

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

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

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, Ramírez-Soto MC. Reducción en la infección por VHB y VHD en dos poblaciones indígenas de la Amazonia peruana después de la vacunación contra la hepatitis B. *Salud Publica Mex.* 2020;62:237-245. <https://doi.org/10.21149/11128>

Resumen

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

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

Cabezas C, Trujillo O, Balbuena J, Terrazas M, Manrique-de Lara C, Marín L, Ramírez-Soto MC. Reduction of HBV and HDV infection in two indigenous peoples of Peruvian Amazon after the vaccination against hepatitis B. *Salud Publica Mex.* 2020;62:237-245. <https://doi.org/10.21149/11128>

Abstract

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

Keywords: Hepatitis B; immunization; indigenous population; Peru

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

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

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

Desde la década de los 90, se conoce que las comunidades nativas peruanas Kandozi y Chapra registran las tasas más altas de infecciones por el VHB (18%) y VHD (39% en portadores de HBsAg),³ y tienen como principal causa de muerte en personas de 10 a 64 años las enfermedades hepáticas asociadas con la infección por el VHB. Asimismo, en el presente trabajo se considera que el mecanismo de transmisión horizontal de la infección por el VHB³ en población infantil, además de las otras formas de transmisión, y la falta de acceso a servicios de salud, juegan un rol importante en las altas tasas de prevalencia de la hepatitis B en estas comunidades amazónicas peruanas. Debido a su ubicación remota y el acceso limitado a los servicios de salud, el control de las hepatitis víricas es una urgente necesidad para mejorar la salud de los pobladores de las comunidades nativas Kandozi y Chapra.

