

EPIDEMIOLOGIA DE LAS HEPATITIS VIRALES B (HVB) Y DELTA (HVD) EN EL PERU (*)

César Cabezas S. *

La hepatitis viral, es una de las principales causas de enfermedad aguda, crónica y de mortalidad en todo el mundo¹. Se han identificado a cinco virus como responsables de hepatitis (A,B,C,D,E) con características epidemiológicas bien definidas en las diversas zonas y poblaciones del mundo², existiendo además evidencias epidemiológicas y virológicas de otros dos virus consignados como F y G³⁵.

La hepatitis viral B (HVB) es una de las causas importantes de morbi-mortalidad, tanto por su presentación en las formas agudas como por sus secuelas. Se considera 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)³ (Tabla 1).

Tabla 1. Portadores de HVB en regiones endémicas.

Región	Población (millones)	HVB Portadores %	Nº (millones)
Africa	413	12	49,5
Asia	2757	8	220,0
Medio Oriente	191	4	7,6
América Latina	410	1,6	6,6
Oceanía	6	10	0,6
Total	3777		284,3

La HVB está relacionada a más de 80% de los casos de cáncer primario de hígado, una de las más importantes causas de mortalidad global por cáncer y como tal es superado solamente por el hecho de fumar tabaco. En localidades donde el estado de portador del antígeno de superficie de HVB excede el 10% la infección por HVB produce

hasta el 3% de la mortalidad total⁵. El 30% de los portadores crónicos del virus que sobreviven hasta los 30 años, están expuestos a morir de complicaciones como hepatitis crónica, cirrosis o cáncer primario de hígado^{6,7,8} como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Muertes esperadas debido a enfermedad hepática inducidas por HVB en niños nacidos en 1985.

Región	Nacimientos (millones)	Muertes esperadas
Africa	19,4	230 000
Asia	82,2	990 000
Medio Oriente	6,8	40 000
América Latin	13,5	33 000
Oceanía	0,2	3 000
Total	121,9	1 296 500

Tres cuartas partes de la población mundial viven en zonas hiperendémicas y uno a dos millones de muertes en un año están relacionadas directamente a infección por el virus de la HVB⁹. La prevalencia de HVB varía desde niveles altos como en Africa, Asia y la Cuenca Amazónica, donde la transmisión perinatal y horizontal juegan un rol importante, prevalencia moderada donde la infección ocurre luego de los 25 años de edad y donde la transmisión por vía sexual sería una de las más importantes y finalmente la prevalencia baja como en EE.UU. y Europa, donde la transmisión es por vía parenteral y por relaciones sexuales fundamentalmente.

Los niveles de prevalencia y endemicidad de la hepatitis viral B, pueden determinarse tomando como índice a marcadores serológicos como el antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anti-HBsAg o anti-HBc. De acuerdo a ello se pueden ubicar a las diferentes zonas geográficas (Tabla 3).

(*) Médico Cirujano, Especialista en enfermedades infecciosas y tropicales.

Director General del Centro Nacional de Laboratorios de Salud Pública / Instituto Nacional de Salud. MINSA, A.P. 451, Lima, Perú.

Tabla 3. Nivel de endemidad según la prevalencia de marcadores para HVB.

Endemidad	Baja	Intermedia	alta
Prevalencia HBsAg	< 1%	2 - 7 %	> 8 %
Prevalencia Anti-HBc	< 15%	15 - 40 %	> 40 %
Infección Neonatal	rara	no común	común
Infección infantil	rara	no común	común
Distribución Geográfica	Norte América Europa Occidental Australia Sud-América (cono sur)	Europa Oriental Mediterráneo Oriente Medio América Central y Sud América	Sudeste Asiático China, Africa Islas del Pacífico, Oriente Medio I, Región Amazónica en Sud América

Las Américas, tienen regiones con diferentes niveles de prevalencia para las hepatitis virales. En Sud-América el número de portadores de HBsAg se incrementa de Sur a Norte. Se ha observado elevada prevalencia en la zona central y oeste de la región amazónica del Brasil y ciertas zonas adyacentes de Colombia, Venezuela y Perú¹⁰. Se estima que anualmente las secuelas de la infección por el virus de la hepatitis B ascienden a 2,965 casos de hepatitis crónica activa, entre 12,782 a 44,737 casos de cirrosis, entre 3,271 a 11,449, fallecidos por carcinoma y entre 1,022 a 2,810 casos de hepatocarcinoma. Adicionalmente se conoce una elevada prevalencia de hepatitis viral D (HVD) en las mismas zonas con alta prevalencia de HVB, particularmente en Colombia, Venezuela y la Cuenca Amazónica¹⁰.

