

ISBN: 978-9972-857-68-3



# HEPATITIS VIRAL B Y DELTA EN EL PERÚ: EPIDEMIOLOGÍA Y BASES PARA SU CONTROL



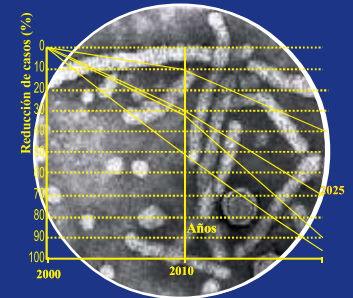
Instituto Nacional de Salud  
Jirón Cápac Yupanqui 1400, Lima 11, Perú  
Apartado Postal 471, teléfono: (0511) 471-9920 Fax: (0511) 471-0779  
Correo electrónico: revmedex@ins.gob.pe  
Página web: www.ins.gob.pe

HEPATITIS VIRAL B Y DELTA EN EL PERÚ: EPIDEMIOLOGÍA Y BASES PARA SU CONTROL



- Endemicidad alta
- ▲ Endemicidad media
- Endemicidad baja

CACS



Lima 2008



**MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ**  
**MINISTRO**

Econ. Hernán Jesús Garrido-Lecca Montañez

**VICEMINISTRO**

Dr. Elias Melitón Arce Rodríguez

**DIRECTOR GENERAL DE SALUD DE LAS PERSONAS**

Dr. Pedro Abad Barredo

---

**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**  
**JEFA**

Dra. Patricia García Funegra

**SUBJEFE**

Dr. Rubén Espinoza Carrillo

---

**CENTRO NACIONAL DE**  
**SALUD PÚBLICA**

**Director General**

Dr. Luis Fuentes Tafur

**CENTRO NACIONAL DE**  
**CONTROL DE CALIDAD**

**Director General**

Q. F. Rubén Tabuchi Matsumoto

**CENTRO NACIONAL DE**  
**PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

**Director General**

Dra. Silvia Pessah Eljay

**CENTRO NACIONAL DE**  
**SALUD INTERCULTURAL**

**Director General**

Dr. Neptalí Cueva Maza

**CENTRO NACIONAL DE**  
**ALIMENTACIÓN Y NUTRICIÓN**

**Directora General**

Mg. María Sánchez-Griñán

**CENTRO NACIONAL DE**  
**SALUD OCUPACIONAL Y PROTECCIÓN**  
**DEL MEDIO AMBIENTE PARA LA SALUD**

**Directora General**

Dra. Elisa Vidurizaga Ramos

---

**COMITÉ EDITOR**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**  
**PRESIDENTE**

Dr. César Cabezas Sánchez

**MIEMBROS**

Dr. Pedro Álvarez Falconí  
Q. F. Rosario Belleza Zamora  
Dr. Zuño Burstein Alva  
Dra. Patricia Caballero Ñopo  
Dr. Walter Curioso Vílchez  
Dr. Manuel Espinoza Silva  
Dr. Percy Mayta Tristán

Dr. Claudio Lanata de Las Casas  
Mg. Mercedes Ochoa Alencastre  
Mg. Graciela Rengifo García  
Blga. Silvia Seraylán Ormachea  
Dr. Javier Vargas Herrera  
Q. F. Diana Vergara Núñez  
Blga. Ana Barrientos Tejada

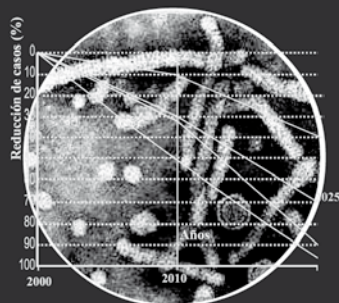
**ASISTENTE EDITORIAL**

Mg. Carolina Tarqui Mamani

**CORRECTOR DE ESTILO**

Sr. Daniel Cárdenas Rojas

# HEPATITIS VIRAL B Y DELTA EN EL PERÚ: EPIDEMIOLOGÍA Y BASES PARA SU CONTROL



Elaborado por:

Dr. César Cabezas Sánchez  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud

Lima 2008



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**

Oficina Regional de la  
Organización Mundial de la Salud



**Revisado por:**

Mario Martínez González  
*Consultor OPS – Perú*

María Ana Mendoza Araujo  
*Coordinadora Nacional de la Estrategia Sanitaria Nacional de Inmunizaciones (ESNI)*  
*Dirección General de Salud de las Personas*

ISBN 978-9972-857-68-3

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N.º: 2008-03991

©Ministerio de Salud, 2008

Av. Salaverry cuadra 8 s/n, Jesús María, Lima, Perú  
Teléfono: (511) 431-0410

© Instituto Nacional de Salud, 2008

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú  
Teléfono: (511) 471-9920 Fax: (511) 471-0979  
Correo electrónico: revmedex@ins.gob.pe  
Página web: www.ins.gob.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial, siempre y cuando se cite la fuente.

Publicación realizada con el apoyo técnico financiero del Instituto Nacional de Salud y la Organización Panamericana de la Salud

Publicación aprobada con R.J. N.º 331-2008-J-OPE/INS

**Diagramación:**

Talleres Gráficos de FS EDITORES S.A.C.  
Telf. 4271835 Cel. 993266802

**Impresión:**

GRÁFICA TÉCNICA S.R.L.  
Calle: Los Talladores N.º 184  
Urb. El Artesano, Ate  
Agosto, 2008

## CONTENIDO

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>I. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....</b>	<b>7</b>
1.1 Etiología y distribución de la infección.....	7
1.2 Mecanismos de transmisión.....	15
1.3 Grupos de alto riesgo.....	23
1.4 Historia natural de la HBV.....	25
<b>II. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA HEPATITIS B.....</b>	<b>31</b>
2.1 Población sujeta a vacunación y beneficios de la vacunación .....	31
2.2 Programas de inmunización contra hepatitis B en el Perú .....	33
2.3 Vigilancia y evaluación del impacto de las intervenciones.....	36
<b>III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>39</b>



## INTRODUCCIÓN

El Perú está considerado como un país con mediana endemicidad para hepatitis viral B, sin embargo, tiene áreas de alta, mediana y baja endemicidad. Actualmente, la infección se está dispersando debido a la intensa migración interna que caracteriza éstas áreas.

Además de los mecanismos clásicos de transmisión de la infección tales como la parenteral y la sexual, debe destacarse que en el Perú es bastante frecuente la ocurrencia de la transmisión horizontal sobre todo en la población infantil que habita en las zonas hiperendémicas, a diferencia de los países asiáticos o africanos donde la transmisión vertical es mayor; esta situación en el país facilita la protección temprana a través de la vacuna en los recién nacidos, aun cuando la madre sea portadora crónica del virus B. En la actualidad, contamos con una vacuna segura y eficaz contra la hepatitis viral B, por tal razón se ha desarrollado programas de vacunación en todo el mundo, y algunos programas piloto en nuestro país.

Inicialmente, la inmunización se generalizó sólo a la población infantil que habita en áreas endémicas, pero posteriormente se ha universalizado a la población infantil de todo el Perú. Dada la dispersión de la infección y con el propósito de lograr un efectivo control del problema en una mayor proporción de la población susceptible a la infección, es necesario incluir dentro del programa de inmunización contra HBV no sólo a la población infantil sino también a los adolescentes, jóvenes y grupos de alto riesgo a nivel nacional.

Esta intervención costo efectiva se hará realidad a través de una gran campaña de inmunización en el ámbito nacional en donde se vacunará a la población menor de 20 años y grupos de riesgo. Nosotros prevemos que esta intervención tendrá un gran impacto en la reducción de las tasas de infección por hepatitis B y sus letales secuelas como la cirrosis y el cáncer de hígado que causan dolor y sufrimiento a nuestra población, además de pérdidas económicas para las familias y nuestro país.

La presente publicación está dirigida al personal de salud y en general a las personas interesadas en ampliar sus conocimientos acerca de la epidemiología de la HBV en el Perú y la importancia de las intervenciones que viene desarrollando en el Ministerio de Salud para controlar esta infección en el país.





# HEPATITIS VIRAL B Y DELTA EN EL PERÚ: EPIDEMIOLOGÍA Y BASES PARA SU CONTROL

## I. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

### 1.1.- ETIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN

La hepatitis viral es una de las principales causas de enfermedad aguda, crónica y de mortalidad en el mundo<sup>1,2</sup>. Se ha 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 mundo<sup>3</sup>, existe además, evidencias epidemiológicas y virológicas de otros dos virus consignados como G y TTV<sup>4,5,6</sup>.

El virus de la hepatitis B es de la familia Hepadnaviridae (Figura 1) que primariamente infecta al hígado, es cien veces más infeccioso que el VIH, se le encuentra en sangre y fluidos corporales y es capaz de permanecer más de una semana en sangre desecada que queda en la superficie<sup>7-9</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que más de dos billones de habitantes en el mundo han sido infectados por el virus de la hepatitis B, de los cuales 350 millones serán portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg)<sup>2,10,11</sup> [Figura 2].

Figura 1. Virus de la hepatitis B

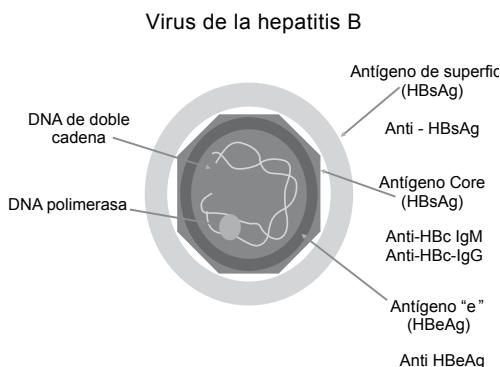


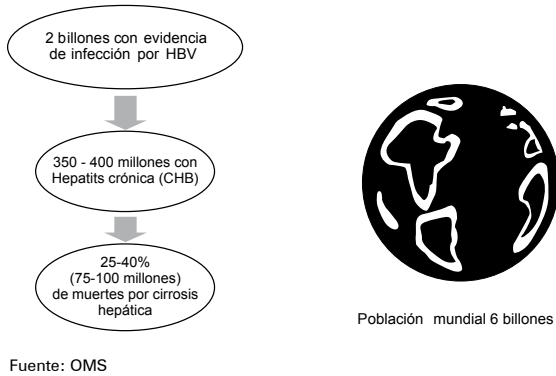
Tabla 1  
Portadores crónicos de HBV según regiones en el mundo

REGIÓN	Población (millones)	Portadores Crónicos	
		N (millón)	%
África	413	49,5	12,0
Asia	2757	220,0	8,0
Medio Oriente	191	7,5	4,0
América Latina	410	6,6	1,6
Oceanía	6	0,6	10,0

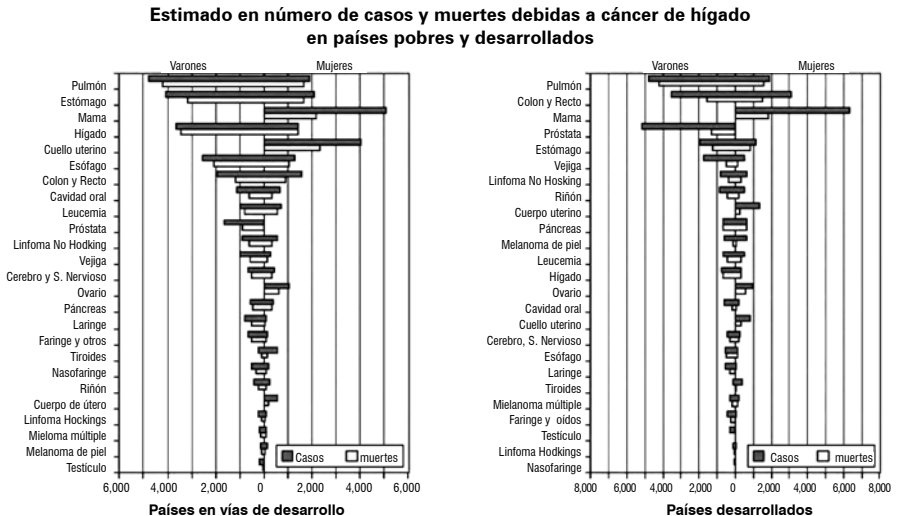
De otro lado tres cuartas partes de la población mundial viven en zonas hiperendémicas y aproximadamente un millón de muertes en un año están relacionadas directamente con infección por el virus de la HVB <sup>12</sup>. Su distribución por regiones se muestra en la Tabla 1.

