

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN NIÑOS DE LA AMAZONIA COLOMBIANA

MANCEL MARTINEZ DURAN (1), FERNANDO DE LA HOZ R. (2), LUZ SOCORRO JARAMILLO (3), CONSUELO ROJAS (3), BERNADO BUITRAGO G. (4), JORGE BOSHELL S. (5), LUZ MARINA CRISTANCHO (6), ANTONIO IGLESIAS G.

Debido a un brote de hepatitis fulminante en un internado indígena infantil del Departamento del Amazonas, el Instituto Nacional de Salud (INS) realizó allí, dos estudios de prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) con 18 meses de intervalo, en 1988 la primera y en 1991 la segunda. El objetivo principal era identificar los susceptibles a la infección por el VHB y vacunarlos.

404 personas entre los 5 y los 20 años de edad fueron encuestadas en 1989, encontrándose una prevalencia total para VHB fue de 66%, con 18% de encuestados positivos para el antígeno de superficie (HBsAg). La probabilidad de morir por hepatitis fulminante fue de 7% entre los portadores del HBsAg y la incidencia global de hepatitis fulminante entre los habitantes del internado fue del 12 por mil.

En 169 personas fue posible obtener segunda muestra durante 1991; se halló que la incidencia acumulada de infección por VHB en los 18 meses fue de 67% y la probabilidad de convertirse en portador crónico del HBsAg fue del 5%.

Estos resultados muestran la necesidad de incorporar la vacuna antihepatitis B, en el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) para la Amazonía colombiana.

INTRODUCCION

La hepatitis fulminante (HF), cuando es causada por co o por sobreinfección del virus de la hepatitis Delta (VHD) en portadores del virus de la hepatitis B (VHB), es una grave amenaza para niños y adultos jóvenes de nuestras zonas más deprimidas. En Colombia la infección por VHB y la HF han sido reconocidas como endémicas en varias regiones, dentro de las cuales encontramos: el piedemonte de la Sierra Nevada de Santa Marta, Urabá, la serranía

de Perijá y más recientemente algunos sitios del trapezio amazónico. En esta última zona, los informes de peruanos y brasileños muestran un problema similar. (1,2,3,4,7,8)

En noviembre de 1989 se notificó un brote de HF entre los niños de un internado indígena ubicado en San Rafael del Carapará, sobre el río Carapará, en el departamento colombiano del Amazonas. En ese momento murieron 5 niños, de un total de 400; entonces el Instituto Nacional de Salud

(1) Coordinador Vigilancia Epidemiológica, INS.
(2) Investigador Científico, Grupo Vigilancia Epidemiológica, INS.
(3) Bacterióloga, Grupo Virología, INS.
(4) Asesor Grupo de Virología, INS.
(5) Jefe Grupo de Virología, INS.
(6) Jefe Programa Materno Infantil. P.A.I. Leticia, Amazonia.
(7) Director Instituto Nacional de Salud.

(INS), realizó un estudio de seroprevalencia de infección por VHB entre los niños del internado, y se inició un programa de vacunación para quienes resultaron seronegativos.

Durante julio de 1991 se notificaron tres nuevos casos de HF entre los internos, por lo que se amplió el programa de vacunación a toda la población del área, previo estudio de marcadores de infección por VHB.

En el presente artículo se describen los hallazgos seroepidemiológicos resultantes de las dos encuestas.

MATERIALES Y METODOS

En ambas ocasiones, 1989 y 1991, se tomaron 10 ml de sangre total a todos los que aceptaron participar en el estudio. La muestra se centrifugó y se separó el suero, el cual fue etiquetado y mantenido refrigerado hasta su llegada al laboratorio de virología del INS. Allí se practicaron pruebas de ELISA para determinar la presencia de los siguientes marcadores del VHB: antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpo contra el antígeno de superficie (antiHBs) y anticuerpo contra el antígeno central (antiHBc).

Para efectos del estudio las personas se agruparon en las siguientes categorías, de acuerdo con el resultado serológico:

1. Infectados: aquellos con cualquier marcador positivo, se subdividieron en 5 grupos.

- Inmunes por infección natural: los que tuvieron positivos antiHBc y antiHBs.

- Portadores del antígeno de superficie: eran todos los que tenían positivos el HBsAg, el antiHBc y que eran negativos para el antiHBs. Se consideró portador crónico aquel que permanecía con este mismo patrón serológico en las dos muestras.

- Período de ventana: aquellos que solo tuvieron positivo el marcador antiHBc. Este es un estadio previo al desarrollo de inmunidad, se presenta luego de la desaparición del HBsAg y antes que el antiHBs sea detectable.

- Tres marcadores positivos: los que eran positivos para los tres marcadores investigados. Probablemente representa el paso previo más frecuente al estadio de inmune por infección natural.

