana P, Klinfueg S, et al. The success of a universal hepatitis B immunization program as part of Thailand's EPI after 22 Years' Implementation. PLoS ONE. 2016;11(3):e0150499. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150499>

15. Rots NY, Wijnga-Monsuur AJ, Luytjes W, Kaaijk P, de Graaf TW, van der Zeijst BA, et al. Hepatitis B vaccination strategies tailored to different endemicity levels: some considerations. Vaccine. 2010;28(4):893-900. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.10.125>

16. Fiestas-Solórzano V, González-Noriega M, Fiestas F, Cabezedo E, Suárez M, Suárez V. Evaluación de la seroprotección contra sarampión, rubéola y hepatitis B en niños menores de cinco años del Perú, 2011. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012;29(4):437-43.

17. Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, et al. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. Vaccine. 2014;32(51):6902-10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.066>

18. Davis LG, Weber DJ, Lemon SM. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989;1(8643):889-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)92876-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)92876-6)
19. Yacoubi L, Briclier S, Mansour W, Le Gal E, Hammami W, Sadraoui A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B and Delta virus strains that spread in the Mediterranean North East Coast of Tunisia. *J Clin Virol*. 2015;72:126-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.002>
20. di Filippo D, Cortes-Mancera F, Payares E, Montes N, de la Hoz F, Arbeláez MP, et al. Hepatitis D virus and hepatitis B virus infection in Amerindian communities of the Amazonas state, Colombia. *Virology*. 2015;12(1):172-82. <https://doi.org/10.1186/s12985-015-0402-5>
21. Sanou AM, Benkiraneb K, Tinsoc B, Cissé A, Sagra T, Ilboudo AK, et al. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *Int J Infect Dis*. 2018;70:15-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.02.004>
22. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B ser. *Liver Dis*. 2003;23:47-58.

RESEARCH ARTICLE

Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B

César Cabezas^{1,2*}, Omar Trujillo³, Johanna Balbuena¹, Flor de María Peceros¹, Manuel Terrazas¹, Magna Suárez¹, Luis Marin¹, Janeth Apac⁴, Max Carlos Ramírez-Soto¹

1 Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru, **2** Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru, **3** Centro Nacional de Salud Intercultural, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru, **4** Dirección de Epidemiología, Dirección Regional de Salud de Apurímac, Apurímac, Peru

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Peceros F de M, Terrazas M, Suárez M, *et al.* Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236993. doi: 10.1371/journal.pone.0236993

RESEARCH ARTICLE

Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B

Cesar Cabezas^{1,2*}, Omar Trujillo³, Johanna Balbuena³, Flor de Maria Peceros¹, Manuel Terrazas¹, Magna Suarez¹, Luis Marin¹, Janet Apac⁴, Max Carlos Ramirez-Soto⁴

1 Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru, **2** Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru, **3** Centro Nacional de Salud Intercultural, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru, **4** Dirección de Epidemiología, Dirección Regional de Salud de Apurímac, Apurímac, Peru

* ccabezas@ins.gob.pe

**OPEN ACCESS**

Citation: Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Peceros FM, Terrazas M, Suarez M, et al. (2020) Decrease in the prevalence of hepatitis B and D virus infections in an endemic area in Peru 23 years after the introduction of the first pilot vaccination program against hepatitis B. *PLoS ONE* 15(8): e0236993. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993>

Editor: Yury E. Khudyakov, Centers for Disease Control and Prevention, UNITED STATES

Received: December 28, 2019

Accepted: July 17, 2020

Published: August 6, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993>

Copyright: © 2020 Cabezas et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium provided the original author and source are credited.

Abstract

In 1991, Peru launched the first vaccination program against hepatitis B in children aged under 5 years in the hyperendemic (hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV)) province of Abancay. We conducted a cross-sectional study to determine the prevalence of HBV and HDV infections, 23 years after the launch of the vaccination program, as well as the post-vaccine response against hepatitis B in terms of prevalence of hepatitis B surface antibody (anti-HBs ≥ 10 mIU/ml). Among 3165 participants aged from 0 to 94 years, the prevalence rates of hepatitis B surface antigen (HBsAg), and hepatitis B core antibody (total anti-HBc) were 1.2% [95% confidence interval (CI) 0.85–1.64%], and 41.67% (95% CI 39.95–43.41%), respectively. The prevalence rate of anti-HBs at protective levels (≥ 10 mIU/ml) in individuals who HBsAg and anti-HBc negative was 66.36% (95% CI 64.15–68.51%). The prevalence rate of HBsAg in children aged <15 years was nil, and among adult HBsAg carriers, the prevalence of hepatitis D antibody (anti-HDV) was 5.26% (2/38; 95% CI 0.64–17.74). These findings showed that HBV prevalence has changed from high to low endemicity, 23 years following implementation of the vaccination program against hepatitis B, and HDV infection was not detected in those aged <30 years.

