



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**IMPACTO DE LA VACUNA HEPATITIS B SOBRE LOS  
INDICADORES DE MORBIMORTALIDAD EN EL PERÚ**

**2000-2014**

PRESENTADA POR  
**GLORIA MARITZA UBILLÚS ARRIOLA**

**TESIS PARA OPTAR GRADO ACADÉMICO DE DOCTORA EN MEDICINA**

**LIMA – PERÚ**

**2015**



**Reconocimiento - Compartir igual  
CC BY-SA**

El autor permite a otros re-mezclar, modificar y desarrollar sobre esta obra incluso para propósitos comerciales, siempre que se reconozca la autoría y licencien las nuevas obras bajo idénticos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**SECCIÓN DE POSGRADO**

**IMPACTO DE LA VACUNA HEPATITIS B SOBRE LOS  
INDICADORES DE MORBIMORTALIDAD EN EL PERÚ  
2000-2014**

**TESIS**

**PARA OPTAR GRADO DE DOCTORA EN MEDICINA**

**PRESENTADA POR**

**GLORIA MARITZA UBILLÚS ARRIOLA**

**LIMA – PERÚ**

**2015**

# ÍNDICE

Asesor y Jurados.....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimientos .....	vi
Resumen .....	vii
Abstract.....	viii

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
---------------------------	----------

## **CAPÍTULO I MARCO TEÓRICO**

1.1 Antecedentes de la Investigación.....	8
1.2 Bases teóricas.....	45
1.3 Definiciones conceptuales .....	58

## **CAPÍTULO II METODOLOGÍA**

2.1. Tipo de investigación: .....	59
2.2 Diseño metodológico:.....	59
2.3 Población: .....	59
2.4 Recolección de datos.....	59
2.5 Procesamiento de los datos.....	60
2.6 Aspectos éticos .....	60

<b>CAPÍTULO III RESULTADOS .....</b>	<b>61</b>
--------------------------------------	-----------

<b>CAPÍTULO IV DISCUSIÓN .....</b>	<b>72</b>
------------------------------------	-----------

<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>84</b>
--------------------------	-----------

<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>85</b>
-----------------------------	-----------

FUENTES DE INFORMACIÓN

ANEXOS

Anexo 1. Estadística Complementaria

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico n° 1 Tendencia de la morbi mortalidad por hepatitis B en la población general 2000-2014 .....	61
Gráfico n° 2.Tasa de Incidencia en Menores de un Año Período 2000-2014.....	67
Gráfico n° 3 Tendencia de la Cobertura de vacunación para hepatitis B y la morbilidad en niños menores de 1 año durante el período 2000-2014 .....	70
Grafico n°4 Correlación entre la cobertura de vacunación y la tasa de incidencia de hepatitis B en menores de un año.....	71

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2000-2004 según regiones.....	63
Tabla 2. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2005-2009 según regiones.....	64
Tabla 3. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2010-2014 según regiones.....	65
Tabla 4. Mortalidad por hepatitis B en población general en el período 2000 a 2014.....	66
Tabla 5. Incidencia de hepatitis B en menores de 1 año durante el periodo 2000 a 2014 por regiones.....	68
Tabla 6. Cobertura de vacuna para hepatitis B en menores de 1 año durante el periodo 2000 a 2014 por regiones .....	69

## **ASESOR**

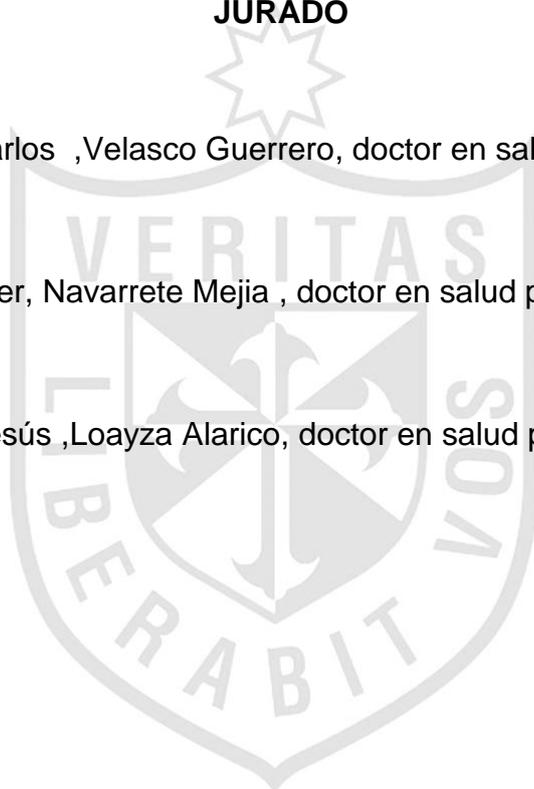
Zoel Huatuco, Collantes, doctor en medicina