- Probable infección temprana: eran aquellos con sólo el HBsAg positivo.

2. Susceptibles: todos aquellos que fueron seronegativos para los tres marcadores examinados. Estos fueron incluidos en el programa de vacunación.

3. Seroconversión: aquellos que pasaron de susceptibles en 1989, ha infectado en 1991.

4. Indeterminados: los que solo tenían antiHBs positivo. Se denominó así, porque este cuadro serológico es muy poco frecuente en la infección natural por el VHB, siendo característico de las personas vacunadas; sin embargo, en la región estudiada no se habían llevado a cabo vacunaciones antes de 1989. La otra causa de este cuadro serológico sería un falso positivo de la prueba.

Durante 1991 se tomaron nuevamente muestras a los residentes en el internado, de los cuales 168 tenían resultado de la primera muestra, por lo cual fue posible obtener datos, acerca de la incidencia acumulada de infección por VHB en esos dos años. Otros indicadores de interés que se pudieron extraer del estudio fueron: la probabilidad de permanecer como portador crónico del HBsAg y la probabilidad que tenían los portadores del HBsAg, en 1989, de morir por hepatitis fulminante.

Para medir la prevalencia total, se dividió el número de infectados en 1989 por el total de encuestados en ese mismo año, luego se midió la prevalencia por grupos de edad y sexo. La incidencia se calculó, dividiendo el número de personas que seroconvirtieron sobre los susceptibles de 1989 que tenían dos muestras estudiadas.

La probabilidad de permanecer como portador crónico se obtuvo dividiendo el número de ellos, sobre el total de portadores en 1989 que tenían segunda muestra. La probabilidad de morir por hepatitis fulminante en 1989, se calculó dividiendo el

numero de muertes sobre el total de portadores hallados en 1989, incluyendo los primeros en el denominador.

Las diferencias en la prevalencia e incidencia a través de los grupos de edad y sexo, se examinaron con la prueba Chi cuadrado a un nivel de significancia de 0.05; el test exacto de Fisher se uso cuando fue necesario, con el mismo nivel de significancia. (5)

RESULTADOS

En 1989 se encuestaron 404 personas, de las cuales 97 (24%) fueron menores de 10 años y 307 (76%) tenían entre 10 y 20 años de edad; 199 (49%) eran varones y 205 (51%) mujeres. La prevalencia global de infección en el grupo fue de 66%. En los menores de 10 años, la prevalencia fue del 49%, siendo de 71% entre los mayores de esa edad. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. $p=0.02$.

La prevalencia total entre los varones fue 71% y entre las mujeres de 61%. También esta diferencia fue significativa, $p=0.04$.

La tabla 1 muestra los resultados de la encuesta por grupos de edad y sexo.

En total, se encontraron 266 personas infectadas, de las cuales 108 (41%) fueron inmunes, 71 (30%)

aparecían como portadores del HBsAg, 39 (15%) se hallaban en período de ventana inmunológica, 15 (6%) presentaron los tres marcadores positivos, 33 (12%) tenían un resultado compatible con infección temprana por VHB y 19 solo tenían el antiHBs positivo. Las mujeres infectadas presentaron un 23% de portadores, mientras los varones presentaron una frecuencia de portadores de 30%. Esta diferencia no fue significativa. $p>0.05$.

En 169 personas (40%) se logró obtener una segunda muestra durante 1991; 45 fueron susceptibles en la primera muestra; 117 estaban infectados y 7 eran positivos sólo para el antiHBs; sus edades oscilaron entre 7 y 15 años, hubo 83 hombres y 85 mujeres.

De los infectados, 39 eran portadores del HBsAg, 19 estaban en período de ventana, 3 eran positivos para los tres marcadores, 10 fueron definidos como infección temprana y 46 estaban inmunes por infección natural.

La incidencia acumulada de infección por VHB en 18 meses, entre los 45 susceptibles iniciales fue de 67%. La tabla 2 muestra la incidencia por grupos de edad y sexo. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

TABLA 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LA PREVALENCIA DE INFECCION POR VHB. 1989

Edad	Sexo	Susceptibles	Infectados	Indeterminados	Prevalencia	Total
0-9	M	14	27	7	56	48
	F	25	21	3	43	49
10-20	M	33	114	4	76	151
	F	47	104	5	78	156
TOTAL		119	266	19	66	404

TABLA 2

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LAS CATEGORIAS DE INFECCION POR VHB. 1989

Edad	Sexo	Inmunes		Portadores HBsAg		Período de ventana		Infección temprana		3 Marcadores positivos		Total
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
		0-9	M	3	11	10	37	6	22	7	26	
0-9	F	4	19	5	24	7	33	5	24	0	-	21
	M	55	48	32	28	9	8	10	9	8	7	114
10-20	F	46	44	24	23	17	16	11	11	6	6	104
	Total	108	40	71	27	39	15	33	12	15	6	266

De los 39 niños que eran portadores de HBsAg en 1989, 34 (87%) desarrollaron inmunidad, 2 (5%) permanecieron como portadores crónicos y 3 (8%) fueron positivos para los tres marcadores.