En general al Perú se le ha ubicado entre los países de endemidad intermedia para HVB, tomando como promedio la prevalencia de marcadores determinados en diferentes regiones^{11,12}; sin embargo es importante destacar que esos mismos estudios y otros posteriores, nos indican que las prevalencias son significativamente diferentes entre las regiones y aún dentro de ellas en los diferentes poblados, así en la selva la endemidad está entre media y alta^{11,13,14} con prevalencias que van del 2,5% en población de Iquitos, hasta el 20% en población nativa¹⁴. En la Costa la prevalencia fluctúa entre 1 y 3,5%. En la sierra los estudios son coincidentes en cuanto a la prevalencia en esta región, siendo baja en las localidades de la vertiente occidental de los Andes y de media a alta en valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes,^{11,12,15} siendo particularmente alta en los valles interandinos de Huanta y Abancay, ubicados cerca a los 2,400 metros sobre el nivel del mar^{11,16,17,18,19,20} (Figura 1).

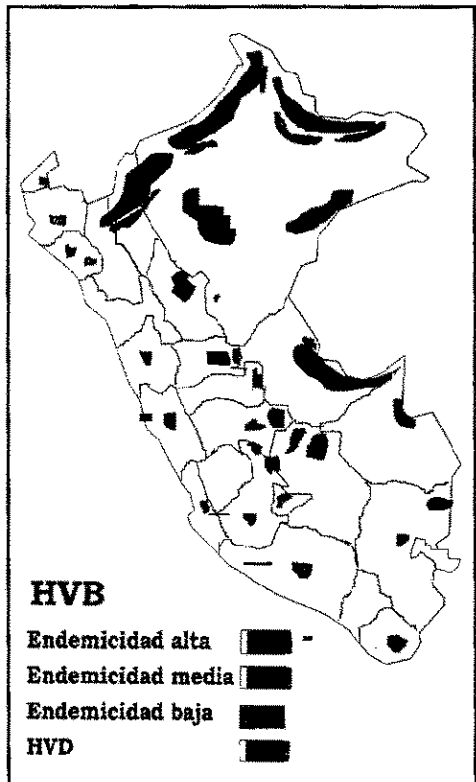


Fig. 1. Distribución de las zonas endémicas de Hepatitis Viral B en el Perú

Fuente: Referencia 20

El virus de la hepatitis viral Delta (VHD), está asociado al de la HVB y juega un rol importante en la evolución del compromiso hepático. Se adquiere bajo dos formas, como una coinfección primaria conjuntamente con el de la HVB o como una superinfección en portadores crónicos del HBsAg.

ambas formas de asociación pueden estar relacionadas con hepatitis fulminante y las formas crónicas de hepatitis, además de la cirrosis y hepatocarcinoma^{21,22}. Se estima que en todo el mundo la proporción de portadores del HBsAg, infectados por el virus Delta, supera el cinco por ciento^{23,10}.

La hepatitis viral Delta que tiene una distribución mundial también tiene dos patrones epidemiológicos, uno asociado a difusión no parental del virus, como en el sur de Italia, el área Amazónica y algunas partes de Africa, postulándose en este caso la transmisión de persona a persona, en ausencia de exposición percutánea^{24,39} y el otro patrón asociado a transmisión parenteral como el caso de hemofílicos, politransfundidos y drogadictos endovenosos como ocurre en EE.UU y en el Oeste de Europa. Cerca del 25% de casos de HVB fulminante, están asociados a coinfección con HVD^{23,24}, además la infección por virus Delta agrava la enfermedad hepática crónica en los portadores del HBsAg²⁵ así aquellos portadores que tienen además anticuerpos anti-Delta, tienen 4 veces más riesgo de enfermedad crónica que aquellos que no presentan dichos anticuerpos³⁶.

Los patrones de endemidad para al HVD se han definido como de muy baja cuando la prevalencia es de 0 a 2% en portadores asintomáticos del HBsAg y menos del 5% en casos de hepatitis B crónica, baja cuando la prevalencia de HVD es de 0 a 9% en portadores asintomáticos y del 10 a 25% en casos de hepatitis crónica o cirrosis; moderada, cuando la prevalencia es de 10 a 19% en portadores asintomáticos y 30 a 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 crónicas.