Introduction

Hepatitis B virus (HBV) infection remains a serious public health problem worldwide [1]. Since 1984, prevention programs against HBV infection have been implemented in various countries, including immunization using hepatitis B vaccine and use of immunoglobulin in infants born to hepatitis B surface antigen (HBsAg)-positive mothers [2,3], which have led to a substantial decline in the prevalence of HBV and hepatitis D virus (HDV) infections among children in hyperendemic countries such as China, Japan and Colombia [2–6]. In this context,

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: This study was supported by the Instituto Nacional de Salud, Lima -Peru [project OI-083-2013].

Competing interests: The author has declared that no competing interests exist.

a model study has shown that vaccination of infants and neonates is already driving a significant decrease in new infections; vaccination has already prevented 210 million new cases of chronic infections by 2015 and will have averted 1.1 million deaths by 2030 [7]. Similarly, morbi-mortality for HBV-related liver diseases has substantially declined in children and adults since the introduction of vaccination against HBV [8,9].

In 1991, Peru launched the first vaccination program against HBV in children aged under 5 years in the HBV- and HDV-hyperendemic province of Abancay [10]. The program began with immunization of 3791 children aged under 5 years between 1991 and 1994, and subsequently expanded to universal vaccination in Abancay as well as other hyperendemic provinces in Peru [10]. Following implementation of the program against HBV, the carrier rate of HBsAg decreased from 9.8% in 1991 (in the general Abancay population) [11] to below 3% in 2010 among those aged \geq 18 years (including 2.5% and 1.9% of university students and blood donors, respectively) [12,13]. Over the next 22 years, this vaccination program has also led to a decline in the mortality burden of HBV-related liver diseases, particularly cirrhosis and fulminant hepatitis, in children aged under 15 years [14].

Despite the benefits of the vaccination program in terms of lower carrier rates of HBsAg in those aged \geq 18 years and reduced mortality rates from HBV-related liver diseases [12–14], to date, there are no data on the impact of the HBV vaccination program on the carrier rates of HBsAg, hepatitis B core antibody (anti-HBc), hepatitis B surface antibody (anti-HBs) and hepatitis D antibody (anti-HDV) in the general population of Abancay. Therefore, in this study, we determined the prevalence of HBV and HDV infections in Abancay province 23 years since the introduction of the first pilot vaccination program against HBV, as well as the post-vaccine response against hepatitis B in terms of prevalence of anti-HBs. These findings would prove useful in determining the effectiveness of the program, in order to mitigate the mortality risk and strengthen vaccination coverages in at-risk populations, with an overall aim to eradicate HBV infection in Abancay by 2030.

Material and methods

Study design

A cross-sectional study was conducted in the general population of the province of Abancay in Peru between November and December 2014.

Study population and sample method

The province of Abancay is the departmental capital of Apurímac, a poor area in the south-central highlands of Peru. Abancay has nine districts, each with a population ranging between 1213 and 51,225 inhabitants. The overall estimated population of Abancay in 2007 was 96,064, according to a regularly updated census of the National Institute of Statistics and Information (INEI) (Fig 1).

The required sample size was calculated using the design effect. Based on 95% confidence interval (CI), a margin of error of 4.3%, a design effect of 2, a prevalence rate of 50%, and a response rate of 80%, the required sample size was 3520 participants.

Conglomerate (population groups) stratified random sampling and multi-stage were used in this study. First, conglomerates in each geographical area were selected using INEI's 2007 national population census and housing data. A total of 113 conglomerates comprising 32 inhabitants each were selected for analysis. Second, conglomerate houses were selected, based on urban and rural population lists derived from the census. In cases of rejections or losses, the houses were replaced by the next eligible house on the list. Third, participants were selected, based on the birthday date closest to the date of the survey visit; otherwise, the