Diez desarrollaron inmunidad entre los 19 que inicialmente estaban en período de ventana; tres permanecieron con el mismo cuadro serológico y en los seis restantes no se obtuvo la cantidad de muestra suficiente, para practicar examen de los tres marcadores.

En el grupo que inicialmente fue positivo para los tres marcadores, dos eliminaron el HBsAg y desarrollaron inmunidad, mientras el tercero permaneció con el mismo patrón serológico.

De las diez personas con cuadro de infección temprana en 1989, tres eran portadores del HBsAg, uno era positivo para los tres marcadores y seis eran inmunes.

Entre los 7 que solo tuvieron antiHBs positivo en la primera muestra, tres eran inmunes, uno era portador y los tres restantes eran susceptibles.

La probabilidad de morir por hepatitis fulminante Delta fue del 7% entre los portadores de HBsAg

en 1989, y la incidencia global de hepatitis fulminante entre los habitantes del internado, fue 12 por mil.

DISCUSION

Este es el primer estudio publicado en Colombia, que muestra el comportamiento de la incidencia de infección por VHB y la evolución serológica de los infectados en poblaciones hiperendémicas. Este no fue un estudio diseñado para medir incidencia, ya que por razones éticas no es posible planear estudios de cohortes para ver resultados similares; sin embargo, creemos que los hallazgos son aplicables a poblaciones que comparten características comunes con el área estudiada.

Son preocupantes los datos encontrados en la encuesta, ya que la prevalencia (66%), la incidencia (67%) y la proporción de portadores del antígeno de superficie (18%) se encuentran entre las mas altas del mundo, para el grupo de edad investigado. Asimismo, la incidencia de infección, es 1000 veces mayor que la incidencia de casos clínicos reportados por Colombia entre 1977 y 1980. (6,10)

Si proyectamos estas cifras sobre un grupo de 1000 nacidos vivos en el área, a los 20 años se habrían infectado 760; 205 serían portadores del HBsAg, de los cuales 15 podrían morir por hepatitis fulminante y 15 más permanecerían como portadores crónicos o hepatocarcinoma primario, con una altísima probabilidad de morir por hepatopatías crónicas. O sea que 30 de cada 1000 personas nacidas en la región, tienen un gran riesgo de morir por enfermedades relacionadas con el VHB.

Como vemos, la prevalencia y la incidencia de infección por VHB, aumentan con la edad, lo cual está de acuerdo con lo informado en la literatura mundial, al igual que el hallazgo de un riesgo de infectarse 70% mayor en los hombres que en las mujeres, lo cual se aprecia entre los menores de 10 años. También se observa la tendencia a ser mayor el porcentaje de portadores entre los varones. (6)

Los mecanismos de transmisión del VHB en una población endémica, no siempre se pueden determinar claramente. En nuestro caso no parece ser muy importante la transmisión perinatal madre-hijo; es

TABLA 3

INCIDENCIA DE INFECCION POR VHB. DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO. 1991

Edad	Sexo	Susceptibles. 1989	Infectados 1991	Incidencia acumulada 18 meses %
7-10	M	6	3	50
	F	8	7	88
	M	12	8	67
10-15	F	19	12	63
Total		45	30	67

más factible que, debido al estrecho contacto entre sí de los niños en el internado (dormitorio, comedor y baño común), se de una transmisión horizontal niño-niño a través de lesiones abiertas en la piel, o por el uso comunal de utensilios de aseo personal como cepillos de dientes. (9)

Nuestros resultados confirman que, el hallazgo de personas con los tres marcadores positivos, bastante frecuente en cortes de prevalencia, corresponde a un estadio previo al de inmunidad por la infección natural.

El período de ventana, que se presenta hasta en el 50% de las personas que hacen antigenemia, tenía en nuestro estudio una frecuencia del 15% entre los infectados; la diferencia es debida probablemente a que el nuestro es un corte de prevalencia. Tres personas continuaban en período de ventana al cabo de dos años. Se sabe que antes de los seis meses, después del inicio de los síntomas, solo un 60% de los infectados han desarrollado antiHBs, por lo que no es descabellado encontrar 15% que no hayan desarrollado defensas a los dos años, además por el tener una infección asintomática hace pensar que la respuesta inmune es más demorada. (6) También puede ser causada por una infección Delta que borra el HBsAg y aún a veces el Anticore.