En el Perú se ha evidenciado la presencia de infección por el virus Delta en la región de la selva, especialmente comunidades nativas y en algunas localidades de la sierra como Abancay y Huanta donde se ha encontrado una prevalencia del 14% de HVD en escolares aparentemente sanos, además el 17% de los que tuvieron infección por HVB tiene infección por el virus Delta, y el 56,5% de los portadores de HBsAg también tiene marcador de HVD. Un aspecto que llama la atención es la presencia de hepatitis viral B y Delta en Valles interandinos en la sierra, como describimos anteriormente, en la magnitud que se ha descrito en la selva amazónica. No se conoce con precisión la época en que apareció la hepatitis en la sierra. Planteamos la hipótesis de que haya ocurrido

cuando se empezó con la migración a la selva, que ha permitido la introducción de infectados agudos o portadores crónicos a una zona de la sierra con características ecológicas y ambientales especiales que ha permitido su posterior permanencia y transmisión autóctona. Este fenómeno es similar a la introducción de la leishmaniasis selvática en zonas de la vertiente oriental de los Andes como Huánuco.

Se han realizado varios estudios en el Perú, respecto a la prevalencia de infección por HVB en grupos de riesgo, mostrando que en promedio hay mayor riesgo de infección entre los trabajadores más expuestos a sangre y/o secreciones. Así mismo se muestra una mayor prevalencia que en población general, en hemodializados, prostitutas y drogadictos de PBC, en estos últimos en relación a su promiscuidad más que al uso de drogas por vía endovenosa.

En zonas hiperendémicas, donde la infección ocurre en los primeros años de vida, no se encuentra mayor prevalencia en trabajadores de salud que en población general, aunque debe considerarse que los susceptibles a la infección mantienen un mayor riesgo en estas zonas por razones vinculadas a su ocupación.

Basados en la información recogida de los estudios seroepidemiológicos en población general aparentemente sana, se puede concluir que entre el 8% y 86% tienen algún marcador de HVB, esta marcada diferencia estaría en relación al año, a la zona de estudio, al diseño, marcadores y técnicas de laboratorio utilizados. Estudios recientes muestran cambios en el patrón epidemiológico, así en el primer estudio seroepidemiológico realizado entre 1965-1972 por Madalengoitia en población urbana y rural de la selva encontró 1,8% de portadores del HBsAg en promedio, con prevalencias máximas de 6,4%, mientras que los estudios realizados en la década del 80, muestran prevalencia de 3 a 4% en poblaciones urbanas de la selva y mayor al 10% en áreas rurales de esta región. Adicionalmente la acentuada migración en las últimas dos décadas por problemas económicos y socio-políticos, de zonas hiperendémicas a zonas de baja endemidad, agrega focos de transmisión al mosaico que desde ya constituye la distribución de las HVB y HVD en el país³⁴.

TRANSMISION DE LAS HEPATITIS B Y D

Rutas de Trasmisión en general

La potenciales rutas de transmisión están determinadas por fluidos corporales en los que el

virus es encontrado en individuos infectados. El virus de la HVB se encuentra en elevadas concentraciones en sangre, suero y exudados serosos, en moderadas concentraciones en semen, fluidos vaginales y saliva^{27,28,29}. La exposición a sangre y el contacto sexual son modos relativamente eficaces de transmisión. HVB ha sido encontrado en bajas concentraciones en heces y leche, sin embargo estos fluidos no han sido asociados con la transmisión del virus³⁰

Clásicamente se conocen las siguientes vías de transmisión de la HVB.

- *Percutánea.*
- *Contacto con sangre o derivados sanguíneos*
Agujas, jeringas e instrumentos contaminados()*
- *Drogadicción endovenosa*
- *Cirugía oral*
- *Tatuajes*
- *Picaduras por insectos, mordedura por murciélagos, (considerados como probables vectores mecánicos).*
- *Vertical (de madres portadores a sus hijos intraútero)*
- *Perinatal (de madres portadoras a sus hijos en el período perinatal).*
- *Contacto sexual o íntimo.*

(*) *Entre personas susceptibles expuestas a agujas contaminadas con el HBsAg el 5% tiene el riesgo de adquirir la infección, este riesgo se incrementa hasta el 20% si hay la presencia del HBeAg.*

La transmisión horizontal, es una de las formas de transmisión de persona a persona, cuyo mecanismo no está aun bien definido, sin embargo existen muchas evidencias de su ocurrencia, principalmente en zonas hiperendémicas y se da en edades tempranas de la vida. La transmisión vertical ocurre hasta en el 5% de los casos de madres portadores del HVB y aún cuando la transmisión perinatal constituye una forma importante de contagio, no explica la elevada prevalencia en edades tempranas de la vida en zonas hiperendémicas, por lo que se asume que desde los primeros años de vida y progresivamente ocurre la transmisión horizontal.