La infección aguda de hepatitis viral B (HBV) puede tener manifestaciones sub-

**Figura 2.**  
**Impacto global de la hepatitis B**



**Figura 3**  
**Causas de muerte debidas a cáncer en países desarrollados y en vías de desarrollo**



clínicas, hepatitis icterica o como hepatitis fulminante. La infección crónica de HBV puede manifestarse a manera de portador asintomático, hepatitis crónicas, cirrosis o como carcinoma hepatocelular<sup>13,14</sup>. Por otro lado, hay evidencias de la asociación etiológica entre la infección por HBV crónica y carcinoma hepatocelular<sup>15-19</sup>.

El virus de hepatitis B causa 60 a 80% de cánceres de hígado en el mundo, que es una de las primeras causas de muerte por cáncer en hombres del Este y Sudeste de Asia, la Cuenca del Amazonas y Africa SubSahariana<sup>20,21</sup> ( Figura 3).

En localidades donde el estado de portador del antígeno de superficie (HBsAg) excede al 10%, la infección por HVB produce hasta 3% de la mortalidad total<sup>21</sup>, aunque en áreas hiperendémicas como Huanta (Ayacucho) y Abancay (Apuímac) en el Perú este porcentaje llega a 7%<sup>24,25</sup>. 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<sup>12,19,26</sup>, (Tabla 2).

**Tabla 3**  
Nivel de endemidad, según la prevalencia de marcadores para HBV

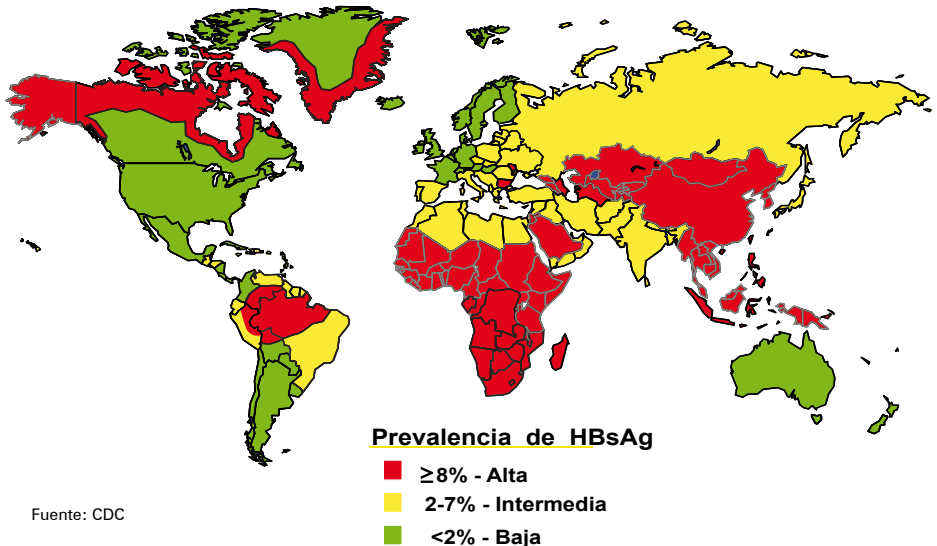
Endemidad	Baja	Intermedia	Alta
Prevalencia HBsAg	< 2%	2- 7%	> 8%
Prevalencia Anti-HBc	< 15%	15-40%	>40%
Infección neonatal	rara	no común	común
Infección infantil	rara	no común	común
Distribución Geográfica	Norteamérica	Europa Oriental	Sudeste Asiático
	Europa Occid.	Mediterráneo	China, Africa
	Australia	Oriente Medio	Islas Pacífico
	Sudamérica	Centro y	Oriente Medio
	(cono Sur)	Sudamérica	Cuenca Amazónica

Fuente: adaptado de: Diseases of the Liver, 8th Edition, 1999 Editors: Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrell, Willis C. Maddrey

Los niveles de prevalencia y endemidad la HBV, pueden determinarse tomando como índice a marcadores serológicos como el antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos antiHBsAg o anti-HBsAg. De acuerdo con ello, se puede ubicar a las diferentes zonas endémicas. (Tabla 3).

El predominio de infección de HBV varía según las áreas geográficas (Figura 4). En las áreas de baja endemidad como los Estados Unidos, Europa Occidental, Australia, y Nueva Zelanda, la prevalencia de portadores del antígeno de superficie de HBV (HBsAg) es aproximadamente 0,1 a 2%. En las áreas de endemidad intermedia como los países mediterráneos, Japón, India, y Singapur, la prevalencia de portadores de HBsAg es de aproximadamente 3 a 5%. En las áreas de alta endemidad, como en el Sudeste de Asia y África Subsahariana y la Cuenca Amazónica, la prevalencia del portadores de HBsAg es 10 a 20%. El antecedente de infección de HBV pasada se estima en 5% en los Estados Unidos y países de baja prevalencia y cerca de 100% entre los adultos en algunas partes de Sudeste de Asia, África y la Cuenca Amazónica, áreas que son de alta endemidad. Hay un predominio creciente de infección de HBV en general, con la edad. En los Estados Unidos, el predominio de infección de HBV es más alto entre los afro-americanos, hispanos y asiáticos que en la población blanca; sin embargo se ha informado de varias comunidades con mayores tasas de portadores crónicos de HBsAg que sus regiones vecinas, en los esquimales de Alaska, en las Islas Asiático-Pacífico y los aborígenes australianos<sup>27</sup>.

**Figura 4**  
Distribución geográfica de la infección crónica por HVB



Las Américas, tienen regiones con diferentes niveles de prevalencia para hepatitis virales B y delta. En Sudamérica 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. Se ha estimado que 140000 a 400000 nuevos casos de hepatitis B pueden estar ocurriendo anualmente en Latinoamérica, dos tercios de ellos en América del Sur, incluyendo 440 a 1000 casos de hepatitis fulminante. Se estima que anualmente las secuelas de infección por el virus de la HBV ascienden a 2965 casos de hepatitis crónica, entre 12782 a 44737 casos de cirrosis, de 3271 a 11449 casos de hepatocarcinoma. Adicionalmente, se conoce una elevada prevalencia de hepatitis viral delta (HDV) en las mismas áreas de elevada prevalencia de HVB, particularmente en la Cuenca Amazónica, incluyendo algunas otras áreas de Colombia y Venezuela<sup>28</sup>.

El virus de la hepatitis delta (HDV), está asociado a la HBV y cumple un papel importante en la evolución del compromiso hepático, se adquiere bajo dos formas, como una coinfección primaria conjuntamente con la HBV 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<sup>29,30</sup>. Se estima que en todo el mundo la proporción de portadores del HBsAg, infectados por el virus Delta, supera el cinco por ciento<sup>31</sup>.

La hepatitis delta que tiene una distribución mundial, también tiene dos patrones epidemiológicos, uno asociado a difusión no parenteral del virus, como en el sur de Italia, el área Amazónica y algunas partes de África, postulándose en este caso la transmisión de persona a persona, en ausencia de exposición percutánea<sup>32</sup> y el otro patrón asociado a transmisión parenteral como el caso de hemofílicos, politransfundidos y drogadictos endovenosos, como ocurre en EEUU y en el Oeste de Europa. Cerca del 25% de casos de HBV fulminante, están asociados a coinfección con HVD<sup>31,32</sup>, además, la infección por virus delta agrava la enfermedad hepática crónica en los portadores del HBsAg<sup>33</sup>, así, aquellos portadores que tienen además anticuerpos anti-delta, tienen cuatro veces más riesgo de enfermedad crónica que aquéllos que no presentan dichos anticuerpos<sup>34</sup>.

En general, al Perú se le ha ubicado entre los países de endemicidad intermedia para HVB, tomando como promedio la prevalencia de marcadores determinados en diferentes regiones<sup>35,36</sup>; sin embargo, es importante destacar que esos mismos estudios y otros posteriores, nos indican que las prevalencias son significativamente diferentes entre las tres regiones geográficas y aun dentro de ellas en los diferentes poblados, así, en la selva la endemicidad está entre media y alta<sup>35,37-40</sup> con prevalencias que van de 2,5% en población de Iquitos, hasta

**Figura 5**  
**Valle interandino de Abancay**



ta y Abancay, Huánuco y en el Río Pampas (Ayacucho-Apurímac) ubicados cerca a los 2400 msnm<sup>20,37,38</sup>. (Figuras 5, 6 y 7).

En el Perú se ha evidenciado la presencia de infección por el virus delta en la región de la selva, especialmente en comunidades nativas y en algunas localidades de la sierra como Abancay y Huanta donde se ha encontrado una prevalencia de 14% de HDV

en escolares aparentemente sanos, además, 17% de los que tuvieron infección por HVB tiene infección por el virus delta, y 56,5% de los portadores de HBsAg también tiene marcador de HVD,<sup>40,43</sup>

el 20% en población indígena<sup>35,41</sup>, mientras que en la costa la prevalencia está entre 1 y 3,5%.<sup>30,36</sup>

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,<sup>35,36</sup> particularmente en los valles interandinos de Huan-

**Figura 6**  
**La Merced, Chanchamayo**



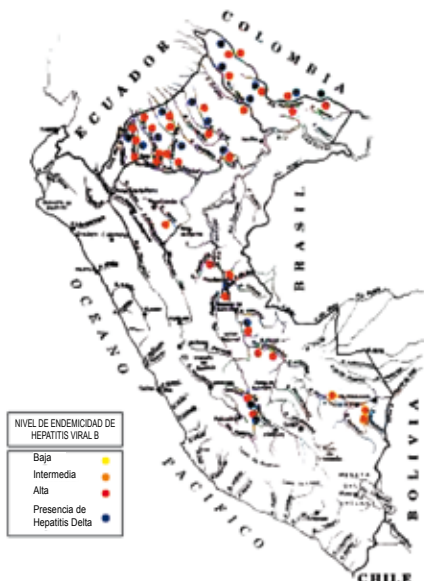
**Figura 7**  
**Valle de Quillabamba en la selva alta de Cusco**



Así, en un estudio que incluyó 870 pobladores de 37 comunidades indígenas de la Amazonía Peruana, distribuidas en 12 cuencas hidrográficas, encontramos antecedente de infección por HBV que varía entre 24 – 83%, portadores de HBsAg entre 2,7% – 18%, e infección por el virus de hepatitis delta entre 6,2 y 13% entre aquellos con antecedente de infección por HBV y entre 53,3% y 14% entre los portadores de HBsAg<sup>40</sup> (Figura 8 y 9).

Con la información disponible se ha elaborado un mapa de la distribución de la prevalencia de infección por HBV (Figura 10), el cual está sujeto a cambios dada la dinámica poblacional, acentuada por la intensa migración de las dos últimas décadas debido a factores sociales, políticos y violencia.

**Figura 8**  
Distribución de HBV y HDV en comunidades indígenas de la selva peruana



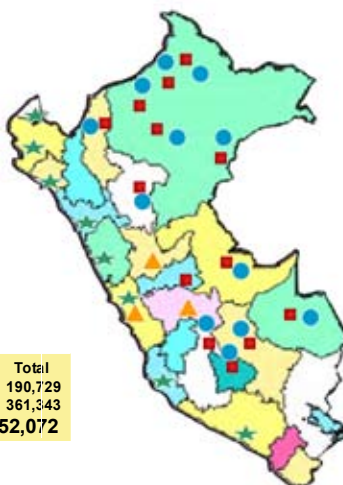
**Figura 9**  
Pobladores de la comunidad Ashaninca afectados por la HBV y HDV



**Figura 10**  
Distribución de la hepatitis B y D en el Perú

- Alta Endemicidad HBsAg > 8%
- ▲ Mediana Endemicidad HBsAg 2-7%
- ★ Baja Endemicidad HBsAg < 1%
- Hepatitis Delta

Zona de riesgo	< 1 año	1 - 4 año	Total
Zona hiperendémica	43,382	147,346	190,729
Zona de mediana endemicidad	77,048	284,296	361,343
			<b>552,072</b>

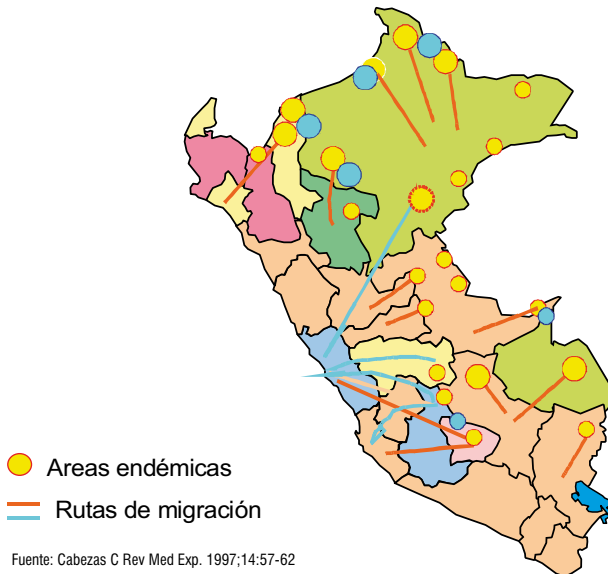


Fuente : Cabezas C Rev Med Exp. 1997;14:57 -62

En razón a la información recogida de los estudios seroepidemiológicos en población general aparentemente sana, se puede concluir que entre 8% y 86% de esta población tienen algún marcador de HBV, esta marcada diferencia estaría en relación al año, a la zona de estudio, al diseño, marcadores y técnicas de laboratorio utilizadas. Estudios recientes muestran cambios en el patrón epidemiológico, así, en el primer estudio seroepidemiológico realizado entre 1965 - 1972 por Madalengoitia<sup>46</sup> 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 3-4% en poblaciones urbanas de la selva y mayor a 10% en áreas rurales de esta región<sup>35,36</sup> (Figura 10).