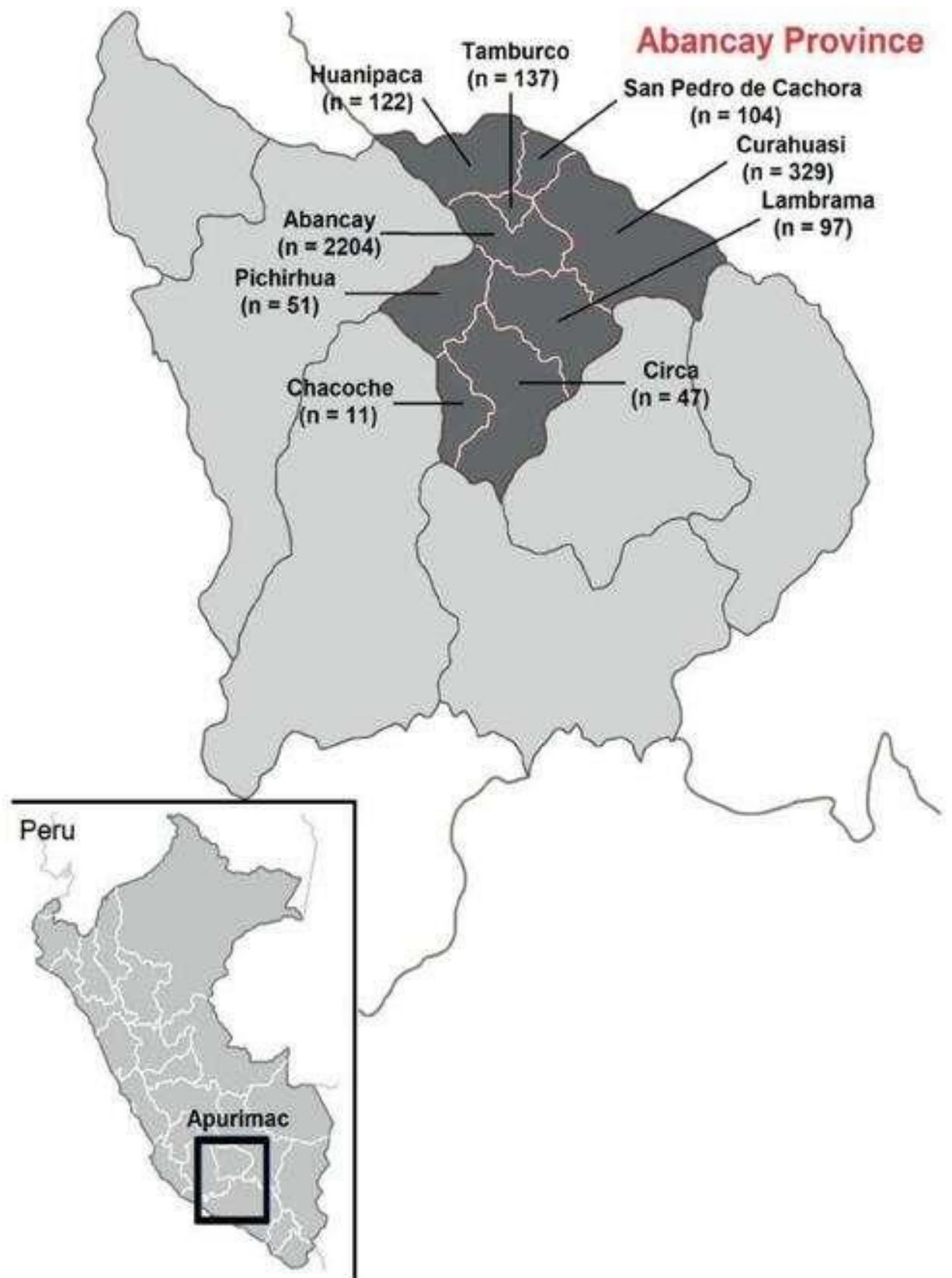


Fig 1. Geographic location of Abancay province in Peru.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993.g001>

participants were allocated to the next selected dwelling. If more than one member of the same family shared the same birth date, only one of these members was randomly selected. Men and women of all ages residing for more than 6 months in Abancay were included in the study. People with mental or physical disabilities who had communication difficulties, verbal and written, were excluded from the study. Due to geographical barriers and accessibility in Abancay province, only a total of 3165 participants from 0 to 94 years were included in this study (Fig 1).

Laboratory analysis

A total volume of 4 ml of venous blood sample was obtained from each participant aged ≥ 10 years, and 7 ml from each aged > 10 years. Serological screening for HBsAg, total anti-HBc and anti-HBs was performed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Beijing Wantai Biological Pharmacy, Beijing, China) at the Laboratorio de Referencia Nacional Hepatitis, Centro Nacional de Salud Pública of the Instituto Nacional de Salud, Peru. In cases of reactive results for HBsAg, the assay was repeated at least twice. HBsAg was considered confirmed when associated with reactive anti-HBc. If an HBsAg-reactive sample was total anti-HBc negative, it was considered unconfirmed. HBsAg-reactive samples were tested for anti-HBc immunoglobulin M (IgM), hepatitis B e antigen (HBeAg), hepatitis B e antibody (anti-HBe) and anti-HDV, using ELISA (Beijing Wantai Biological Pharmacy). Levels of anti-HBs of ≥ 10 and < 10 mIU/ml were considered as protective and non-protective against HBV infection, respectively, following the manufacturer's instructions (100% sensibility and 99.58% specificity). The HBV viral load was quantified by real-time polymerase chain reaction (PCR), using COBAS AmpliPrep /COBAS TaqMan VHB Test version 2.0 (Roche Molecular Diagnostics, Branchburg, NJ, USA).