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

Material y métodos

Población y tamaño muestral

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

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

Análisis de laboratorio

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

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

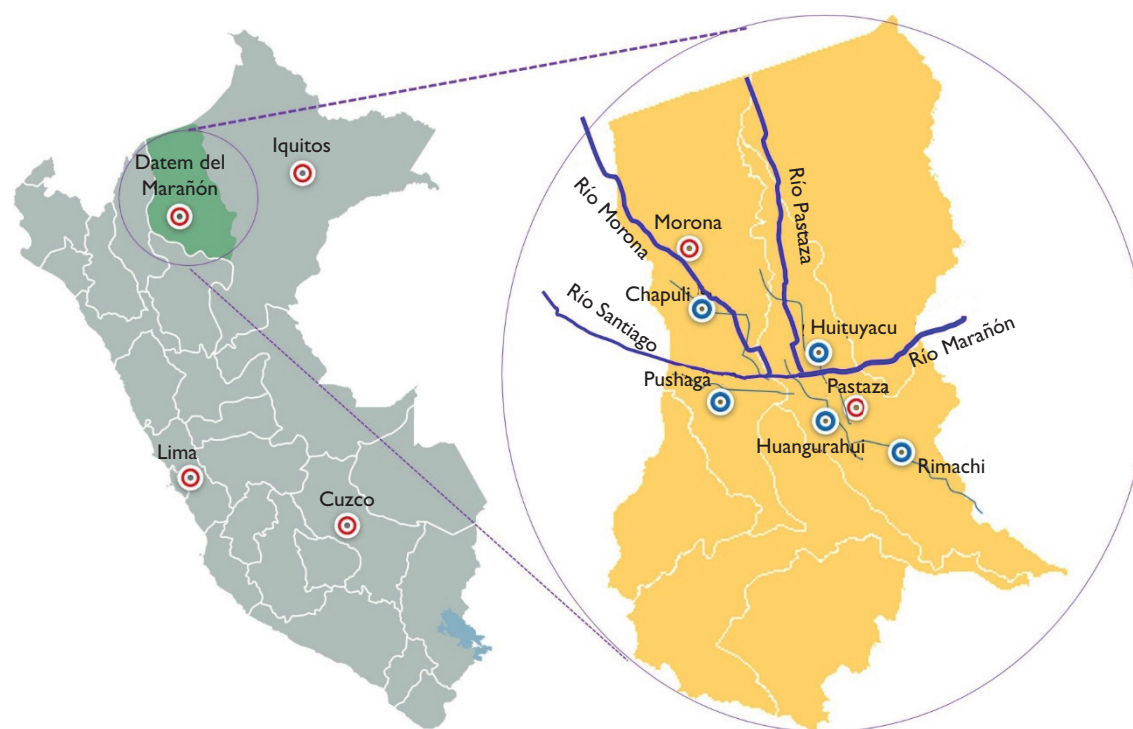


FIGURA 1. CUENCAS DE LOS RÍOS PASTAZA Y MORONA EN LOS DISTRITOS PASTAZA Y MORONA DE LA PROVINCIA DEL DATEM DEL MARAÑÓN, LORETO, PERÚ

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

Análisis estadístico

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

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

Consideraciones éticas

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

Resultados

Se obtuvo un total de 2 944 muestras sanguíneas de 67 comunidades nativas pertenecientes a las cuencas de los ríos Pastaza (Rimachi, Hungurahui y Huituyacu)

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

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

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

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

	HBsAg			Anti- HBc total		Anti-HBs ≥10 mUI/ml*		Anti-VHD	
	N (%)	Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %	Positivo	Prevalencia %
		n	(IC95%)	n	(IC95%)	n	(IC95%)	n	(IC95%)
Todos los participantes	2 944 (100%)	67	2.3 (1.76-2.88)	1 152	39.13 (37.36-40.92)	1 500	50.95 (49.12-52.77)	62	2.11 (1.62-2.69)
Sexo									
Femenino	1 572 (53.40)	24	1.5 (0.98-2.26)	605	38.49 (36.07-40.94)	824	51.6 (49.11-54.07)	23	1.46 (0.93-2.19)
Masculino	1 372 (46.60)	43	3.1 (2.28-4.20)	547	39.87 (37.27-42.52)	664	49.33 (46.62-52.04)	39	2.84 (2.03-3.87)
Grupos de edad (años)									
<1	20 (0.68)	0	0.0 (0.0-0.0)	2	10.0 (1.23-31.70)	18	90 (68.30-78.77)	0	0.0 (0.0-0.0)
1 a 5	501 (17.02)	0	0.0 (0.0-0.0)	26	5.2 (3.42-7.51)	345	68.86 (64.61-72.90)	0	0.0 (0.0-0.0)
6 a 10	609 (20.69)	0	0.0 (0.0-0.0)	47	7.71 (5.73-10.13)	460	75.53 (71.92-78.90)	0	0.0 (0.0-0.0)
11 a 15	438 (14.88)	4	0.9 (0.25-2.32)	98	22.37 (18.56-26.57)	316	72.17 (67.69-76.30)	3	0.68 (0.14-1.99)
16 a 20	348 (11.82)	10	2.9 (1.39-5.22)	142	40.8 (35.59-46.17)	191	54.89 (49.49-60.20)	6	1.72 (0.64-3.71)
21 a 25	282 (9.58)	15	5.3 (3.0-8.62)	183	64.9 (59.01-70.46)	89	31.56 (26.18-37.34)	15	5.32 (3.01-8.62)
26 a 30	184 (6.25)	11	6.0 (3.02-10.44)	149	80.98 (74.55-86.38)	27	14.67 (9.89-20.63)	11	5.98 (3.02-10.44)
31 a 35	158 (5.37)	11	6.9 (3.53-12.1)	136	86.08 (78.68-91.06)	21	13.29 (8.42-19.60)	13	8.23 (4.45-13.66)
36 a 40	141 (4.79)	7	4.9 (2.02-9.96)	125	88.7 (82.22-93.37)	16	11.35 (6.63-17.77)	6	4.26 (1.58-9.03)
41 a 45	95 (3.23)	3	3.2 (0.65-8.95)	87	91.6 (84.08-96.29)	8	8.42 (3.70-15.92)	3	3.16 (0.66-8.95)
>45	167 (5.67)	6	3.6 (1.32-7.66)	157	94.01 (89.26-97.09)	9	5.39 (2.49-9.98)	5	2.99 (0.97-6.85)
Etnia									
Kandozi	2 001 (67.97)	44	2.2 (1.60-2.94)	773	38.48 (36.34-40.80)	982	49.08 (46.86-51.29)	41	2.05 (1.47-2.77)
Chapra	943 (32.03)	23	2.4 (1.55-3.64)	379	40.19 (37.04-43.40)	518	54.93 (51.69-58.14)	21	2.23 (1.38-3.38)
Rutas									
Shoroya Nuevo	943 (32.04)	23	2.4 (1.55-3.64)	379	40.19 (37.04-43.40)	518	54.83 (51.85-58.04)	21	2.22 (1.38-3.38)
Nuevo Progreso	768 (26.10)	15	1.95(1.10-3.20)	303	39.45 (35.98-43.00)	342	44.53 (40.98-48.13)	12	1.56 (0.81-2.71)
Nueva Yarina	668 (22.70)	13	1.9 (1.04-3.30)	239	35.78 (32.14-39.54)	347	51.95 (48.08-55.79)	15	2.25 (1.26-3.68)
Musakarusha	564 (19.16)	16	2.8 (1.63-4.57)	230	40.4 (36.35-44.61)	293	51.95 (47.74-55.14)	14	2.48 (1.36-4.13)