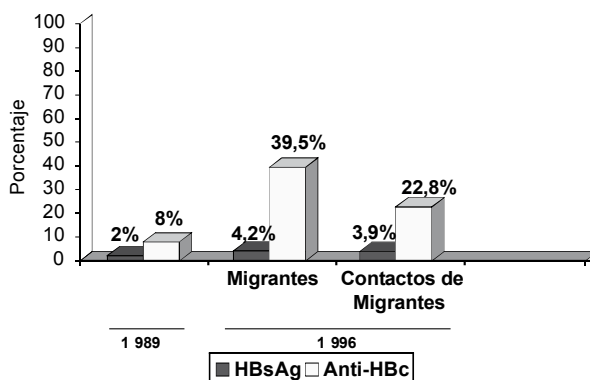
Adicionalmente, la acentuada migración en las últimas dos décadas, debido a problemas económicos y socio-políticos, de zonas hiperendémicas a zonas de baja endemicidad, agrega focos de transmisión al mosaico que desde ya constituye la distribución de las HBV y HDV en el país (Figura 11). Un ejemplo de ello es que en una población residente en una localidad periurbana de Lima, luego de siete años de convivencia con migrantes de áreas hiperendémicas, la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg ascendió de 2% a 3,5%, indicando un importante cambio que muestra la dispersión de la infección<sup>42</sup>; como se muestra en la figura 12.

**Figura 11**  
Rutas de migración que contribuyen a la diseminación de las hepatitis virales B y delta





**Figura 12**  
**Evolución de la prevalencia de HBV en una área periférica de Lima (Perú) 1989 - 1996**



Fuente : Cabezas y col. REV GASTR PER 17: 128-34, 1997

## 1.2.- MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

### Transfusión sanguínea

En los años sesenta, el riesgo de hepatitis por HBV debida a transfusión de sangre comercial era tan alto como 50%, y el HBsAg fue detectado en 60% de pacientes con hepatitis postransfusión. La exclusión de donantes pagados y la aplicación de tamisaje de marcadores para HBV, redujo dramáticamente en los años setenta la incidencia de HBV postransfusión, al menos en los países desarrollados<sup>47</sup>. Actualmente, se reporta anualmente en Estados Unidos de Norte América, aproximadamente 80 casos de infección de HBV asociadas con transfusión<sup>48</sup>. En este país se utiliza para el tamisaje tanto HBsAg como anticuerpos anti Core ( anti-HBc). El anti HBc permite detectar la infección por HBV en la fase de la ventana durante la recuperación de las hepatitis agudas B o en aquellos casos en los que la infección crónica HBV es de bajo nivel. Es necesario considerar la especificidad de la prueba<sup>49,50</sup>, así como los niveles de la incidencia de infección por HBV asociada con transfusión en áreas de baja prevalencia donde sólo se usa el HBsAg como marcador de tamisaje<sup>51</sup> y también la necesidad de excluir más del 22% de la población de donantes en áreas hiperendémicas<sup>52</sup>. Hace falta la evaluación de otros marcadores de infecciosidad como el DNA del virus, para definir los niveles reales del riesgo de infección por HBV.

En el Perú, los niveles de prevalencia en donantes de sangre son coincidentes con los niveles de prevalencia en la población general, así, en Chiclayo (Lam-

bayeque) encontramos 0,5% de portadores de HBsAg, en Ica 2,2%, Arequipa 0,4%, Huancayo (Junín) 1,8%, Tarapoto (San Martín) 3,8%, Pucallpa (Ucayali) 3,2%<sup>53</sup>. En el caso de las áreas urbanas de las ciudades de la selva, encontramos prevalencias intermedias. Un hallazgo que llama la atención es la de Ica, que está en transición de baja a endemicidad intermedia, probablemente debido a la intensa migración receptora de áreas hiperendémicas del departamento de Ayacucho. También en el Perú, esta forma de transmisión se está limitando, al ser obligatorio el tamizaje para HBsAg y anti-HBc en donantes de sangre, sin embargo, aún constituye un serio problema la disponibilidad de donantes aptos en áreas hiperendémicas de HBV, donde 80 a 90% de la población en condiciones de donante, tiene marcadores positivos para anti-HBc.

### **Transmisión percutánea**

La inoculación de sangre o fluidos corporales a través de la vía percutánea sigue constituyendo una forma de transmisión importante. El compartir agujas, como lo hacen los drogadictos endovenosos, son una ruta importante para la transmisión de hepatitis B, igualmente el reuso de agujas contaminadas para los tatuajes, extracciones o curaciones dentales, inyectables, acupuntura e implantación de adornos a través de la piel. Estas rutas son válidas prácticamente en todos los países, aunque estas prácticas son más frecuentes en países en vías de desarrollo como el nuestro, donde la práctica de la medicina, no tiene un control adecuado. En poblaciones indígenas de la amazonía peruana, donde la prevalencia de HBV es alta, el tatuaje probablemente constituye uno de los factores que contribuye a la alta transmisión, además de las otras formas como el consumo de masato, mordedura por murciélagos, picadura de mosquitos y la transmisión horizontal<sup>40</sup>.

### **Transmisión sexual**

En los países desarrollados, la vía sexual es la más importante forma de transmisión de HBV. La transmisión sexual corresponde a aproximadamente 30% de las infecciones agudas de HBV en los Estados Unidos<sup>54</sup>. Se observa una elevada prevalencia de portadores crónicos de HBV en homosexuales y en heterosexuales con múltiples parejas, de modo que a fines de los 70 se estimó una tasa de incidencia anual de infección por HBV del 20% entre los homosexuales<sup>54</sup>.

A fines de los años 80, esta proporción ha caído a menos de 10%, probablemente como resultado de la modificación de conducta sexual de alto riesgo de infección por el VIH. Lamentablemente, la incidencia de transmisión heterosexual permanece alta. El riesgo de transmisión sexual de infección de HBV se relaciona directamente con el número de compañeros sexuales, el nivel de edu-

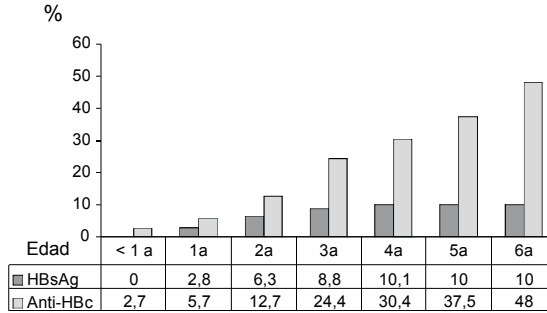
cación logrado, ocurrencia de sexo pagado e historia anterior de enfermedades sexualmente transmitidas.

En el Perú, la información disponible también muestra una elevada prevalencia de HBsAg en trabajadoras sexuales y homosexuales, con tendencia a disminuir en los últimos años en las trabajadoras sexuales, probablemente debido a las medidas de prevención adoptadas por estos grupos contra las ITS y el VIH/SIDA. Sin embargo, la tendencia es similar o creciente con relación a anteriores prevalencias en los HSH. Los niveles de prevalencia de HBsAg en estos grupos de riesgo, estudiados por diferentes autores, se pueden observar en la Tabla 4.

**Tabla 4**  
**Prevalencia de marcadores serológicos de infección por HBV en diferentes grupos de riesgo en el Perú**

Año	Muestra	Lugar	Grupo de riesgo	HBsAg (%)	Anti HBe (%)	Anti HBs (%)	Autor
1984	136	Lima	T Salud	8,3	8,3	-	Figueroa y col
1985	308	Lima	T. Salud	0,0	-	-	Farfan y col
1985	309	Lima	T Salud	1,6	18,7	16,8	Ruiz y col
1986	70	Trujillo	T Sexuales	12,9	27,1	31,4	Colichonn y col
1987	34	Iquitos	Familiares de portadores	2,9	20,6	-	Vildósola y estudiantes UNMSM
1988	121	Lima	T Salud	3,3	39,8	39	Colichón y Vildósola
1988	119	Iquitos	T. Salud	3,8	16,8	-	Vildósola y cl
1989	123	Lima	T Salud	0,8	4,8	6,5	Valladares y col
1989	492	Lima	T. Salud	0,41	-	8,1	Deville y col
1989	38	Lima	Drogadictos	13,1	15,7	-	Farfán y col
1989	50	Chimbote	T Sexuales	5,4	69,3	62,5	Colichón y col
1991	92	Arequipa	T Salud	0,0	-	23,9	Jarufe y col
1991	103	Lima	Hemodializados	21,3	-	47,5	Bussalleau A
	41	Lima	T. Salud	2,4	76,0	48,7	Bussalleau A
1993	400	Lima	T Salud	0	11,75	-	Mejía y col
1994	170	Huanta	T Salud	12,0	38,3	-	Cabezas y col
2000	38	Lima	Hemodializados	15,7	94,7	-	Cieza J y col
2001	4439	Peru	T Salud	-	18	-	INS
		Apurimac	T Salud	-	80	-	INS
		San Martín	T Salud	-	36,8	-	INS
		Ayacucho	T Salud	-	34,8	-	INS
		Ucayali	T Salud	-	31,3	-	INS
		Huanuco	T Salud	-	29,6	-	INS
		Loreto	T Salud	-	21,6	-	INS
		Lima	T Salud	-	14,5	-	INS
		Tumbes	T Salud	-	2,3	-	INS
2004	60	Sullana	HSH HIV (+)	13,3	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	681	Sullana	HSH – HIV (-)	0,9	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	197	Lima	HSH HIV (+)	9,1	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	736	Lima	HSH – HIV (-)	2,7	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	29	Arequipa	HSH HIV (+)	17,2	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	407	Arequipa	HSH – HIV (-)	1,2	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	34	Iquitos	HSH HIV (+)	2,9	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	273	Iquitos	HSH – HIV (-)	5,1	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	18	Pucallpa	HSH HIV (+)	0,0	-	-	Sánchez J, Lama J et al
2004	268	Pucallpa	HSH – HIV (-)	3,7	-	-	Sánchez J, Lama J et al

**Figura 13**  
**Prevalencia de infección por HBV en población infantil de Huanta (Perú) 1 994**



Fuente: epidemiología de la HVB- HVD, Perú, C. Cabezas

### La transmisión perinatal

La proporción de transmisión perinatal HBV de las madres infectadas a sus hijos es menor al 10% en los países occidentales. Se estima que 20 000 niños nacen anualmente de mujeres portadoras del HBsAg en los Estados Unidos<sup>55</sup>. En las áreas hiperendémicas como China, la proporción de infección perinatal puede ser tan alta como 90%, particularmente cuando las mujeres embarazadas son HBeAg positivas o tienen DNA para HBV positivo en el suero. La transmisión de la madre al infante tiene lugar en el momento de la gestación por transfusión en la circulación materno-fetal o por exposición a la sangre materna durante el pasaje a través del canal del parto y posterior al nacimiento a través del contacto íntimo entre la madre y el niño. La transmisión intrauterina es rara porque la detección del HBsAg en los infantes frecuentemente es tardía. Adicionalmente, la inmunización pasiva y activa al momento del nacimiento ha demostrado tener una eficacia mayor a 90% en la prevención de HBV<sup>56</sup>. La cesárea no ha mostrado eliminar el riesgo de adquirir infección perinatal por HBV<sup>57</sup>. Aunque el HBsAg puede encontrarse en la leche materna, no hay evidencia que la infección de HBV puede transmitirse a través de la lactancia materna<sup>58</sup>. La vacunación universal de todos los recién nacidos y administración adicional de inmunoglobulina hiperinmune contra HBV a recién nacidos de madres portadoras de HBsAg se comenzó a dar en muchos países del Sudeste Asiático, como Hong Kong, Taiwán, Singapur, y Japón en los años ochenta. Estos programas han llevado a reducciones significativas en las tasas de portadores de HBsAg, así como en la disminución en la incidencia del carcinoma hepatocelular (HCC) en niños<sup>59</sup>. En los Estados Unidos, la vacunación universal de todos los recién nacidos se empezó a partir de 1992, luego de probar otras estrategias que no dieron resultados respecto a las coberturas.