## **JURADO**

**Presidente:** Juan Carlos ,Velasco Guerrero, doctor en salud pública

**Miembro:** Pedro Javier, Navarrete Mejia , doctor en salud pública

**Miembro:** Manuel Jesús ,Loayza Alarico, doctor en salud pública.





A Dios

A mis padres

A mi esposo é hijos

A Marianita

A mis verdaderas amigas

Por ser mi inspiración y darme todo su amor y apoyo para lograr mis objetivos

## **AGRADECIMIENTOS**

Dirección General de Epidemiología del Ministerio de Salud del Perú, por proporcionar la base de datos de los casos y mortalidad por grupo etareo y por región del período se estudio.

Oficina General de Estadística é Informatica del Ministerio de Salud, por proporcionar la base de datos sobre cobertura de vacunación por región y grupo etareo años 2011-2014.

Instituto Nacional de Estadística e Informática por poner a disposición del público los datos sobre población.

Zoel Huatuco Collantes, doctor en salud pública, por la asesoría y apoyo para la realización de esta tesis.

## RESUMEN

El objetivo del estudio fue analizar el impacto de la vacunación contra hepatitis B sobre los indicadores de morbilidad y mortalidad en el Perú en el período entre el 2000 – 2014. El diseño que se utilizó fue no experimental. La población estuvo constituida por toda la población del Perú que recibió vacunación contra hepatitis B, los datos han sido proporcionados por la dirección general de epidemiología y la oficina general de estadística e informática del Ministerio de Salud y los que pone a disposición el Instituto Nacional de Estadística e Informática. Para el análisis estadístico descriptivo se utilizó el software SPSS V22 y Excel 2013.

Se encontró que en el período post vacunal (2003) hubo tendencia a la disminución de las tasas de incidencia y mortalidad en toda la población siendo la diferencia estadísticamente significativa. En las regiones de alta–mediana endemicidad la disminución de la incidencia fue menor. La tasa de mortalidad ha disminuido de 0,09 por 100 000 en el 2000 a 0,01 por 100 000 en el 2014. La mayoría de regiones ha alcanzado una cobertura de vacunación entre 80-100%. El coeficiente de correlación de Pearson, al correlacionar cobertura de vacunación con los casos, es inverso, de nivel muy bajo y no significativo. Desde el 2010, regiones como Arequipa están presentando incremento de los casos. Conclusión, la tendencia de los indicadores de morbilidad y mortalidad en los años posteriores a la introducción de la vacunación es a disminuir, sin embargo la correlación aún es no significativa.

Palabras clave: Hepatitis B, incidencia, mortalidad, cobertura de vacunación.

## **ABSTRACT**

### **IMPACT OF HEPATITIS B VACCINE ON MORBIDITY AND MORTALITY INDICATORS IN PERU 2000 - 2014**

The objective of the study was to analyze the impact of vaccination against hepatitis B on indicators of morbidity and mortality in Peru in the period between 2000 - 2014. The design used was not experimental. The population consisted in all the people in Peru who received hepatitis B vaccination, the data have been provided by the General Directorate of Epidemiology and the General Office of Statistics and Information of the Ministry of Health and made available by the National Institute of Statistics and Informatics. For the descriptive statistical analysis software SPSS and Excel 2013 V22 was used.

It was found that in the post vaccine period (2003) there was a trend to lower rates of incidence and mortality in the entire population was statistically significant difference. In areas of high-median endemicity decreased incidence was lower. The mortality rate has declined from 0,09 per 100 000 in 2000 to 0,01 per 100 000 in 2014. Most regions has reached a vaccination coverage between 80-100%. Pearson coefficient to correlate vaccination coverage and cases is reverse, very low and not significant. Since 2010, regions such as Arequipa are presenting increase in cases. Conclusion, trend indicators of morbidity and mortality in the years after the introduction of vaccination is to decrease, but the correlation is not significant yet.

Keywords: Hepatitis B, incidence, mortality, vaccination coverage.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es el tipo más grave de hepatitis viral, puede producir una enfermedad aguda cuyos síntomas pueden durar varias semanas, incluye coloración amarillenta de la piel y escleras, coluria, astenia, náusea, vómitos y dolor abdominal. Puede dar lugar a un cuadro agudo como crónico y conlleva un alto riesgo de muerte por cirrosis o cáncer hepático.<sup>1</sup>

El VHB se transmite por la exposición percutánea de mucosas a líquidos biológicos infectantes. Se destacan como principales vías de transmisión el contacto con sangre contaminadas a través de transfusiones, punciones, agujas mal esterilizadas y procedimientos que impliquen cirugías o escarificación de piel y mucosas, utilizando instrumentos médico-quirúrgicos no estériles, por contacto sexual con secreciones como semen, lágrimas y saliva. Otras vías no siempre tenidas en cuenta son las lesiones de piel y mucosas. Con respecto a esto último se ha encontrado HBsAg en lesiones impetiginosas y por escabiosis, así como en los fluidos gingivales de los portadores crónicos, por lo cual también éstas deben ser consideradas como fuente de diseminación a través de vías inaparentes de infección.<sup>2</sup>