Entre los grupos de alto riesgo para adquirir infección por el virus de la HVB tenemos:

- * *Recién nacidos de madres portadoras de HBsAg*
- * *Compañeros(as) sexuales de portadores del HBsAg*
- * *Homosexuales*
- * *Adictos a drogas por vía endovenosa*

- * *Pacientes en hemodiálisis*
- * *Pacientes politransfundidos*
- * *Personas internadas en instituciones cerradas*
- * *Personal de salud.*

Los familiares intradomiciliarios de personas portadoras del HBsAg, tienen un riesgo de infección 5 a 6 veces superior que los de la población general.

TRANSMISION DE LAS HVB EN NIÑOS

Las principales fuentes de infección en niños son las madres portadoras, otros miembros de la familia, contactos intradomiciliarios y compañeros de juego. Como se mencionó se estima que la infección vertical (intraútero) puede llegar al 5%, el mecanismo de transmisión estaría relacionado a daño placentario que permitiría el paso del virus. La presencia del HBsAg en fetos abortados, de madres portadoras, entre las 20 y 32 semanas evidencian infección transplacentaria.

La transmisión perinatal ocurre alrededor del parto y estaría en relación a la micro perfusión durante la labor del parto o a la contaminación durante el pasaje del producto por el canal del parto. Los niños que no adquieren la infección en las dos etapas mencionadas, lo adquieren en los primeros años de vida, así alrededor del 40% de los niños nacidos de madres portadoras del HBsAg pueden ser infectados antes de los 5 años. El contacto intradomiciliario con infectados permite la transmisión de persona a persona. Diversos estudios en hogares donde hay portadores, han mostrado la contaminación con HBsAg de objetos como el cepillo de dientes (hasta 50%) mamaderas (35,5%) y juguetes (12%).

En el Perú hay estudios que muestran un patrón de transmisión horizontal, como los realizados en Huanta, donde se observa elevada prevalencia de infección por el VHB en población infantil sin evidencias de los clásicos mecanismo de transmisión, como la parenteral y/o sexual. Este mismo estudio muestra una baja tasa de infección en menores de un año, lo cual hace ver que la transmisión vertical o perinatal no es más importante que la que ocurre en los primeros años de vida, en las zonas hiperendémicas³¹. Teniendo en cuenta este mecanismo de transmisión en los primeros años de vida, es importante considerar que los programas de inmunización deberían comprender a esta población susceptible.

Se han iniciado Programas Piloto de Inmunización contra HVB integrados al programa ampliado

de inmunizaciones (PAI del Ministerio de Salud del Perú, en dos zonas hiperendémicas como Abancay (1991) y Huanta (1994), habiéndose mostrado la factibilidad de su inclusión en el Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud, y la mejora en las coberturas de vacunación con las otras vacunas ^{32,33}.

En base a los hallazgos epidemiológicos y de acuerdo a la disponibilidad de recursos, deben continuarse los programas iniciados, ampliarse a otras zonas hiperendémicas y progresivamente a

zonas de mediana y baja endemicidad. Si se tiene en cuenta la intensa migración interna es probable que las zonas que hace dos décadas eran de baja endemicidad estén en transición a mediana endemicidad. Igualmente es importante considerar a los grupos de riesgo como pacientes que ingresan a programas de hemodiálisis, trasplante de órganos, trabajadores de salud y grupos susceptibles que se desplazan a áreas endémicas de HVB y D, como los militares, trabajadores de exploración en la selva, etc.