**Tabla 5**  
**Bajo riesgo de transmisión vertical de HBV en cuatro áreas con diferente patrón de prevalencia en el Perú**

Hospital y Localidad	HBV marcadores serológicos						
	HBsAg		Anti-HBsAg		HBeAg		
	N	%	N	%	N	%	
Instituto Materno Perinatal (Lima)	2086	8	0,38	47	2,6	0	0
Hospital La Merced Chanchamayo (Junín)	217	3	1,38	36	6,4	0	0
Hospital Abancay (Aurímac)	221	3	1,36	77	34,8	0	0
Huanta Hospital (Ayacucho)	126	4	3,2	92	73	0	0

Fuente: Vasquez S; Cabezas et al. Rev Gastro Perú

En el Perú, los estudios realizados en población infantil de áreas hiperendémicas como Huanta, muestran una baja prevalencia de HBsAg en menores de un año (menor al 0,1%), lo cual indica que la infección no ocurre 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<sup>43</sup>. Igualmente, la mayor prevalencia del HBeAg en portadores crónicos de HBV en niños, tanto en poblaciones nativas de la Amazonía, como en poblaciones mestizas de áreas hiperendémicas, explicaría que la transmisión ocurre principalmente en los primeros años de vida, para ir reduciéndose progresivamente en la edad adulta, esto, vinculado a una menor presencia del HBeAg, el cual es un marcador de mayor infecciosidad<sup>40</sup>.

Por otro lado, estudios realizados en gestantes en localidades de las tres regiones geográficas del Perú, con diferentes niveles de endemidad, han mostrado una baja prevalencia de antígeno e (HBeAg) en mujeres portadoras del antígeno de superficie de HBV (HBsAg), lo cual también corrobora el hallazgo de la baja prevalencia en niños, no constituyendo una forma importante de transmisión perinatal.<sup>60,61</sup> (Tabla 5), a diferencia de lo que ve en países asiáticos, probablemente debido a las variantes genotípicas entre los virus de HBV de nuestra región con las de los que circulan en Asia.

### Riesgos de infección en áreas de cuidado de pacientes

El virus de la hepatitis B (VHB) es el agente más común responsable de las infecciones virales nosocomiales<sup>62</sup>. Durante el seguimiento de una cohorte en diez años se encontró que la incidencia de infección por el virus de la hepatitis B era 55 veces mayor que la del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y 38 veces mayor que la del virus de la hepatitis C (VHC)<sup>63</sup>. El CDC (*Centers for Disease Con-*

*trol and Prevention*) calculó que de 6500 a 9000 nuevas infecciones ocurrieron en trabajadores de salud en 1990<sup>64</sup>. Siguiendo el curso natural de la infección por el HBV, entre 300 a 950 de estos trabajadores (5% a 10%) eventualmente, desarrollarían infección crónica, la que llevaría a la muerte por cirrosis entre 100 - 150 personas y carcinoma hepatocelular fatal en 25 - 40 sujetos<sup>64</sup>. Mundialmente la hepatitis B representa la principal causa de incapacidad prolongada del personal de salud como consecuencia de exposición laboral<sup>65</sup>.

El común denominador de la exposición ocupacional del personal de salud es el contacto frecuente y sistemático con sangre o líquidos serosos. Los grupos de trabajadores que están expuestos a un frecuente contacto con sangre, define a aquellos con mayor riesgo de exposición al virus B, sin diferencias con respecto al contacto con pacientes; con una incidencia de nuevas infecciones del 1% por año en aquellos con contacto frecuente con sangre frente a 0% por año en aquellos con contacto limitado<sup>66</sup>. Además, se reporta que la exposición al virus B estaba en función a una historia previa de hepatitis, duración de la exposición ocupacional y la edad. Sin embargo, otros autores demuestran que el riesgo de infección por HBV cambia en el tiempo<sup>66,67</sup>, siendo mayor durante los primeros años de trabajo<sup>68</sup> y varía en los distintos servicios de un hospital<sup>68</sup>. El sistema de rotación del personal auxiliar por los diferentes servicios, práctica acostumbrada en nuestros hospitales, aumenta el número de personas expuestas<sup>69</sup>.

En el Perú, los estudios también muestran que los trabajadores de salud de áreas con baja endemicidad para HBV tienen un mayor riesgo, particularmente los que manipulan material contaminado con sangre y secreciones, así como aquellos que desarrollan procedimientos invasivos (Tabla 4). Sin embargo, en áreas hiperendémicas, el ser trabajador, no es un riesgo adicional para contraer HBV, pues han adquirido la infección en edades tempranas de la vida, como se mostró en un estudio en Huanta, donde los niveles de infección entre trabajadores de salud de un hospital general y profesores eran similares<sup>70</sup>.

En ese sentido, los trabajadores de salud de áreas de mediana y baja endemicidad deben beneficiarse con la vacunación contra HBV por ser un grupo de riesgo importante.

### **Transplante de hígado**

Actualmente, a los donantes de órganos, rutinariamente, se les hace un tamizaje para HBsAg. Se ha reportado casos de infección secundaria a transplantes de órganos extrahepáticos, como riñones, en personas portadoras de HBsAg. Esto puede relacionarse a sangre residual en los vasos sanguíneos, que contiene partículas virales en los riñones. También puede ocurrir luego de transplantes

de tejido avascular como córnea<sup>71</sup>.

El tamizaje de anticuerpos anti-HBc puede tener inconvenientes, debido a la posibilidad de resultados falso-positivos, la pérdida potencial del 5% de donantes<sup>72</sup> y la incertidumbre sobre la infectividad de los órganos de donantes en lo que se encuentra anti-HBc<sup>73</sup>. La incidencia de infección de HBV de los donantes con anti-HBc positivo es muy bajo (0 a 2%) en receptores de transplantes de corazón y riñón, pero varía de 0 a 78% en receptores de hígado<sup>72,74,75</sup>.

En el Perú, los transplantes aún están limitados a aquellas personas que tienen hepatopatías no relacionadas con hepatitis viral, y en todos los donantes se realiza tamizaje para marcadores serológicos de HBV y HCV. Los riesgos de transmisión a través de este procedimiento son similares al de los países desarrollados, pero si consideramos una mayor prevalencia de infección por HBV en población general, el riesgo puede ser mayor.

### **Transmisión horizontal**

En áreas endémicas, la transmisión horizontal en niños es un mecanismo muy común<sup>76</sup>, y está en razón al contacto directo de portadores del virus de HBV con susceptibles, a través de solución de continuidad en la piel o mucosas, pudiendo ser la saliva un vehículo importante, porque se ha encontrado virus de la hepatitis B en concentraciones infectantes. En las áreas estudiadas en el Perú, como en Huanta y en la Amazonía los mecanismos clásicos de transmisión como el de agujas, relaciones sexuales, tatuajes y transfusiones de sangre, no se dan en la medida que podrían explicar las altas tasas de prevalencia en población infantil<sup>40,43</sup> (Figura 13), por lo que consideramos que la transmisión horizontal cumple un papel importante en estas poblaciones. De otro lado, la migración de personas portadoras del HBV hacia áreas no endémicas, con una gran cantidad de susceptibles, condiciona la transmisión a través de este mecanismo horizontal, como se ha mostrado en un estudio donde la tasa de portadores de 2,3% se incrementa a 4,5% en un periodo de siete años, habiendo mediado sólo la presencia de migrantes portadores del HBsAg en un área de susceptibles<sup>42</sup>.

En las áreas endémicas, la transmisión horizontal entre los niños puede ser el resultado de contacto corporal íntimo que lleva para transferir del virus por pequeñas erosiones de la piel y las membranas mucosas.

Se ha informado que varias secreciones del cuerpo pueden contener el HBsAg, pero sólo se ha mostrado en forma consistente que el semen, secreción vaginal y saliva de personas infectadas, pueden albergar el virus de la HBV<sup>77,78</sup>.

Aunque el DNA de HBV se ha descubierto en la saliva de algunos portadores de hepatitis B, aún hacen falta mas evidencias que apoyen la transmisión oral<sup>79</sup>. El virus de la HBV puede permanecer durante mucho tiempo fuera del cuerpo humano, contaminando superficies medioambientales y los artículos de uso cotidiano, como cepillos de dientes, navajas de afeitar e incluso juguetes donde es posible que persistan.

En un estudio realizado en comunidades indígenas de la Amazonía, encontramos una asociación importante (OR= 4,98; IC 95%: 3,37 – 7,36) entre estado de portador crónico de HBsAg y el consumo de masato, que es una bebida preparada mediante la premasticación de la yuca, la cual luego es fermentada<sup>40</sup> (Figura14). Por otro lado, existe la costumbre en estas comunidades, que la madre ofrece directamente a la boca de los lactantes alimentos premasticados. Si consideramos la elevada prevalencia de caries dental, lesiones en mucosa oral y el estado de portador del virus, este puede constituir un mecanismo adicional a los descritos.

### Otros mecanismos de transmisión propuestos

Se ha demostrado que algunos insectos hematófagos pueden ser vectores al menos mecánicos para la transmisión de HBV, sin embargo, es necesario contar con mayores evidencias al respecto.

Estudios realizados en poblaciones indígenas, como en militares, han mostrado asociación epidemiológica entre infección aguda o crónica por HBV y la mordedura de murciélagos hematófagos (*Desmodus rotundus*). En indígenas de la Amazonía<sup>40</sup> se encontró que aquellos mordidos por murciélagos tenían casi dos veces mas riesgo de infección que aquellos no mordidos (OR=1,69; IC 95%: 1,21 – 2,35), mientras que en población militar<sup>80</sup> el riesgo era seis veces mayor en aquellos mordidos en comparación a los no mordidos. Se viene complementando estos hallazgos con estudios de inmunohistoquímica y biología molecular para evidenciar esta forma de transmisión.

Aun cuando había referencias no comprobadas del papel que cumplan los insectos en la transmisión de la HBV, no había evidencias de este mecanismo de transmisión. Últimamente Blow JA, ha descrito que el virus de HBV inoculado

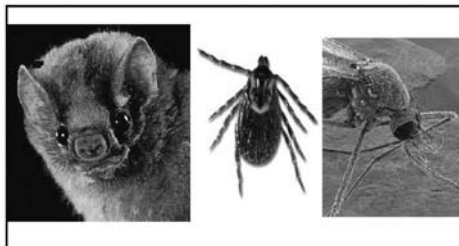
**Figura 14**  
Consumo de masato, un factor asociado con infección por HBV.





en el tórax de mosquitos (*Cimex lectularius L*) puede sobrevivir y encontrarse en sus heces hasta 21 días postinoculación, planteándose la hipótesis de que el mosquito abre una solución de continuidad en la piel de la persona, deja el virus en las inmediaciones y al rascarse la persona puede introducir el virus conllevando a la infección<sup>81</sup> (Figura 15).

**Figura 15**  
Murciélagos y otros potenciales vectores mecánicos de de la HBV.



### 1.3.- GRUPOS DE ALTO RIESGO

El personal que cuida directamente la salud de personas, tiene un mayor riesgo de adquirir infección por el virus de la HBV, que la población general. Este riesgo es particularmente alto entre cirujanos, patólogos, médicos y personal de salud que trabaja en las unidades de hemodiálisis, unidades de oncología, laboratorios y otras áreas de riesgo. Las laceraciones de la piel, los cortes pequeños, y los accidentes con objetos punzocortantes en general, abren la puerta de entrada para el virus. Otro personal que ha incrementado el riesgo de infección, incluye a los dentistas y al personal del laboratorio que tiene contacto con el suero. Las personas con retraso mental que viven en hospicios, así como el personal que los cuida y miembros de la familia, también tienen una proporción alta de hepatitis B. A pesar de que los productos hemoderivados son tamizados, los pacientes que reciben múltiples transfusiones aún tienen mayor riesgo de infección, como son los hemodializados, hemofílicos, talasémicos. Los pacientes en hemodiálisis, pueden infectarse a través de las transfusiones de sangre o por contaminación de las máquinas de diálisis o equipos, así como la transmisión horizontal interpersonal en las unidades de la diálisis. Los cuidados de la infección y la disponibilidad de vacunas han reducido la incidencia de infección de HBV. Otros grupos de alto riesgo incluyen a los usuarios de droga por vía endovenosa, particularmente aquellos que reusan jeringas, homosexuales activos, y los heterosexuales promiscuos. Aunque en el Perú no es frecuente el uso de drogas por vía endovenosa, los consumidores de droga por inhalación suelen ser promiscuos, lo cual también los pone en riesgo de infección.