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

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

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

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

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

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

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

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

Discusión

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

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

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

*Corresponde a 1 152 infectados con VHB.

[‡] Ji cuadrada

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

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

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

* Ji cuadrada

[‡] Participantes HBsAg (-) y anti-HBc (-)[§] Datos de la vacunación contra el VHB se obtuvieron en 2 894 participantes

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

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

Factor de riesgo	N	n	≥ 10 años	n	< 10 años	RM	IC95%	P*
			% (IC95%)		% (IC95%)			
Participantes con anti-HBc (+) [‡]	1 152	1 090	94.60 (93.14-95.84)	62	5.4 (4.17-6.88)	19.46	(14.77-25.95)	0.001
Consumo de masato	1 141	1 080	94.08 (92.55-95.37)	61	5.3 (4.09-6.77)	2.95	(0.06-24.81)	0.300
Mordedura de murciélago	314	302	96.18 (95.23-98.49)	12	3.82 (1.99-6.58)	1.88	(0.91-4.10)	0.001
Picadura de mosquito	1 138	1 077	94.64 (93.17-95.88)	61	5.36 (4.23-6.84)	2.94	(0.06-24.81)	0.300
Ictericia previa	248	234	94.35 (90.71-96.88)	14	5.64 (3.12-9.29)	0.93	(0.48-1.89)	0.830
Atención dental	1 009	1 047	95.00 (93.55-96.22)	55	4.90 (3.78-6.45)	3.09	(1.12-7.37)	0.001
Intervención quirúrgica	24	21	87.50 (67.64-97.34)	3	12.5 (2.66-32.36)	0.40	(0.11-2.18)	0.140
Transfusión sanguínea	21	20	95.24 (76.18-99.88)	1	4.76 (0.12-23.82)	1.15	(0.18-4.80)	0.890
Orificio en orejas	204	195	95.59 (91.79-97.96)	9	4.41 (2.04-8.21)	1.88	(0.78-4.85)	0.130

* Ji cuadrada

[‡] Se incluyeron aquéllos que tuvieron infección pasada por el VHB y que respondieron a cada pregunta en la encuesta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Financiamiento

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

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

Referencias

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

Lancet. 2015;386(10003):1546-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61412-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61412-X)

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

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

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

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

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

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

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

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

10. Ministerio de Salud. La hepatitis B en el Perú [Internet]. Lima: MINSA, c2014 [citado noviembre 23, 2018]. Disponible en: http://www.minsa.gob.pe/redtupacamaru/hepatitisb/informacion/hepatitisb_peru.html

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

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

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

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

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

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

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

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