En países con alta y media endemicidad, la infección ocurre en etapas tempranas de la vida, siendo la forma de transmisión más frecuente la de madres infectadas a sus hijos, tanto durante la gestación como en el momento del parto (transmisión vertical), o a través del contacto de padres portadores a sus hijos, o entre niños, la cual se ve incrementada entre hermanos (transmisión horizontal). En los países con baja endemicidad, la mayoría de las infecciones aparecen en etapas posteriores de la vida, principalmente en la adolescencia y la edad adulta, prevaleciendo los patrones de transmisión sexual y abuso de drogas intravenosas (vía parenteral).<sup>2</sup>

Entre un 80-90% de lactantes infectados en el primer año de vida padecerán infección crónica, si la infección ocurre entre el primer y cuarto año de vida 30 a

50%<sup>1,4</sup> desarrollarán infección crónica. Si la infección ocurre en la edad adulta y en individuos sanos menos del 5% desarrollará la infección crónica. 15 a 25% de adultos que se infectaron crónicamente desde la infancia sufrirán cáncer al hígado o cirrosis asociados a la Hepatitis B.<sup>1</sup>

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) más de 240 millones de personas tienen a largo plazo infecciones crónicas relacionadas a hepatitis B y más de 780 000 mueren cada año por su causa.<sup>1</sup>

En América del Sur el número de portadores de HBsAg se incrementa de sur a norte. Se ha reportado alta prevalencia en la zona central y oeste de la región Amazónica del Brasil y ciertas zonas adyacentes de Colombia, Venezuela, estimándose que entre 140 000 a 400 000 nuevos casos de hepatitis B pueden estar ocurriendo anualmente, dos tercios de ellos se presentan en sud América, incluyendo 440 a 1000 casos de hepatitis fulminante, anualmente las secuelas de infección por el virus de la HBV ascienden a 2965 casos de hepatitis crónica, entre 12 782 a 44 737 casos de cirrosis, de 3271 a 11 449 casos de hepatocarcinoma.<sup>3</sup>

En el marco de la reunión por el día mundial contra la hepatitis B OPS/OMS informan que en las Américas, la prevalencia de hepatitis B crónica varía de menos del 2% al 4%. Asimismo que entre el 2008 y 2010, 3% de todas las muertes en América Latina y el Caribe estuvieron asociadas a cáncer y fallo hepático, hepatitis aguda y crónica, y cirrosis.

La máxima prevalencia se registra en África Subsahariana y Asia Oriental, en esas regiones el mayor porcentaje de la infección se da en la infancia, cuando la infección ocurre perinatal o antes del año de vida 80 a 90% de los lactantes sufrirá infección crónica y menos del 5% de adultos sanos. Entre el 5 al 10% de la población adulta está infectada de forma crónica. 2 a 5% de la población de oriente medio y subcontinente indio padece infección crónica. En Europa occidental y Norte América la infección crónica afecta a menos del 1% de la población.<sup>1</sup>

En Latino América, la prevalencia de infección por HVB, en general, es baja o intermedia, sin embargo, en algunas áreas de la Amazonía de Perú y Brasil, por su alta endemicidad (8% a más) es considerado como un problema importante de salud pública.

El Perú se caracteriza por su heterogeneidad, se han establecido niveles de endemicidad intermedia y alta en la selva peruana y algunos valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes.<sup>4</sup>

Según datos de la dirección general de Epidemiología del MINSA en el año 2013 se han registrado 2,356 muertes por cirrosis y 1342 por cáncer hepático asociado a hepatitis B.

La intensa migración interna que se viene dando en las últimas décadas en el país de áreas endémicas hacia áreas no endémicas y viceversa, debido a factores económicos y sociales, está cambiando de manera importante el patrón epidemiológico de la infección por HBV y Delta. Un ejemplo de ello es que en una población residente en una localidad periurbana de Lima, luego de 7 años de convivencia con migrantes de áreas hiperendémicas, la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg se incrementó de 2% a 3,5%, indicando un importante cambio que muestra la diseminación de la infección, de manera que para fines de control no es suficiente la inmunización en áreas endémicas, si no proteger a toda la población expuesta por el riesgo que significa la infección debido a su dispersión.<sup>3</sup>