Ethics

The study protocol was approved by the Ethical Committee of the Instituto Nacional de Salud, Lima -Peru. Written informed consent was obtained from all participants aged ≥ 18 years. For participants aged < 18 years, written consent was obtained from their parents or guardians. A translator was available for those participants who were Quechua speakers, who then gave their signed consent to participate in the study.

Statistical analysis

The prevalence rates of HBsAg, total anti-HBc, and anti-HBs ≥ 10 mIU/ml (by gender, age and district) with 95% CIs were calculated. The prevalence rate at protective levels of anti-HBs (≥ 10 mIU/ml) was calculated in participants with HBsAg and total anti-HBc negative. The prevalence rate of anti-HDV was calculated in HBsAg carriers. The prevalence rates (by gender, age and district) were compared using Pearson's χ^2 test. *P*-values of < 0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using STATA 16 for Windows (STATA Corporation, College Station, TX, US).

Results

The overall prevalence rates of HBsAg and total anti-HBc were 1.20% (95% CI 0.85–1.64%) and 41.67% (95% CI 39.95–43.41%), respectively (Table 1). The prevalence rates of HBsAg and anti-HBc total by gender, age and district are shown in Table 1. The prevalence rates of HBsAg and total anti-HBc total in children aged 0–10 years were 0 and 14.40% (95% CI 8.76–21.80%), respectively. Only two participants, aged 15 and 16 years, respectively, were HBsAg positive;

Table 1. Prevalence rates of HBsAg and total anti-HBc in Abancay, Peru, 2014.

	N (%)	HBsAg			Total anti-HBc		
		Positive (n)	Prevalence % (95% CI)	$p^{\#}$	Positive (n)	Prevalence % (95% CI)	$p^{\#}$
Overall	3165 (100%)	38	1.20% (0.85–1.64)		1319	41.67% (39.95–43.41)	
Gender							
Male	2004 (63.3%)	20	0.99% (0.61–1.53)	0.169	829	41.36% (39.20–43.55)	0.645
Female	1161 (36.7%)	18	1.55% (0.92–2.43)		490	42.20% (39.34–45.10)	
Age (years)^{##}							
0–10	125 (4.02%)	0	0.0% (0.0–0.0)	0.657	18	14.40% (8.76–21.80)	0.0001
11–18	370 (11.87%)	3	0.81% (0.16–2.35)		67	18.10% (14.31–22.41)	
19–29	933 (30.06%)	12	1.28% (0.66–2.23)		245	26.25% (23.46–29.20)	
30–59	1409 (45.34%)	19	1.34% (0.81–2.09)		760	53.93% (51.29–56.56)	
≥ 60	270 (8.69%)	4	1.48% (0.40–3.74)		203	75.18% (69.58–80.22)	
District							
Abancay	2204 (69.9%)	26	1.18% (0.77–1.72)	0.092	909	41.24% (39.17–43.33)	0.001
Curahuasi	329 (12.4%)	7	2.12% (0.85–4.33)		201	61.09% (55.59–66.39)	
Tamburco	137 (4.3%)	1	0.72% (0.02–3.99)		47	34.30% (26.41–42.89)	
Huanipaca	122 (3.9%)	0	0.0% (0.0–0.0)		50	40.98% (32.16–50.25)	
Lambraza	97 (3.1%)	0	0.0% (0.0–0.0)		34	35.05% (25.63–45.40)	
San Pedro de Cachora	104 (3.3%)	1	0.96% (0.02–5.24)		34	32.69% (23.81–42.58)	
Pichirhua	51 (1.6%)	2	3.92% (0.47–13.45)		25	49.01% (34.75–63.40)	
Circa	47 (1.5%)	0	0.0% (0.0–0.0)		14	29.78% (17.33–44.89)	
Chacoche	11 (0.3%)	1	9.09% (0.22–41.27)		5	45.45% (16.74–76.62)	

[#] χ^2 test.^{##}Age was obtained in 3107 participants.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993.t001>

therefore, the prevalence rate of HBsAg in children aged < 15 years was nil. The prevalence rates of HBsAg among those aged ≥ 11 years were similar across all age groups (0.81–1.48%), while prevalence rates of total anti-HBc increased significantly with age ($p < 0.0001$) (Table 1). The prevalence rate of anti-HDV was 5.26% (95% CI 0.64–17.74) (2 of the 38 HBsAg carriers, including only participants aged > 30 years).