Se ha realizado varios estudios en el Perú, respecto a la prevalencia de infección por HBV en grupos de riesgo, los cuales se muestran en la Tabla 4, donde en promedio hay mayor riesgo de infección entre los trabajadores más expuestos a sangre 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.

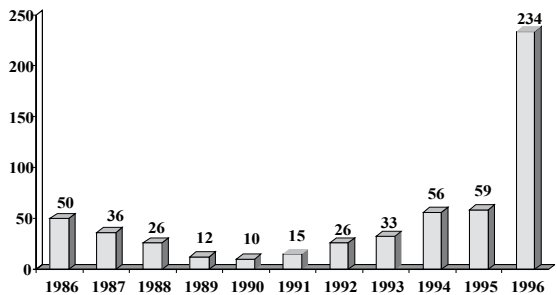
En zonas hiperendémicas, donde la infección ocurre en los primeros años de vida, no se encuentra mayor prevalencia en trabajadores de salud que en población general, aunque debe considerarse que los susceptibles a la infección, mantienen un mayor riesgo en estas zonas por razones vinculadas a su ocupación, como mostramos en un estudio efectuado en Huanta<sup>70</sup>.

**Población militar**

La prevalencia de HBV en población militar ha ido variando de 1961 a 1997, registrándose un incremento de 55,7 a 230 por cada 100000. Asimismo, entre 1977 y 1981 se registró dos brotes en Loreto, en guarniciones militares fronterizas, con una letalidad de 12,9 y 27,7% respectivamente<sup>35</sup>.

En 1985, se notificó siete casos en una guarnición militar en Amazonas, identificando HBsAg en seis muestras, con una tasa de letalidad de 21,4%<sup>70</sup>. Ese mismo año, Ruiz y col. investigaron una población mixta de 164 individuos (98 civiles y 66 militares), residentes de Ampama, departamento de Amazonas, identificando HBsAg en 43,2% y Anti-HBc en 50,6%; el 10,3% de estos últimos presentaron reactividad IgM (indicador de infección actual de la hepatitis B). Además menciona en una de sus conclusiones que la hepatitis podría transmitirse a través de vectores naturales, lo cual, sin embargo, no ha sido comprobado en estudios posteriores.

**Figura 16**  
**HBV en Hospital Militar 1986 - 1996**



Los brotes recurrentes de hepatitis aguda se han dado en la Amazonía Peruana, entre 1992 y 1993, determinándose en 88 militares, una tasa de infección del 95% y 64% para HBV y HDV respectivamente. Adicionalmente, en este brote la genotipificación viral determinó la presencia de genotipo F para el virus de hepatitis B y genotipo III para el virus delta<sup>82</sup>.

Durante el conflicto con el Ecuador en 1996 se presentó un brote debido a hepatitis B y delta, por lo que se hospitalizaron 234 militares con diagnóstico de HBV en el Hospital Militar de Lima. Entre enero y agosto de ese año ocurrieron

652 casos, teniendo una morbilidad de 8,5% y una mortalidad de 2,9% en la población afectada. De un total de 84 soldados que fueron evaluados, se encontró que 56% presentaron infección aguda por el virus de hepatitis B (47/84) y 4,8% de infección por el virus delta<sup>80</sup>. (Figura 16).

Estos hallazgos justifican largamente la inmunización de los integrantes de las fuerzas armadas y policiales, desde su ingreso a estas instituciones. Igualmente el personal civil que por diferentes motivos se desplaza a zonas endémicas de hepatitis B y delta.

#### 1.4.- HISTORIA NATURAL DE LA HBV

El curso natural de infección de HBV está determinada por la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmune. Otros factores que pueden cumplir un papel en la progresión de la enfermedad hepática debido a HBV, están relacionadas con el sexo al que pertenecen, consumo de alcohol e infección concomitante con otros virus de hepatitis. El resultado de infección de HBV crónica depende de la gravedad de enfermedad hepática en el momento de la replicación viral.

La edad en que ocurre la infección es gravitante para el desarrollo de la infección crónica. Si la infección ocurre al nacimiento, la probabilidad de quedar como portador crónico es del 90% , si la infección ocurre entre 1 – 4 años esta probabilidad está entre 30-50% y si ocurre en la edad adulta se reduce a menos de 5%<sup>83</sup> (Figura 17). Por otro lado, la infección en niños pequeños cursa asintomática, de modo que sólo 10% de niños menores de diez años presentan síntomas que clínicamente orienten a una infección por hepatitis B<sup>84</sup> (Figura 18).

En general, la infección de HBV crónica pasa por dos fases, una fase replicativa temprana relacionada con la enfermedad activa del hígado y una fase no replicativa más tardía, relacionada con la remisión de la enfermedad hepática<sup>85,86</sup>.

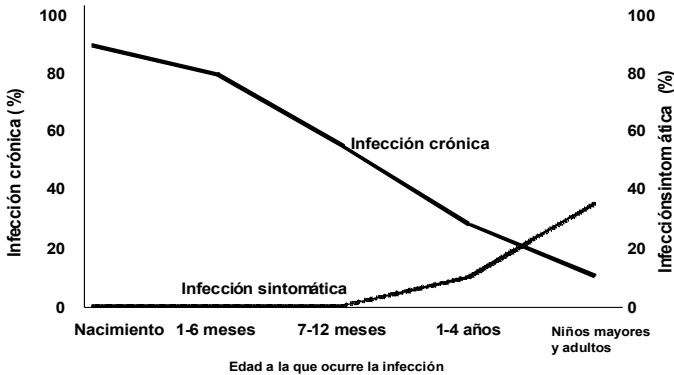
Sin embargo, en los pacientes que adquirieron la infección en el periodo perinatal se cree que hay una fase adicional en la que la replicación del virus no se acompaña de enfermedad hepática activa<sup>87</sup>. Esto es debido a la tolerancia inmune secundaria a la exposición a HBV o a los antígenos HBV-relacionados, en etapas tempranas de la vida.

La HBV aguda y la coinfección con

**Figura 17**  
Cirrosis hepática en una niña de siete años de edad, procedente de Abancay.



**Figura 18**  
**Resultado de la infección por el virus de Hepatitis B según edad de infección**



Fuente: CDC

el HDV tiende a ser más grave que la infección de HBV aguda sola y muy probablemente produce hepatitis fulminante<sup>88,89</sup>. La superinfección con HDV en los pacientes con la infección crónica por HBV crónica se acompaña por la supresión de la replicación de HBV<sup>90,91</sup>. La mayoría de los investigadores ha encontrado que la superinfección por HDV está asociada con la enfermedad hepática más grave y la progresión acelerada a cirrosis<sup>92,93</sup>. La progresión de la infección crónica debida a Hepatitis B se puede ver en la Figura 19.

**INFECCIÓN DE HBV Y HEPATOCARCINOMA (HCC)**

A nivel mundial el HCC es la tercera causa de muertes por cáncer en los hombres y la séptima causa más común de muertes de cáncer en las mujeres, reportándose aproximadamente 500000 muertes cada año<sup>94</sup>. La inmensa mayoría (85%) de HCC se concentra en Asia oriental y del sudeste y Africa Subsahariana 95% donde la infección de HBV es endémica. Hay varios estudios, que evidencian la asociación de la infección crónica por HBV y HCC.

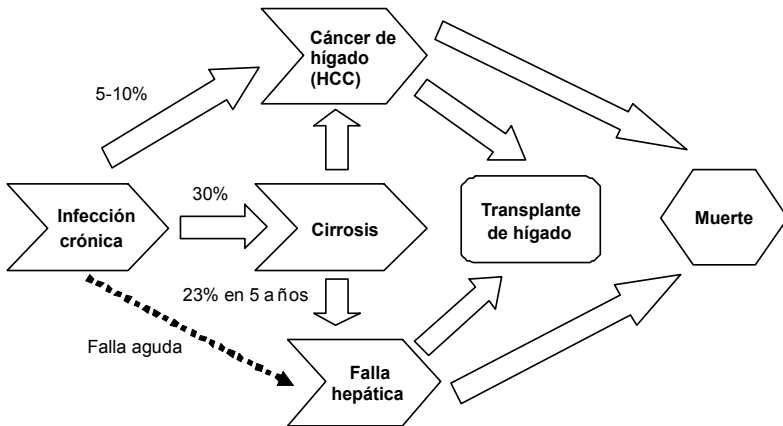
Hay una correlación muy cercana entre la distribución geográfica de portadores de HBsAg y la ocurrencia de HCC. El HCC es la cuarta malignidad más común con una incidencia de mayor en las áreas endémicas como China y Africa subsahariana donde la HBsAg portador proporción es 10 a 15%, a 150 casos de HCC por 100000 por año 96 en contraste con los Estados Unidos donde la tasa de portadore de HBsAg es menor al 1%, donde hay cuatro casos de HCC por 100000 por año y ocupa el puesto 22 como causa de cáncer en general.

El predominio de HBsAg entre los pacientes con HCC varía de 85 a 95% en Asia

y África a 10 a 25% en los Estados Unidos y Europa occidental<sup>96</sup>. La evidencia más fuerte para una asociación etiológica entre la infección de HBV crónica y el desarrollo de HCC deriva de un estudio en 22 707 hombres Taiwaneses que fueron seguidos por un periodo de 8,9 años <sup>97</sup> . La incidencia de HCC fue de 495 por 100000 por año para HBsAg-positivo y 5 por 100000 por año para los hombres HBsAg-negativos, con un riesgo relativo de 98. Ninguno de los 1272 hombres que eran los seronegativos para los marcadores de HBV desarrolló HCC. En la Figura 19 se muestra la progresión de la infección crónica por el virus de la hepatitis B.

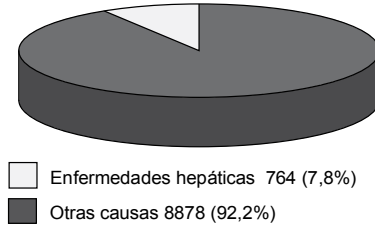
En el Perú es evidente que en las áreas hiperendémicas de HBV también es prevalente la presencia de HCC, como se ha mostrado en los estudios de Abancay y Huanta donde alrededor de 7% del total de fallecimientos corresponden a enfermedades hepáticas relacionadas a infección por HBV, como HCC, cirrosis y hepatitis fulminante<sup>24,25</sup> (Tabla 6, Figuras 20, 21, 22, 23). Otros estudios hechos en el Perú, en pacientes con HCC y cirrosis, utilizando técnicas inmunohistoquímica y marcadores de infección por HBV en suero ,han mostrado también asociación importante<sup>98-103</sup> (Tabla 7).

**Figura 19**  
**Progresión de la infección crónica por el virus de hepatitis B**



Torres IJ *et al.* Gastroenterology 2000;118:S83-S103  
Perrillo RP *et al.* Hepatology 2000;33:424-32

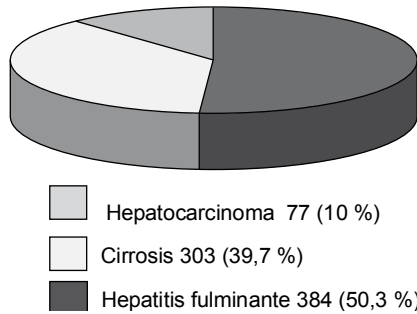
**Figura 20**  
**Causas de muerte relacionadas con enfermedades hepáticas en Huanta, 1960 - 1998**



Total: 9642

Tasa de mortalidad anual: 38,82 x 100 000 personas

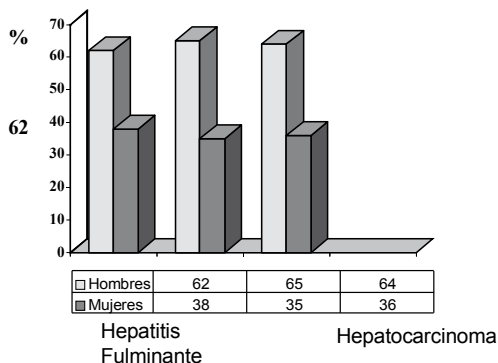
**Figura 21**  
**Causas de muerte relacionadas con enfermedades hepáticas en Huanta, 1960 - 1998**



**Tabla 6**  
**Causas de muerte relacionadas con enfermedades hepáticas en Huanta, 1960-1998.**  
**Distribución por grupos de edad**

Grupos de edad	Hepatitis fulminante		Cirrosis		Hepato-carcinoma	
	N	%	N	%	N	%
< 10	143	37	14	5	5	6
11- 20	140	36	40	13	22	29
21 – 30	41	11	48	16	13	17
31 – 40	27	7	75	25	13	17
41 – 50	22	6	43	14	11	14
> 50	11	3	83	27	13	17

**Figura 22**  
**Causas de muerte relacionadas con enfermedades hepáticas en Huanta, 1960-1998.**  
**Distribución por sexo**



La proporción de cirrosis y hepatocarcinoma debidos a HBV, basadas en las referencias (5, 6, 7, 8, 9 y 10). Se muestra en la tabla 7.