De los que solo tenían antiHBs positivo en la primera muestra, la mitad desarrollaron un cuadro serológico de inmunidad. Este patrón serológico poco familiar, es llamado "respuesta primaria de anticuerpos" ya que no se puede demostrar antigenemia de superficie, y ha sido descrita en estudios experimentales de hepatitis inducida por inoculación; Hoofagle y col. citado por Ganem. (6). Otras tres personas del mismo grupo, fueron negativas para los tres marcadores en la segunda muestra, lo cual hace pensar en falsos positivos, esto daría un 97% de especificidad a la prueba de ELISA, cifra similar a la reportada por los fabricantes.

La proporción de portadores crónicos encontrada en nuestro estudio (5%), es similar a la descrita por otros autores después de infección sintomática, sin embargo, ninguna de las personas estudiadas por nosotros tenía antecedentes de ictericia u otros síntomas clínicos de hepatitis. Esto difiere de lo afirmado por otros autores, sostienen afirman que los

casos anictéricos, tienen más probabilidad de desarrollar antigenemia persistente. (6,11)

La incidencia global hepatitis fulminante entre los niños del internado fue 35 veces mayor que la encontrada por Bensabath y col. en Boca do Acre (Amazonía brasileña); probablemente las condiciones de hacinamiento dentro del internado explican esta diferencia.

No pudimos practicar pruebas para hepatitis Delta a los positivos para HBsAg, pero si asumimos que en una población hiperendémica, entre el 20 y 30% de los portadores del HBsAg están infectados con el VHD, tendremos que la letalidad por VHD, está alrededor del 24% entre los portadores de ambos virus. (3,4)

Ninguno de los que tenían inmunidad natural en la primera muestra mostró cambios serológicos en la segunda, confirmándose la persistencia por largo tiempo de los anticuerpos antiHBs.

Los resultados de la investigación confirman que la infección por VHB y sus complicaciones son una grave amenaza para los habitantes de la Amazonía colombiana, por lo cual se impone la inclusión de la vacuna antihepatitis B dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI).

SUMMARY

Due to an outbreak of fulminant hepatitis (FH) in a native elementary school in the remote State of Amazonas in Colombia, the Instituto Nacional de Salud (INS) carried out two seroprevalence surveys of Hepatitis B Virus (HBV) infection in that population; the first was performed in 1989 and the second, in 1991.

Our main principal purpose was to identify the population susceptibility to the infection in order to initiate a vaccination program.

A total of 404 individuals were surveyed in 1989 the global prevalence of infection reached 66% and the prevalence of surface antigenemia was 18%. Eighteen months later we obtained a second sample in 169 individuals; the accumulated incidence of infection for HBV was 67% and the likelihood of death

due to FH amongst the surface antigen-positive carriers was 7% The global attack rate of FH for the population studied was 12 for 1000.

Our results underline the importance of the introduction of Hepatitis B vaccine for the Expanded Program of Immunization (EPI) in the Amazon region.

AGRADECIMIENTO

Al doctor Juan Silva, Jefe del Hospital Regional de Leticia, a la doctora María Victoria Romero, Coordinadora Técnica de El Araracuara, a Isabel Molina y Andrés Martínez en El Encanto (Amazonia).

BIBLIOGRAFIA

1. Strauss E, Gayotto C, et al. Unexpected low prevalence of delta antibodies in the east amazon region and Sao Paulo: evidence for regional differences in the epidemiology of delta hepatitis virus within Brazil. *Tr roy soc trop med* 1987; 81: 73.
2. Bensabath G, Hadler S, et al. Hepatitis delta virus infection and labrea hepatitis. *Jama* 1987; 258: 479.
3. Méndez M, Arce M, Kruger H y Sánchez S. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol OPS* 1989; 106: 127.
4. Bensabath G, Hadler S, et al. Características serológicas y epidemiológicas de la hepatitis vírica aguda en la Cuenca Amazónica del Brasil. *Bol ops* 1987; 103: 351.
5. Rothman k. *Epidemiología moderna*. Ediciones Diaz de Santos. Madrid. 1986.
6. Ganem D. Persistent infection of humans with hepatitis b virus. *Mechanisms and consequences*. *Rev inf dis* 1982; 4: 1026.
7. Buitrago B, Hadler S, et al. Epidemiologic aspects of santa marta hepatitis over a 40 year period. *Hepatology* 1986; 6: 1292.
8. Popper H, Buitrago B, et al. Pathology of hepatitis delta infection in the amazon basin. *The hepatitis delta virus and its infection*. Alan R. Liss Inc. New York 1987.
9. Davis G, Weber D, Lenon S. Horizontal transmission of hepatitis b virus. *Lancet* 1989. I: 889-92.
10. OPS. La hepatitis en las américas. *Bol Epid* 1985. 6 (5).
11. Sherlock S. The natural history of hepatitis b. *Postgraduate Medical Journal* 1987. 63 (Suppl 2): 7-11.