A total of 3135 of 3165 was tested for anti-HBs. Of these, 1201 and 1846 individuals were anti-HBc-positive and anti-HBc-negative, respectively. On the other hand, 36 individuals total anti-HBc-positive had levels of anti-HBs < 10 mIU/ml. The prevalence rate at protective levels of anti-HBs (i.e., ≥ 10 mIU/ml) in individuals who were HBsAg and anti-HBc negative was 66.36% (95% CI 64.15–68.51%) (Table 2). The prevalence rates of anti-HBs (≥ 10 mIU/ml) in individuals who HBsAg and total anti-HBc negative by gender, age and district are shown in Table 2. The prevalence rate of anti-HBs (≥ 10 mIU/ml) in children aged 0–10 years was 75.70% (95% CI 66.45–83.47), and the prevalence rates of anti-HBs decreased significantly from the age of 19 years ($p < 0.0001$) (Table 2).

All HBsAg-positive participants ($n = 38$) were HBeAg negative and anti-HBe positive, and only one 30-year-old male participant was anti-HBc IgM positive. HBV viral load was detected in 30 of 38 carriers. Of these 30 carriers, 9 (30%), 15 (50%) and 3 carriers (10%) had HBV DNA levels of < 20, 20–1000 and 1000–2000 IU/ml, respectively, and only 3 carriers (10%) had HBV DNA levels of > 2000 IU/ml. In a participant with anti-HBc IgM positive the HBV viral load was > 2000 IU/ml. In the participants with anti-HDV-positive the HBV viral load were < 2000 IU/ml.

Table 2. Prevalence rate of anti-HBs ≥ 10 mIU/ml in individuals HBsAg and total anti-HBc negative in Abancay, Peru, 2014.

	N (%)	Positive (n)	Prevalence % (95% CI)	<i>p</i> [§]
Overall	1846	1225	66.36% (64.15–68.51)	
Gender				
Male	671 (72.70)	454	67.66% (63.97–71.18)	0.371
Female	1175 (27.30)	771	65.61% (62.82–68.33)	
Age (years)^{¶¶}				
0–10	107 (5.80)	81	75.70% (66.45–83.47)	0.0001
11–18	303 (16.70)	281	92.73% (89.21–95.39)	
19–29	688 (37.33)	522	75.87% (72.40–79.02)	
30–59	649 (35.78)	307	47.30% (43.40–51.22)	
≥ 60	67 (3.69)	18	26.86% (16.76–39.09)	
District				
Abancay	1295 (70.15)	872	67.33% (64.70–69.88)	0.0001
Curahuasi	191 (10.35)	114	59.68% (52.36–66.70)	
Tamburco	90 (4.88)	62	68.88% (58.26–78.23)	
Huanipaca	72 (3.90)	42	58.33% (46.11–69.84)	
San Pedro de Cachora	70 (3.79)	36	51.42% (39.17–63.55)	
Lambra	63 (3.41)	51	80.95% (69.09–89.75)	
Circa	33 (1.79)	21	63.63% (45.12–79.60)	
Pichirhua	26 (1.41)	25	96.15% (80.36–99.90)	
Chacabuco	6 (0.33)	2	33.33% (4.32–77.72)	

[§] χ^2 tests.

^{¶¶}Age was obtained in 1814 participants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993.t002>

Discussion

Our findings showed that since the introduction of the first pilot vaccination program against HBV in Abancay, there has been a decrease in the HBsAg carrier rate over the past two decades, from high to low endemicity (9.8% in 1991 vs. 1.2% in 2014), compared with those reported in previous studies, especially in children (Fig 2) [11]. Our study did not find chronic HBsAg carriers among children aged < 15 years, whereas with other studies which showed reduced HBsAg carrier rates from 9.8% to 2.3% in children aged 5–14 years and 1% in those aged < 1 year in China and 0.5% in children aged < 11 years in Colombia [6,15]. Therefore, our study showed that the vaccination program is already preventing new chronic infections in Abancay. In addition, infant vaccination is reducing mortality from HBV-related liver diseases, including cirrhosis, hepatocarcinoma and fulminant hepatitis, as reported previously [14].