**Tabla 7**  
**Estudios realizados en el Perú, que buscan la asociación entre enfermedades hepáticas crónicas e infección por HBV**

Marcadores de HBV según estudios	Diagnóstico Histopatológico		
	Cirrosis	Hepatocarcinoma	Hepatitis crónica
HBsAg en tejido hepático	2/3		
Arce R, y col (5)	9/47 (19,5%)	8/15(53,3%)	2/3
Garcia F y col (6)	2/9		
Bueno H y col (7)		5/11	1/3
HBsAg en suero			
Ruíz E y col (8)		86/136 (63,2%)	
Donayre y col (9)	10/81(12%)	27/60 (45 %)	
Barham W K (10)		3/7(42,8%)	3/13(23%)
Anti -HBc en suero			
Ruíz y col	4/9	101/136 (74,3%)	
Bueno H y col	32/81(40%)	9/11	2/3
Barham W		5/7(71%)	6/13 (46%)



**Figura 23**  
**Cáncer hepático en un niño de 14 años de edad, procedente de Huanta**

Los estudios en el Perú que tratan de correlacionar la infección por HBV con cirrosis y hepatocarcinoma, se han realizado utilizando diferentes metodologías, entre ellas, la búsqueda del antígeno de superficie (HBsAg) en tejido hepático por inmunohistoquímica o la determinación de marcadores serológicos para HBV (HBsAg o anti-HBc) en pacientes con cirrosis, hepatitis crónica o hepatocarcinoma.

### Mortalidad debida a cirrosis y hepatocarcinoma

Las tasas de mortalidad debidas a cirrosis hepática y cáncer de hígado se muestran en las tablas 8 y 9, basadas en la información de la oficina de Estadística e Informática del MINSA.

**Tabla 8**  
 Mortalidad por cirrosis hepática en el Perú, 1995 - 2006

AÑO	VARONES	MUJERES	TOTAL	TM
1995	1755	782	2537	10,6
1996	2058	924	2982	12,3
1997	1905	935	2840	11,5
1998	2091	1001	3092	12,3
1999	1121	541	1662	6,5
2000	1672	768	2440	9,4
2002	1679	1544	3223	14,0
2003	1680	1614	3294	14,3
2004	1898	1972	3870	16,8
2005	2013	2335	4348	19,9
2006	2066	2055	4121	17,9

Tasa de mortalidad x 100 000

Fuente: Oficina de Estadística e Informática , MINSA



**Tabla 9**  
Mortalidad causada por cáncer de hígado en el Perú, 1995 - 2006

AÑO	Varones	Mujeres	Total	TM*
1995	106	136	242	1,0
1986	161	144	305	1,2
1987	137	134	271	1,1
1998	133	98	231	0,9
2000	86	70	156	0,6
2002	144	208	352	1,4
2003	159	210	369	1,4
2004	190	263	453	1,7
2005	242	260	502	2,0
2006	205	290	495	1,9

Tasa de mortalidad por 100 000

Fuente: Ofic de Estadística MINSA

## II. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA HEPATITIS B

### 2.1.- POBLACIÓN SUJETA A VACUNACIÓN Y BENEFICIOS DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓN

En áreas de alta y mediana endemicidad de HBV se recomienda la inmunización de población infantil, particularmente a menores de un año, y progresivamente ir incorporando a otros grupos poblacionales de mayor edad y grupos de riesgo para la infección. Una de las ventajas de la vacunación infantil son las altas coberturas de vacunación que a su vez conlleva a la protección contra la infección; sin embargo, en áreas como nuestro país donde existe áreas de alta, mediana y baja endemicidad con intensa migración que contribuye a la diseminación de la infección, es necesaria la inmunización de grupos de mayor edad para eliminar al grupo de susceptibles y obtener impactos de intervención en periodos menores que si sólo se mantiene la vacunación infantil.

Hace 15 años los elevados costos de la vacuna limitaban intervenciones masivas, aun sabiendo de sus beneficios, sin embargo, actualmente la disponibilidad de vacunas contra HBV seguras, eficaces y de bajo costo permiten no sólo plantear, si no desarrollar intervenciones en grupos de mayor edad además de grupos de riesgo.

La justificación para incluir la mayor población susceptible posible es que se reduce el número de infectados a través del tiempo y se reduce el periodo en el cual se eliminaría la infección en la población general. Así, si quisiéramos reducir la tasa de portadores de HBV de 10 a 0,2%, si la estrategia fuera sólo vacunar

a los menores de un año, se requeriría 70 años para lograrlo. Si se realiza una vacunación masiva a población susceptible, el periodo necesario para lograr la eliminación será mucho menor, dependiendo de la protección a la población de susceptibles<sup>107</sup> (Tabla 10, Figuras 24,25).

Adicionalmente, es necesario tener en cuenta el costo beneficio de la vacunación, que ahorra al país una gran inversión en el tratamiento de personas con infección aguda o sus complicaciones crónicas como la cirrosis y cáncer de hígado, en comparación con la inversión que significa proteger a la población susceptible. Diferentes estudios<sup>108</sup> muestran costos por paciente de \$ US. 142,00 para hepatitis crónica, \$ US 185,00 para cirrosis compensada, \$ US 1702,00 para cirrosis descompensada y \$ US 4741 para cáncer de hígado.

Si hacemos una aproximación a los portadores crónicos de HBV calculados en el Perú, tendríamos que 56 515 desarrollarían hepatocarcinoma, cuyo costo

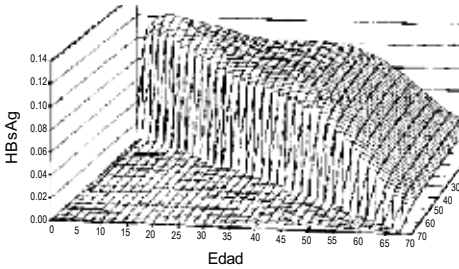
**Tabla 10**  
**Estimación de la proporción de portadores de HBV según grupos específicos de edad desde el inicio de la inmunización contra HBV.(considerando 100% de cobertura de vacunación, con una eficacia de 90%IV)**

Grupo de edad	Línea basal	5 años	10 años	15 años	20 años	30 años	40 años	50 años	60 años	70 años
0	0,0400	0,0030	0,0027	0,0025	0,0023	0,0017	0,0012	0,0007	0,0003	0,0001
1	0,0976	0,0074	0,0068	0,0063	0,0058	0,0044	0,0030	0,0018	0,0009	0,0003
2	0,1171	0,0091	0,0083	0,0077	0,0071	0,0055	0,0038	0,0023	0,0011	0,0004
3	0,1225	0,0097	0,0088	0,0082	0,0075	0,0059	0,0041	0,0025	0,0013	0,0005
4	0,1241	0,0099	0,0090	0,0083	0,0077	0,0061	0,0043	0,0026	0,0014	0,0006
5	0,1261	0,1132	0,0093	0,0086	0,0079	0,0064	0,0045	0,0028	0,0015	0,0006
6	0,1246	0,1165	0,0093	0,0086	0,0079	0,0065	0,0047	0,0029	0,0016	0,0007
7	0,1233	0,1176	0,0094	0,0086	0,0080	0,0066	0,0048	0,0031	0,0017	0,0007
8	0,1231	0,1184	0,0096	0,0087	0,0081	0,0067	0,0049	0,0032	0,0018	0,0008
9	0,1227	0,1187	0,0096	0,0088	0,0081	0,0069	0,0051	0,0034	0,0019	0,0009
10	0,1171	0,1155	0,1100	0,0089	0,0082	0,0069	0,0054	0,0037	0,0022	0,0011
15	0,1107	0,1098	0,1085	0,1034	0,0084	0,0071	0,0058	0,0042	0,0027	0,0015
20	0,1043	0,1039	0,1033	0,1021	0,0972	0,0072	0,0061	0,0047	0,0033	0,0019
25	0,0994	0,0992	0,0989	0,0983	0,0971	0,0075	0,0064	0,0052	0,0038	0,0024
30	0,0964	0,0960	0,0958	0,0954	0,0948	0,0892	0,0066	0,0056	0,0043	0,0030
35	0,0939	0,0934	0,0931	0,0928	0,0924	0,0907	0,0070	0,0059	0,0049	0,0035
40	0,0907	0,0902	0,0898	0,0895	0,0892	0,0881	0,0828	0,0062	0,0052	0,0040
45	0,0848	0,0845	0,0841	0,0837	0,0834	0,0827	0,0810	0,0063	0,0053	0,0043
50	0,0752	0,0749	0,0747	0,0743	0,0740	0,0734	0,0724	0,0679	0,0050	0,0043
55	0,0613	0,0610	0,0608	0,0606	0,0603	0,0597	0,0591	0,0578	0,0045	0,0037
60	0,0381	0,0378	0,0376	0,0375	0,0373	0,0369	0,0365	0,0361	0,0343	0,0026

Shoujun Zhao, et al. <sup>107</sup>

**Figura 24**

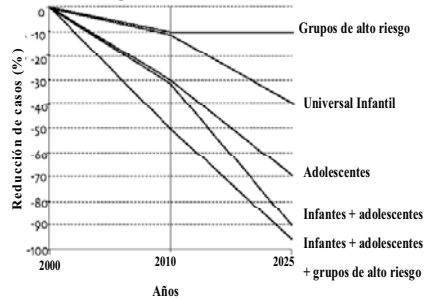
**Dinámica del estado de portador de HBV concomitantemente con la vacunación masiva**



Fuente: Zhao S, et al. Int J Epidemiol. 2000 Aug;29(4):744-52.

**Figura 25**

**Estimado de la proporción de casos prevenido de HBV, basados en diferentes estrategias de inmunización**



de tratamiento ascendería aproximadamente a \$US 267 937 615. De otro lado, 169 546 portadores desarrollarían cirrosis hepática que si consideramos las cirrosis compensada y descompensada el tratamiento tendría un costo aproximado de \$ US 319 933 302,00.

## 2.2.- PROGRAMAS DE INMUNIZACIÓN CONTRA HBV EN EL PERU

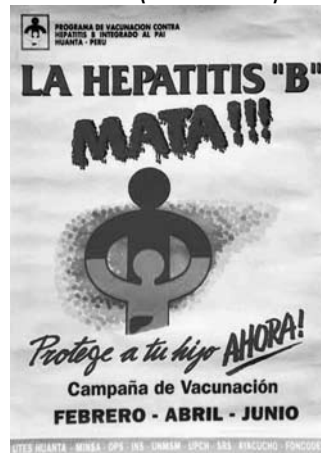
Desde 1991, se inició estudios piloto para la incorporación de la vacuna contra HBV en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI), así en Abancay<sup>96</sup>, ubicada a 2395 msnm, en la sierra del Perú que es hiperendémica para HBV y HDV, donde 7% de las defunciones son relacionadas a infección por HBV.

Se programó para la vacunación a 1301 niños menores de un año y 3488 niños entre 1-4 años. Se utilizó tres dosis de vacuna recombinante de DNA contra HBV para cada niño. El esquema de vacunación fue adecuado al calendario de vacunación del PAI. En los menores de un año el esquema fue: recién nacidos: BCG, polio 1, HBV1. Segundo mes: polio2, DPT1, HBV2. Tercer mes: DPT2, polio3. Cuarto mes: DPT3, polio4, HBV3 y al noveno mes: sarampión.

En el grupo de 1 a 4 años el esquema fue: HBV1, HBV2 al mes de HBV1 y HBV3 al sexto mes de HBV1. Al año de iniciado el programa se inmunizaron 1262 (97,0%)

**Figura 26**

**Campaña de vacunación piloto en Huanta (1 994 - 1 995)**



menores de un año y 2529 (72,5%) en el grupo de 1 - 4 años. No se registró efectos adversos importantes por el uso de la vacuna HBV. Ocurrieron ocho defunciones debidas a infección respiratoria aguda y enfermedad diarreica aguda, las cuales son las principales causas de defunción en la zona. Se objetivó una mejora en las coberturas de vacunación del PAI en menores de un año, mostrándose para la DPT una cobertura del 97,0% en 1991, en comparación con años previos: 63,0% (1988), 26,9% (1989) y 61,9% (1990).