BIBLIOGRAFIA

1. Delnhardt F. Human Viral Hepatitis: Hipotesis to fact, in: *Viral Hepatitis and Liver Disease. Proceeding on the International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: Contemporary issues and future prospects*. Edit. F. Blaine Hollinger, Stanley L. Lemon Harold S. Margolis, Baltimore 1990; 1991; 5-11.
2. Scalise G., Giacometti, Le epatiti non-A, non-D. *Giornale Italiano di Malattie Infettive* 1995; Suppl 1:57-60.
3. World Health Organization. Expanded Programme on immunization, UPDATE November 1989.
4. WHO. Prevention of Liver Cancer, Report of a WHO meeting, WHO Tech. Rep. Ser. 1983;691,8.
5. Beasley RP and Hwang, L.Y. Epidemiology of hepatocellular carcinoma, in: *Viral and Liver Disease* (Eds Vyas, G.N., Dienslag, J.L. and Hofnagle, JH) proceedings of the 1984 Symposium on Viral Hepatitis, Grune and Stratton, New York, 1984; 239-224.
6. 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) S 574-S575.
7. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expanded Programme on Immunization Protocol for assessing prevalence of hepatitis B infection in antenatal patients. WHO/EPI/GEN/90.6
8. Beasley RP, Lin CC, Wang Ly, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22,707 men in Taiwan. *Lancet*. 1981;2:1129.
9. Sherlock S. Hepatitis B: The disease. In: *Vaccine Vol 8 Supplement March 1990; S6-S9*.
10. Fay OH, Goudeau A. and Mayrand J. Strategies for implementing successful hepatitis B, Vaccinations Program In: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Ed. Blaine Hollinger 1991:832.
11. Mendez M, Arce M. y col. Prevalencia de Marcadores serológicos de Hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol of Sanit Panam* 1989; 106:127-138.
12. Vildósola H, Farfán G, Colán E, Delgado G 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, V Congreso Panamericano de Infectología-II Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales: Lima; 7-10 Abril 1991.
13. Ruiz Chávez R. Marcadores serológicos de hepatitis viral en la región Amazónica del Perú: Estudio de una Población representativa, *Diagnóstico*. 1989; 24 (1-2):5-9.
14. Colichón YA. Distribución seroepidemiológica de la hepatitis B y hepatitis Delta en diferentes comunidades indígenas de la Selva Peruana (Tesis doctoral) Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima; 1989.
15. Madatengolita J, Ishida N, Umenay T, Miyamoto T, Mejía, et al: The prevalence of hepatitis B antigen among hepatitis patients and residents of Perú. *Bull Pan Am Health Organ* (1960)9 (2):142-47.
16. Rolando N, Figueroa R, Takano J. y col. Estudio Clínico y Anatomopatológico de los portadores de 4714 antígeno de superficie de la hepatitis B. (HBsAg) en Abancay. *Diagnóstico* 1983;12:5-17.
17. Indacochea S, Gotuzzo E, de la Fuente J, Phillips L, Whignai S. Elevada prevalencia de hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay: *Revista Médica Herediana*. 1991; 2(4):168-71.
18. Gastelumendi R, Burstein M, León Barúa R. Contribución al estudio de la Hepatitis viral endemoepidémica en Abancay. *Ann de la Fac. de Med. 1960, XLIII: 629-650*.
19. Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Phillips I. Prevalencia de Marcadores Serológicos de Hepatitis Viral A, B Y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú). *Rev Gastroent Perú* 1994;14:123-134.
20. Cabezas C. Progress report on hepatitis B vaccination in the Americas. Perú. In: Report of the PAHO Workshop on Viral Hepatitis Pre-Meeting to the 10th Annual Meeting of the EPI/Polio TAG March 15, 1992 Río de Janeiro, Brasil.
21. 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).
22. Rasshofer R, Buitl M, Esteban R, Jordi R, Roggendorf M. Demonstration of hepatitis D virus RNA in patients with chronic hepatitis. *The Journal of Infectious Disease*. 1988.157 (1):
23. Fields HA, Hadler S. Delta hepatitis: A Review. In: *Journal of clinical immunosassay*. Reprinted by the US Department of the health and human Services Public Health Service. 1990;128-42.

24. G, Hadler SC, Pereira S MC *et al*. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brazil's Amazon Basin. *Bulletin of the Pan American Health Organization*. 1987;21:16-27.
25. Tanaka T, Nagi M, Yoshihara S. Changing pattern of age specific prevalence of hepatitis B surface antigen and corresponding antibodies in Japan. *Am J Epidemiol* 1988;124:368-371.
26. Ariço S. Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptom less HBsAg carriers. *Lancet* 1985;356-358.
27. Shapiro C. Epidemiology of hepatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:433-7.
28. Janison 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.
29. Darani M, Gerber M. Hepatitis B antigen in vaginal secretions. *Lancet* 1974;2:1008.
30. Francis DP, Faero MS, Maynard E. Transmission of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis* 1981;1:27-32.
31. Cabezas C, Ramos F, Sánchez J, Cobos M, Watts D., Callahan J., Goluzzo E y col. Fiebre de prevalencia de infección por Hepatitis B y Delta en población infantil de Huanta. Ayacucho (Perú). *BoI. SPEIT* 1995, 4:28.
32. Cabezas C, Ramos F, Vega M, Sánchez J, Reyna MC, Goluzzo E. Programa de inmunización contra HVB integrado al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Huanta (Perú) *BoI. SPEIT* 1995,4:29.
33. Cabezas C, Echevarría C, Gómez, Goluzzo E. Programa Piloto de inmunización contra HVB integrado al PAI en Abancay (Perú). *Rev de Gastroent Perú* 1995; 15: 215-222
34. Cabezas C, Anaya E. Transmisión Horizontal de Hepatitis B de población desplazada de zona hiperendémica a sus contactos en una zona de baja endemicidad. *BoI. SPEIT* 1995,4:29.