In this study, we also observed a change in the prevalence of HDV among HBsAg carriers, from 9% in 1990 [11] to 5.2% in 2014, 23 years since the launch of the vaccination program, and HBV infection was not detected in those aged < 30 years, thus correlating with the reduced HBsAg carrier rate. These findings are in agreement with other studies, which reported a decrease in the prevalence of HDV in chronic HBsAg carriers, following vaccination against HBV [19]. Moreover, several studies suggested that high vaccination coverage against HBV can eliminate both HBV and HDV infections [20]. In our study most HBsAg carriers had HBV viral load low (< 2000 IU/ml). HBV DNA level is closely associated with stadium to the infection. Therefore, it likely these to have been infected in adulthood, and it are experiencing

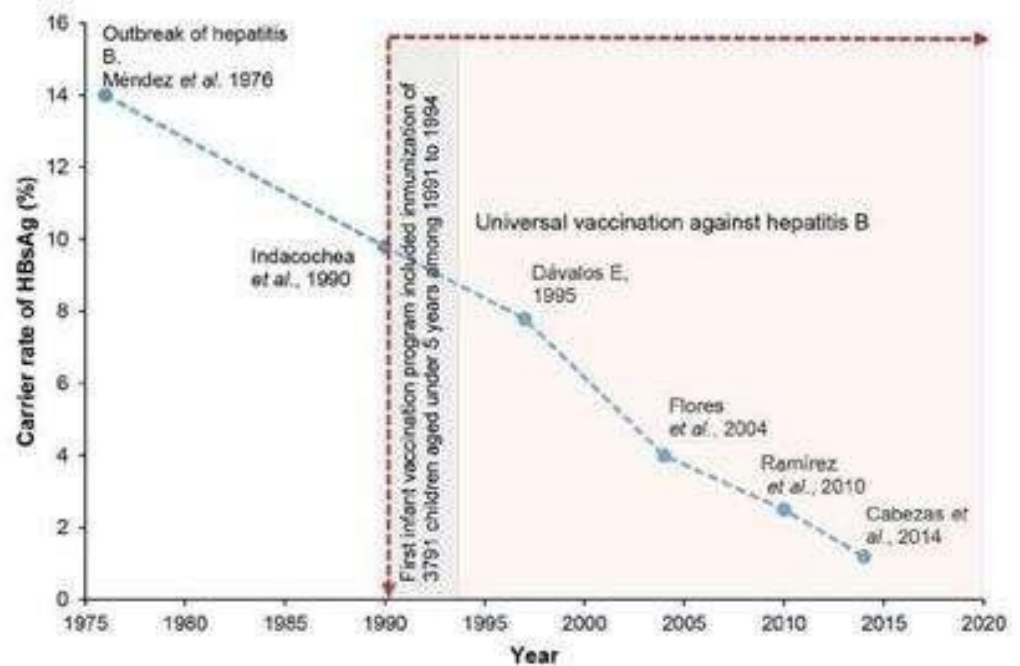


Fig 2. Carrier rates of HBsAg, compared with HBsAg carrier rates reported from previous studies, in Abancay province in Peru [11,12,16–18].

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236993.g002>

viral clearance as the natural course of the infection progressed. However, in this study we did not follow to HBsAg carriers.

Anti-HBc-positive/HBsAg-negative indicates previous HBV infection [21]. In this study, our findings demonstrated a high anti-HBc prevalence rate in Abancay province, and this prevalence rate was increased significantly with age. One possible reason for this is that those aged > 18 years had greater exposure to HBV before the introduction of the vaccination program; hence, the probability of anti-HBc positivity increased in individuals aged > 18 years. Moreover, there were two outbreaks of HBV infection in Abancay [16] before the introduction of the vaccination program, which would also contribute to high anti-HBc prevalence rates in those aged ≥ 18 years. Therefore, the increasing prevalence of total anti-HBc with age suggested natural immunity. Moreover, the anti-HBc prevalence was lower in children and adolescents. These findings also confirm that the prevalence rate of anti-HBc has declined since the introduction of the vaccination program in Abancay province. These findings are consistent with other studies, which found low total anti-HBc carrier rates in children, compared with those aged ≥ 18 years where seropositivity of total anti-HBc increased with the age [22].

In our study, we found high prevalence rates of anti-HBs at protective levels (i.e., ≥ 10 mIU/ml) in individuals aged 0–18 years who were HBsAg and anti-HBc negative. These high prevalence rates of anti-HBs in individuals aged 0–18 years show that HBV vaccination program has been successfully implemented for > 20 years with good coverage and efficacy among the children in Abancay, Peru. Levels of anti-HBs considered protective against HBV are an indicator of successful vaccination. However, in this study, low prevalence rates of anti-HBs at protective levels were obtained in individuals aged 30–59 years who were HBsAg and anti-HBc negative, and reached its lowest level in those aged ≥ 60 years. This is probably related to the fact that these individuals either did not have access to vaccination, because of a low coverage of hepatitis B vaccination in the young/older adult group, or did not respond to the vaccine,

possibly due to either a defense mechanism or changes in their immune response. However, our study methodology here did not allow for us to confirm this hypothesis. This observation was previously described by other researchers such as Zaffina *et al.* [23], who showed that repeated vaccinations in this group of people did not alter the levels of memory B cells or the production of anti-HBs antibodies. Therefore, further research is necessary, especially on host immune response, in the context of implementation of HBV elimination programs, with the aim to, at least, reduce to a minimum the number of people susceptible to infection, if not to eliminate HBV.