En 1994, se realizó una intervención similar a la anterior en Huanta<sup>97</sup> (Figura 26), un valle interandino ubicado a 2400 msnm , considerada una zona hiperendémica de HBV y HDV, donde cerca de 8% del total de fallecidos corresponden a enfermedades hepáticas como hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma. Se incluyó para la vacunación 1412 niños menores de un año y 5175 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 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 sexto mes de la primera dosis.

Al año de iniciado el programa, recibieron tres dosis de la vacuna, 1386 (98,1%) niños menores de un año y 4353 (84,1%) niños de 1 a 4 años. No se reportó 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% (Figura 27).

En 1997 se evaluó la vacunación contra HBV en Huanta, lo cual mostró una significativa reducción de las tasas de infección en niños de 3-4 años en 1994

**Figura 27**

**Impacto del programa de inmunización contra hepatitis viral B integrado al PAI en Huanta - Perú, coberturas de vacunación DPT y HVB, 1994**

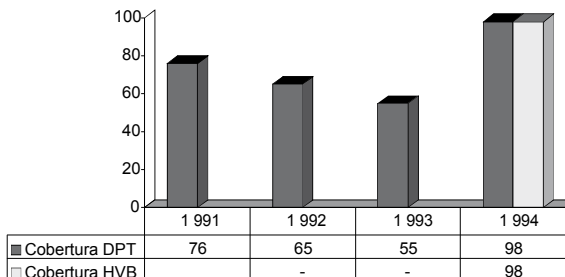


Tabla 11

Impacto del Programa de Inmunización contra HVB, sobre la tasa de infección por HVB en población infantil de Huanta 1994 - 1997

EDAD	Portador crónico de HBsAg				Infección por HVB (anti HBcAg +)			
	1994	1997	PR (IC95%)	p	1994	1997	PR (IC95%)	p
3 años	4/45 (8,8%)	0/43 (0%)	Indefinid	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%)	Indefinid	0,04	21/69 (30,4%)	2/39 (5,1%)	4,7 (1,18-19,4)	0,001

PR: Prevalencia LC 95%: Limite de confianza 95%

Fuente: C.Cabezas, INS. Ref. 105

(24,4%-30,4%) comparado con las tasas de infección en niños de la misma edad en 1997 (2,3-5,1%), concluyendo que 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. (Tabla 13).

En el año 2001 se volvió a evaluar la misma cohorte de niños que en el año 1997 tenían 3 y 4 años, no encontrándose portadores crónicos de HBV y tasas de infección previa de menos de 4%.

Últimamente, al revisar las causas de defunción debidas a enfermedades hepáticas en menores de 14 años, beneficiados en 1994 con la inmunización contra HBV en un área hiperendémica como Huanta, se observa una significativa reducción, en comparación con años previos a la inmunización (Figura 29).

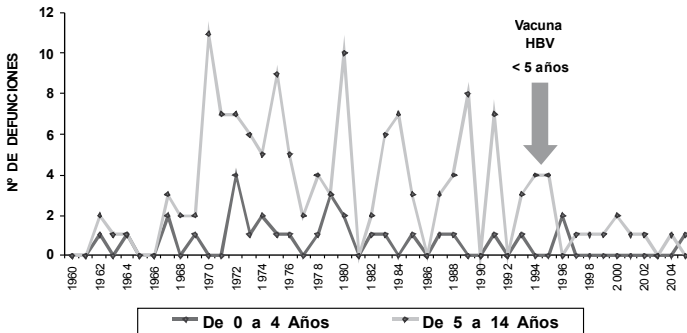
En base a estas dos experiencias nacionales y la experiencia internacional, el Ministerio de Salud<sup>98</sup> en 1996 decidió incorporar la vacuna contra HBV en el Programa Ampliado de Inmunizaciones, para niños menores de un año residentes en áreas de mediana y alta endemicidad, que al inicio de la vacunación constituían alrededor de 120 430 niños menores de un año. Esta medida se tomó considerando el mayor riesgo de los niños de estas áreas y la disponibilidad de recursos en ese momento. Posteriormente, el MINSA ha implementado la inmunización universal contra la HBV a nivel nacional para menores de un año desde el año 2003.

Sin embargo, es pertinente avanzar hacia la universalización de la vacunación contra HBV a todo el país, que incluya además de los niños, adolescentes, jóvenes y adultos, para reducir al máximo posible el número de susceptibles a la infección, considerando la intensa migración que hay entre áreas de alta, mediana y baja endemicidad, lo cual nos llevaría a la eliminación de la HBV y sus secuelas como la cirrosis y el cáncer de hígado en un periodo menor que si solamente incluimos a menores de un año.

**Figura 28**  
**La participación comunitaria es decisiva para el éxito de programas de intervención**



**Figura 29**  
**Evolución del número de defunciones debidas a enfermedades hepáticas. Huanta, 1960-2005**

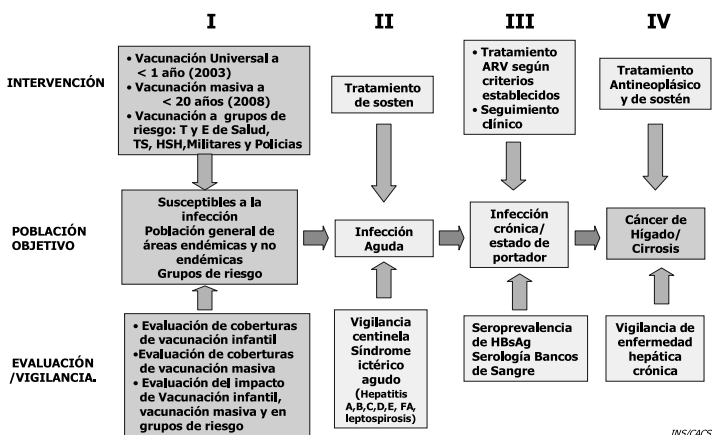


### 2.3.- VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA HBV Y EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES

Para continuar las actividades de prevención y control de la HBV y delta en el Perú es necesaria la sistematización de las estrategias y actividades de intervención, evaluación y vigilancia de la enfermedad e infección por HBV en los diferentes grupos poblacionales, como se muestra en la Figura 30.

Para la población susceptible a la infección, residente en áreas endémicas y

**Figura 30**  
**Prevención y control acelerado de la hepatitis B en el Perú.**



INS/CACS

no endémicas de HBV y los grupos de riesgo, el Ministerio de Salud del Perú, viene realizando la inmunización a menores de un año de áreas de alta y mediana endemicidad para HBV desde 1996 y desde el año 2003 paulatinamente se ha universalizado la vacunación dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones y actualmente la vacuna contra HBV está incluida dentro de la vacuna pentavalente, conjuntamente con la DPT y la HBi.

A fin de reducir el número de susceptibles a la infección y teniendo en cuenta la costo efectividad de la intervención el MINSA ha considerado pertinente la inmunización a la población nacional menor de 20 años de edad y grupos de riesgo como trabajadores de salud, estudiantes de áreas de la salud, politransfundidos, trabajadoras sexuales y HSH.

Estas intervenciones requieren ser evaluadas para medir su impacto, por lo que se considera una evaluación de las coberturas de vacunación a menores de un año y también de la vacunación masiva a ser realizada, para lo cual se requiere un sistema de información confiable y en tiempo real, considerando las tres dosis de vacuna requeridas.

Para evaluar el cambio sobre los niveles de infección es necesario tener un corte transversal de la prevalencia de infección por HBV y luego evaluar las tasas de infección haciendo otro corte transversal a los tres años de la intervención masiva y también desarrollar vigilancia centinela del síndrome icterico en establecimientos elegidos en las tres regiones geográficas del Perú. De este modo, tendremos la opción de conocer el impacto de las intervenciones que en relación a la HBV se vienen haciendo.





### III. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. La hepatitis en las Américas. Bol Epidemiol. 1985; 6(5).
2. World Health Organization. Expanded Programme on immunization. UPDATE November 1989.
3. Deinhardt, F. Human viral hepatitis: hipotesis to fact. In: Viral hepatitis and liver disease. Proceeding of the 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease: contemporary issues and future prospects. Edit. F Blaine Hollinger, Stanley L Lemon, Harold S Margolis. Baltimore 1991:5-11.
4. Scalise G, Giacometti. Le epatiti non-A, non-D. Giornale Italiano di Malattie Infettive 1995; Suppl 1:57-60.
5. Thibault V, Dorrent R, Noizee F, Pavie A, et al. Influence of transfusion transmitted virus (TTV) infection on heart or lung and heart allografts. Antiviral therapy 2000;5 (suppl 1): G.4.
6. Khudyakov YE, Cing M, Nichols B, Dou X-G, et al. Transfusion transmitted virus (TTV). Antiviral therapy 2000;5 (suppl 1): G.9.
7. Ott MJ, Aruda M Hepatitis B vaccine. J Pediatr Health Care. 1999 Sep-Oct;13(5):211-6.
8. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. Microbes Infect. 2002 Jul;4(8):829-35.
9. CDC, MMWR. Guidelines for infection control in dental health-care settings 2003 December 19; 2003 / 52(RR17);1-61.
10. WHO. Prevention of liver cancer. Report of a WHO meeting. Geneva: WHO; 1985. WHO Technical Report Series: 691.
11. WHO. Expanded Program on Immunization. Hepatitis B vaccine: making global progress; October; 1996.
12. WHO. Expanded Programme on immunization. Protocol for assessing prevalence of hepatitis B infection in antenatal patients. Geneva: WHO; 1990. WHO/EPI/GEN/90.6.
13. Pearce, N., A. Milne, and C. Moyes. Hepatitis B virus: the importance of age at infection. N Z Med J, 1988; 101(858): 788-90.
14. McMahan, B.J., et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis. 1985; 151(4): 599-603.
15. Liaw, Y.F., et al., The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. Hepatology. 1988; 8(3): 493-6.

16. Ikeda, K., et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998; 28(6): 930-8.
17. McMahon, B.J., et al. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med.* 1990; 150(5): 1051-4.
18. Liaw, Y.F., et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Gastroenterology.* 1986; 90(2): 263-7.
19. Beasley, R.P., et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus: a prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet.* 1981; 2(8256): 1129-33.
20. Szmunes W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis virus: evidence for a causal association. *Prog Med Virol.* 1978;24:40.
21. Kew MC. The development of hepatocellular cancer in humans. *Cancer Surv* 1986;5:719-739.
22. Martin L. Brown, Sue J. Goldie, Gerrit Draisma, Joe Harford, and Joseph Lipscomb. Health service interventions for cancer control in developing countries. In: Dean T. Jamison, Joel G. Breman, Anthony R. Measham, George Alleyne, Mariam Claeson, David B. Evans, Prabhat Jha, Anne Mills, Philip Musgrove. *Priorities in Developing Countries.* 2a. ed. Edit. Oxford University Press and The World Bank; 2006.
23. Ferlay, J., F. Bray, P. Pisani, and D. M. Parkin. 2001. *GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide, Version 1.0*, IARC Cancer Base No. 5. Lyon. Paris: International Agency for Research on Cancer and World Health Organization; sf.
24. Cabezas C and Miranda J. A 38 year evaluation of death causes related to liver diseases in Huanta – Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61 (Suppl 3): 370.
25. 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. Herediana* 1991; 2:168-72.
26. 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.
27. Szmunes W, Harley EJ, Ikran H et al. Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R Eds. *Viral Hepatitis.* Philadelphia: Franklin Institute Press; 1978. p. 297.
28. Fay OH, Goudeau A and Maynard J. Strategies for implementing successful hepatitis B Vaccination Program. In : *Viral hepatitis and liver disease.* Ed Baline Hollinger; 1991. p. 832.
29. 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).
30. Rasmussen R., Buti M., Esteban R., Jordi R., Ronggendorf M. Demonstration of hepatitis D virus RNA in patients with chronic hepatitis. *Infect. Dis.* 1988;157 (1): 191-5.
  31. Fields Ho A., Hadler S. Delta hepatitis: a review. *Clin. Immunoassay*: Reprinted by the US Department of the Health and Human Services Public Health Service.1990:128-42.
  32. Hadler SC, Pereira s MC et al. Epidemiologic and serologic studies of acute viral hepatitis in Brasil's Amazon Basin. *Bull Pan Am. Health Organ.* 1987;21:16-27.
  33. Tanaka T.,Nagl M.,Yoshihara S. Changing pattern of age specific prevalence of hepatitis B surface antigen and correspondin antibody in Japan. *Am J Epidemiol.* 1986;124:368-371.
  34. Arico S. Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptom less HBsAg carriers. *Lancet.* 1985,356-358.
  35. Méndez M, Arce M, Kruger H, Sánchez S. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol Ofici Sanit Panam.* 1989; 106:127-38.
  36. Vildósola H, Farfán G, Colan E, et al. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de hepatitis B en población general de costa sierra y selva del Perú: reporte preliminar. *Rev. Gastroenterol. Perú.* 1990; 10:96-101.
  37. Ruiz R, Jaimes A, Montejo G, Hinojosa-Sjogren M. Marcadores serológicos de hepatitis viral en la región amazónica del Perú estudio de una población representativa. *Diagnóstico.* 1989;24:5-9.
  38. Colichón A, Cantella R, Campomanes E. Focos hiperendémicos de hepatitis B en la selva peruana estudio de marcadores de hepatitis en residentes del Ucayali (Pucallpa – Perú). *Diagnóstico.* 1985; 16:116-21.
  39. Chang J, Zavaleta A, Phillips I. Seroepidemiología de hepatitis B en cuatro comunidades de la selva central del Perú. *Rev Med Exp* 1997;14:34-39.
  40. Cabezas C, Reátegui J, Suárez M, et al. Hiperendemicity of HBV and Delta among native communities of the Amazon Region of Peru. In: *International Conference on Emerging Infectious Diseases.* Abst 14.3; March 1998 8-11; Atlanta; Georgia, USA.
  41. Colichón A. Distribución seroepidemiológica de la hepatitis B y hepatitis Delta en diferentes comunidades indígenas de la selva peruana [Tesis de Doctorado]. Lima: Universidad Peruana Cayetano Heredia;1989.53pp.
  42. Cabezas C, Anaya E, Bartalesi F, Sánchez J. Transmisión horizontal de hepatitis viral B en población desplazada de un área hiperendémica a sus contactos en un área de baja endemicidad del Perú. *Rev Gastroenterol Perú.* 1997; 17(2):128-34.
  43. Cabezas C, Ramos F, Sánchez J, et al. Elevada prevalencia de infección por