The main limitation of this study relates to different time periods (1990 vs. 2014) used in comparing HBsAg carrier rates in different populations, as a result of the HBV vaccination program, since there were no cohort effects in children aged under 5 years who were vaccinated between 1991 and 1994. However, the effects of the HBV vaccination program that was introduced in 1991 would manifest in an age-specific manner and would be expected mainly in individuals aged < 30 years, as shown by Chang *et al.* [9] who compared data from 1986 and 1994 [9]. Another study limitation is that the number of participants included in this study was smaller than the required sample size, and the proportion of women was higher than that of men, in accordance with other studies [24,25]. Given these limitations, it is possible that carrier rates were either underestimated or overestimated, thus resulting in potential bias. Finally, the prevalence rates of HBV varies from district to district, particularly as some district have small population, therefore, it can lead to a bias. However, according to used methods, the objective of this study was to determine the prevalence of HBV and HDV infections in Abancay province. Despite these limitations, this population-based study showed that vaccination against HBV has a positive impact by reducing HBsAg carrier rates in the general population and in children aged < 15 years in Abancay, Peru.

Conclusions

Our study findings showed that HBV prevalence has changed from high to low endemicity, 23 years after the introduction of the vaccination program against HBV in Abancay. It is noteworthy that there are no chronic HBsAg carriers among children aged < 15 years and no HDV infection has been detected in those aged under 30 years. Moreover, we found high prevalence rates of anti-HBs at protective levels in individuals aged 0–18 years, and low prevalence rates of anti-HBs at protective levels in individuals aged older 29 years who were HBsAg and anti-HBc negative. These findings highlight the necessity to strengthen the vaccination program against HBV in those aged older 29 years, as well as to diagnose and treat in a timely manner chronic HBsAg carriers, with a view to eliminating HBV in the future.

Supporting information

S1 Data.
(XLS)

Acknowledgments

This study was funded by the Instituto Nacional de Salud, Peru. We thank to the researchers and professionals at Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Peru, DIRESA Apurímac and Ministerio de Salud (MINSA).

Author Contributions

Conceptualization: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Magna Suárez.

Data curation: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Max Carlos Ramirez-Soto.

Formal analysis: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Max Carlos Ramirez-Soto.

Funding acquisition: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Max Carlos Ramirez-Soto.

Investigation: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Janet Apac.

Methodology: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Janet Apac, Max Carlos Ramirez-Soto.

Project administration: Cesar Cabezas, Johanna Balbuena, Manuel Terrazas, Luis Marin.

Resources: Flor de Maria Peceros.

Software: Max Carlos Ramirez-Soto.

Supervision: Cesar Cabezas, Omar Trujillo.

Validation: Cesar Cabezas.

Visualization: Manuel Terrazas.

Writing – original draft: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Janet Apac, Max Carlos Ramirez-Soto.

Writing – review & editing: Cesar Cabezas, Omar Trujillo, Johanna Balbuena, Flor de Maria Peceros, Manuel Terrazas, Magna Suárez, Luis Marin, Janet Apac, Max Carlos Ramirez-Soto.

References

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1985 and 2013. *Lancet*. 2015; 386(10003):1546–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X) PMID: 26231459
2. Chen DS, Hsu NHM, Sung JL, et al. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA*. 1987; 257:2597–2603. PMID: 3573257
3. Ujije M, Sasaki K, Yoshikawa N, Enami T, Shobayashi T. Introduction of a hepatitis B vaccine into the national routine immunisation programme of Japan. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(12):1325.
4. Hu YC, Yeh CC, Chen RY, Su CT, Wang WC, Bai CH, et al. Seroprevalence of hepatitis B virus in Taiwan 30 years after the commencement of the national vaccination program. *Peer J*. 2018; 6:e4297. <https://doi.org/10.7717/peerj.4297> PMID: 29472994
5. Zhou Y, He H, Deng X, Yan R, Tang X, Xie S, et al. Significant reduction in notification and seroprevalence rates of hepatitis B virus infection among the population of Zhejiang Province, China, aged between 1 and 29 years from 2006 to 2014. *Vaccine*. 2017; 35(34):4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.078> PMID: 28687404
6. Garcia D, Porras A, Mendoza AR, Alvis N, Navas MC, De La Hoz F, et al. Hepatitis B infection control in Colombian Amazon after 15 years of hepatitis B vaccination. Effectiveness of birth dose and current prevalence. *Vaccine*. 2018; 36(19):2721–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.004> PMID: 29809968

7. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-Beer D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(12):1399–408. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30204-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30204-3) PMID: 27638356
8. Chang CH, Lin JW, Tu YK. Secular trends were considered in the evaluation of universal hepatitis B vaccination in Taiwan. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68 (4):405–11. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.11.014> PMID: 25660961
9. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan childhood hepatoma study group. *N Engl J Med*. 1997; 336 (26):1855–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM199706263362602> PMID: 9197213
10. Cabezas C, Echevarría C, Gómez G, Gotuzzo E. Pilot program of immunization against viral hepatitis B, integrated in the extended immunization program in Abancay (Peru). *Rev Gastroenterol Peru*. 1995; 15(3):215–22. PMID: 8580449
11. Indacochea S, Gotuzzo E, De La Fuente J, Phillips I, Whignal S. High prevalence of hepatitis B and delta markers in the inter Andean valley of Abancay. *Rev Med Hered*. 1991; 2(4):168–72.
12. Ramírez-Soto MC, Huichi-Atamari M, Aguilar-Ancori EG, Pezo-Ochoa JD. [Seroprevalence of viral hepatitis B in university students in Abancay, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011; 28(3):513–7. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342011000300017> PMID: 22086634
13. Ramírez-Soto MC, Huichi-Atamari M. [Hepatitis B in blood donors at an hospital in Apurimac, Peru]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2012; 29(1):163. <https://doi.org/10.1590/s1726-46342012000100033> PMID: 22510932
14. Ramírez-Soto MC, Ortega-Caceres G, Cabezas C. Trends in mortality burden of hepatocellular carcinoma, cirrhosis, and fulminant hepatitis before and after roll-out of the first pilot vaccination program against hepatitis B in Peru: An analysis of death certificate data. *Vaccine*. 2017; 35(31):3808–12.
15. Luo Z, Li L, Ruan B. Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period. *Int J Infect Dis*. 2012; 16(2):e82–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.10.009> PMID: 22178658
16. Méndez M, Arce M, Kruger, Sánchez S. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol Of Panam*. 1989; 106(2):127–38.
17. Dávalos E. Prevalencia de antígenos y anticuerpos de la hepatitis B y hepatitis C por el método (EIA) inmunoensayo enzimático en población aparentemente sana en el hospital de apoyo I de IPSS-Abancay [Thesis Bachelor]. Cusco: Facultad de Ciencias Biológicas, UNSAAC; 1995.
18. Flores A, Gotuzzo E, Cabezas C, Watts D, Holgado W. Estudio demográfico de la hepatitis B y Delta en la ciudad de Abancay-Apurimac. *Bol Soc Per Infec Trop*. 1995; 4:26.
19. Sagnelli E, Sagnelli C, Pisaturo M, Macera M, Coppola N. Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(24):7635–43. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7635> PMID: 24976701
20. Goyal A, Murray JM. The impact of vaccination and antiviral therapy on hepatitis B and hepatitis D epidemiology. *PLoS One*. 2014; 9(10):e110143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110143> PMID: 25313681
21. Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(2):123–134. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30076-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30076-0) PMID: 28403982
22. Liu J, Zhang S, Wang Q, Shen H, Zhang M, Zhang Y, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in 2 million men aged 21–49 years in rural China: a population-based, cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(1):80–86. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00218-2) PMID: 26268687
23. Zaffina S, Marcellini V, Santoro AP, Scarsella M, Camisa V, Vinci MR, et al. Repeated vaccinations do not improve specific immune defenses against Hepatitis B in non-responder health care workers. *Vaccine*. 2014; 5; 32(51):6902–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.066> PMID: 25444815
24. Alvarado-Mora MV, Fernandez MF, Gomes-Gouvêa MS, de Azevedo Neto RS, Carrilho FJ, et al. Hepatitis B (HVB), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HVD) viruses in the Colombian population—how is the

epidemiological situation? PLoS One. 2011; 6(4):e18888.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018888> PMID: [21559488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21559488/)

25. Chen CJ, Yang HI. Natural history of chronic hepatitis B REVEA Led. 2011. J Gastroenterol Hepatol. 2011; 26(4):628–38.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2011.06695.x> PMID: [21323729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323729/)