- virus de la hepatitis B y Delta en población infantil de Huanta-Ayacucho. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease. 1996: April 21-25; Rome, Italia.
44. Segovia G, Galván K, Garcia V et al . Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis B y delta y transmisión intrafamiliar en el Valle del Río Pampas, Perú. *Rev Perú Med Exp y Salud Pública*. 2002; 19 (2): 57-62.
  45. Hidalgo H, Prevalencia de Hepatitis viral A y B y factores de riesgo asociados a su infección en población escolar de un distrito de Huánuco, Perú. *Rev Perú Med Exp y Salud Pública*. 2002; 19 (1): 5-9.
  46. 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 Gastroenterol Perú* 1994 ; 14:123-34.
  47. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen-positive donors. *Ann Intern Med* 1972;77:691–699.
  48. Dodd RY. The risk of transfusion-transmitted infection (editorial). *N Engl J Med* 1992;327:419–421.
  49. Lok ASF, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implication in hepatitis B vaccination programs. *Hepatology* 1988;8:766–770.
  50. McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, et al. Response to hepatitis B vaccine of persons positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1992;103:590–594.
  51. Preiksaitis JK, Rivet C. A history of the evolution of hepatitis C testing of blood donors: implication for the Canadian blood supply system. *Transfusion*, 1995;35:348–352.
  52. Chung HT, Lee STK, Lok ASF. Prevention of posttransfusion hepatitis B and C by screening for antibody to hepatitis C virus and antibody to HBcAg. *Hepatology* 1993;18:1045–1049.
  53. Fuentes Rivera J, Roca V O, Maldonado F, Guillen M. Seroprevalencia de Enfermedades hemotransmisibles en donantes de sangre. *Revista Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 2002; 2: 12-20
  54. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, et al. The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA* 1990;263:1218–1222.
  55. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal hepatitis B through enhanced case management—Connecticut, 1994–95, and the United States, 1994. *MMWR* 1996;45:584–587.
  56. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 1984;1:921–926.

57. Giraud P, Drouet J, Dupuy JM. Letter: Hepatitis-B virus infection of children born to mothers with severe hepatitis. *Lancet* 1975;2:1088–1089.
58. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2:740–741.
59. Chang MH, Chen CJ, Las 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;336:1855–1859.
60. Cabezas C, Romero Y, Parihuaman R, Suárez M. Bajo riesgo de transmisión vertical del virus de la hepatitis B en un área hiperendémica del Perú. V Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. *Boletín de la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales* 1997;6: 5.
61. Vásquez S, Cabezas C, García B, Torres R, y col. Prevalencia de portadores de HBsAg y Anti-HBs en gestantes residentes en áreas de diferente endemicidad de HVB en departamentos del Centro-Sur del Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 1999;19:23-27.
62. Gerberding JL. The infected health care provider. *N Eng J Med*. 1996;334:594-5.
63. Gerberding JL. Incidence and prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and citomegalovirus among health care personnel at risk for blood exposure: final report from a longitudinal study. *J Infect Dis*. 1994;170:1410-7.
64. Mast EE, Alter MJ. Prevention of hepatitis B virus infection among health care workers. En: Ellis RW, ed. *Hepatitis B vaccines in clinical practice*. New York: Marcel Dekker; 1993:295-307.
65. Grady GF, Kane MA. Hepatitis B infections accounts for multi-million dollar loss. *Hosp Infect Control*. 1981;8:60-2.
66. Gibas A, Blewett DR, Schoenfeld DA, Dienstag JL. Prevalence and incidence of viral hepatitis in health workers in the prehepatitis vaccination era. *Am J Epidemiol*. 1992;136:603-10.
67. Bussalleu A, Cieza J, Colichón A, Berríos J. Prevalencia de hepatitis viral tipo B en pacientes y personal de tres unidades de hemodiálisis en Lima. *Rev Med Herediana* 1991;4:160-7.
68. Snyderman DR, Muñoz A, Werner BG, Polk BF, Craven DE, Platt R, Crumpacker C, Ouellet-Hellstrom R, Nash B, Grady GF, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatitis B virus infection among hospital employees screened for vaccination. *Am J Epidemiol*. 1984;120:684-93.
69. Deville J, Llanos A, Campos M, Philips I, Gotuzzo E, Kilpatrick M. Factores de riesgo para infección por virus de hepatitis en personal hospitalario. *Rev Gastroenterol Peru*. 1989;9:24-8.
70. Romero Cabezas, G. Prevalencia de marcadores serológicos de HBV en

- trabajadores de salud y profesores de Huanta (Perú). Tesis para optar el grado de Biólogo, 1997, Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga
71. Hoft RH, Pflugfelder SC, Forster RK, Ullman S, Polack FM, Schiff ER. Clinical evidence for hepatitis B transmission resulting from corneal transplantation. *Cornea*. 1997;16:132–137.
  72. Turner DP, Zuckerman M, Alexander GJ, Waite J, Wreghitt T. Risk of inappropriate exclusion of organ donors by introduction of hepatitis B core antibody testing. *Transplantation*. 1997;63:775–777.
  73. Caldwell SH. Hard times and imperfect organs. *Liver Transplant Surg* 1997;3:181–184.
  74. Wachs ME, Amend WJ, Ascher NL, Bretan PN, Emond J, Lake JR. The risk of transmission of hepatitis B from HBsAg(-), HBcAb(+), HBIgM(-) organ donors. *Transplantation*. 1995;59:230–234.
  75. Dickson RC, Everhart JE, Lake JR, et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology* 1997;113:1668 - 1674.
  76. Davis, L.G., D.J. Weber, and S.M. Lemon. Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1989; 1(8643): 889-93.
  77. Karayiannis P, Novick DM, Lok AS, Fowler MJ, Monjardino J, Thomas HC. Hepatitis B virus DNA in saliva, urine, and seminal fluid of carriers of hepatitis B e antigen. *Br Med J*. 1985;290:1853–1855.
  78. Scott RM, Snitban R, Bancroft WH, Alter HJ, Tingpalapong M. Experimental transmission of hepatitis B virus by semen and saliva. *J Infect Dis*. 1980;142:67–71.
  79. Bancroft WH, Snitbhan R, Scott RM, et al. Transmission of hepatitis B virus to gibbons by exposure to human saliva containing hepatitis B surface antigen. *J Infect Dis*. 1977;135:79–85.
  80. Cabezas C, Miranda J, Suárez M and Romero G. Bat bites, a risk factor associated with hepatitis B in the Amazon basin. *Antiviral Therapy*. 2000;5 (Suppl 1): B.9.
  81. Blow JA, Trella MJ, Silverman L and Walker ED. *Med Entomol*, 2001;38:694-700.
  82. Casey JL, Niro GA, Engle RE, Vega A, Gomez H, McCarthy M, Watts DM, Hyams KC, Gerin JL. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis*. 1996 Nov;174(5):920-6.
  83. Pearce, N., A. Milne, and C. Moyes, Hepatitis B virus: the importance of age at infection. *N Z Med J*. 1988; 101(858): 788-90.
  84. McMahon, B.J., et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis*. 1985; 151(4): 599-603.

85. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seeff LB, Jones EA, Waggoner JG, Bales ZB. Seroconversion from hepatitis B e antigen to antibody in chronic type B hepatitis. *Ann Intern Med* 1981;94:744–748.
86. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B e antigen to anti-HBe in chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1980;79:195–199.
87. Lok ASF, Lai CL. A longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology* 1988;5:1130–1133.
88. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982;2:945–947.
89. Lettau LA, McCarthy JG, Smith MH, et al. Outbreak of severe hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med*. 1987;317:1256–1262.
90. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Transmission of the hepatitis virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. 1980;141:590–602.
91. Pastore G, Monno L, Santantonio T, et al. Hepatitis B virus clearance from serum and the liver after acute hepatitis delta virus superinfection in chronic HBsAg carriers. *J Med Virol*. 1990;31:284–290.
92. Lok AS, Lindsay I, Scheuer J, Thomas HC. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers. *J Clin Pathol* 1985;38:530–533.
93. Fattovich G, Boscaro S, Novena F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. *J Infect Dis* 1987;155:931–935.
94. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269–1276.
95. Parkin D, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer*. 1993;54:594–606.
96. Rustgi VK. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 1987;16:545–551.
97. Beasley RP. Hepatitis B virus: the major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942–1956.
98. Arce R; Leon J y Cuellar L. Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B causantes del hepatocarcinoma. *Rev Gastroenterol Perú*. 1986;6:35-45.
99. García F. Determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B por inmunoperoxidasa en un grupo de biopsias de cirrosis hepáticas. (Bachiller en medicina)1997. UPCH. Lima Perú: 29pp
100. Bueno H, Indacochea S, Oberst R, Chauca G. Rol de los virus de hepatitis B y delta en la etiología del hepatocarcinoma y otras hepatopatías crónicas. *Rev gastroenterol Perú*. 1994;14:135-39.
101. Ruiz E, Almonte M, Pizarro R, Celis J, Montalbeti J, Urbano R. Infección

- con virus de la hepatitis B y hepatitis C como factores de riesgo para hepatocarcinoma en el Perú: estudio casos y controles. *Rev Gastroenterol Perú*. 1998;18:199-212.
102. Donayre M, Bussalleau A, Berrios J, y Cok J. Carcinoma primario de hígado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (Enero 1969-Abril 1997): hallazgos clínicos y de laboratorio. *Rev Gastroenterol Perú* 1999; 19:15-25.
  103. Barham W. Chronic Liver disease in Peru: role of viral hepatitis. *Med Virol* 1994;42:129-32.
  104. Cabezas C, Echevarría C. Programa piloto de inmunización contra hepatitis viral B, integrado al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) en Abancay (Perú). *Rev Gastroenterol Perú*. 1995;15:215-222.
  105. Cabezas C, Ramos F, Vega M, et al. Impacto del programa de vacunación contra hepatitis B integrado al PAI en Huanta Perú 1994-1997. *Rev gastroenterol Perú*. 2000 ;20:201-12.
  106. Perú. 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.
  107. Zhao S, Xu Z, Lu Y .A mathematical model of hepatitis B virus transmission and its application for vaccination strategy in china. *Int J Epidemiol*. 2000 Aug;29(4):744-52.
  108. Guan Zhiqiang, Dong Zhaohui, Wang Qinhan, Cao Dexian. Cost of chronic hepatitis B infection in China. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38 Supp3i 175-8.





Este libro se diagramó en los Talleres Gráficos  
de FS EDITORES S.A.C. y se imprimió en los talleres de  
GRÁFICA TÉCNICA S.R.L.  
Calle: Los Talladores Nº 184  
Urb. El Artesano; Ate  
Agosto-2008