En los niños la hepatitis viral B también es un problema de salud pública mundial es la principal causa de enfermedad hepática crónica en los niños, el VHB constituye uno de los agentes etiológicos más frecuentes de la hepatitis viral en pacientes pediátricos infectados principalmente a través de la transmisión de madre a hijo. La edad en que se adquiere la infección por VHB primaria es muy importante, puede conducir a la inflamación crónica del hígado en el 90% de los casos cuando se adquieren al nacer y en el 50% de los infectados durante su infancia.<sup>5</sup>

En 1980 se desarrolló la primera vacuna contra la hepatitis B a partir del plasma de portadores crónicos del HBsAg y luego en 1984 la vacuna desarrollada con

tecnología de DNA recombinante, han pasado más de 20 años; durante ese tiempo se han producido muchos cambios en la estrategia de prevención, la epidemiología de la infección en diferentes partes del mundo y también en la incidencia y prevalencia de la enfermedad y sus secuelas.<sup>6</sup>

Todas las vacunas de HBV de ingeniería genética actualmente disponibles son producidas con el genotipo A2 serotipo, ADW; uno de los diez genotipos conocidos cuya distribución varía a nivel mundial. Se ha informado casos de infecciones raras por VHB en los donantes de sangre infectados con HVB genotipo no A2 lo que ha suscitado dudas sobre la protección cruzada conferida por vacunas VHB-A2. Las infecciones en los vacunados VHB fueron asintomáticas y transitorias, lo que indica que la vacunación impidió la enfermedad clínica. Los datos preclínicos demuestran reactividad y protección cruzada por las vacunas contra A2 genotipo en los no-A2 genotipo para el VHB.<sup>7</sup>

Los genotipos del HBV tienen una distinta distribución geográfica, en México se ha reportado en el 71% de los niños el H, seguido el G (8%), el Genotipo A se encuentra en el norte de Europa, África y Norte América. el genotipo B y C en Asia, el D en el sur de Europa, India y medio Oriente. El F y H en el sur y centro América. El genotipo en el Perú corresponde al F y ADW45. El interés actual del estudio de los genotipos, aparte del epidemiológico, es su relación con ciertos aspectos evolutivos y terapéuticos de la enfermedad.<sup>5</sup>

La vacunación contra la hepatitis B es el principal pilar para su prevención, la OMS recomienda iniciar la vacunación durante las primeras 24 horas tras el nacimiento y completar con dos o tres dosis la serie primaria, la primera monovalente al nacer y las siguientes monovalentes o combinadas, asimismo recomienda que en países donde la endemidad es baja o intermedia vacunar a todos los menores de 18 años y grupos de riesgo, como, personal de salud, drogadictos intravenosos, pacientes con transfusiones frecuentes de sangre o productos sanguíneos, promiscuos sexuales parejas y contactos familiares de pacientes con infección crónica, reclutas y receptores de trasplante de órganos

sólidos personas que no hayan completado el esquema y prevean viajar a una zona endémica.<sup>1</sup>

En 1992 la OMS aprobó la resolución de recomendación mundial de la vacunación iniciando 31 países. Desde 1982 se han aplicado en todo el mundo más de mil millones de vacunas en países donde la infección crónica en niños y adolescentes era entre el 8-10%, se ha reducido a menos del 1% en los vacunados. Al 2012, 182 países están vacunando a sus lactantes como parte de sus calendarios de vacunación y 79% reciben la vacuna.<sup>1</sup> En el Perú en 1991, se iniciaron estudios piloto para la incorporación de la vacuna contra HBV en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI), como en Abancay en la sierra del Perú, la cual es hiperendémica para HBV y HDV, donde el 7% de las defunciones son relacionadas a infección por HBV. Se vacunaron 4789 niños menores de 5 años con tres dosis de vacuna recombinante de DNA contra HVB, integrando esta vacuna en el PAI. Se objetivó una mejora en las coberturas de vacunación del PAI en menores de un año.<sup>3</sup>

Similar intervención se desarrolló en 1994, en Huanta, considerada una zona hiperendémica de HVB y HDV, donde cerca del 7% del total de fallecidos corresponden a enfermedades hepáticas como hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma. Se incluyeron niños menores de 5 años, igualmente se utilizó la vacuna recombinante contra HBV. El Ministerio de Salud en 1996 decidió incorporar la vacuna contra HBV en el PAI, para niños menores de 1 año residentes en áreas de mediana y alta endemicidad. 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, a adolescentes, jóvenes y adultos, para reducir al máximo posible el número de susceptibles a la infección. Desde el 2008 se viene desarrollando a través de campañas una intervención masiva para menores de 20 años y grupos de riesgo.<sup>3</sup>

El Impacto de la vacunación ha sido estudiada en múltiples países donde ha sido aplicada y ha dado buenos resultados.

A pesar de todos los esfuerzos realizados y estrategias que se están aplicando para su control, la hepatitis B sigue siendo considerada como un problema de salud pública mundial, nuestro país no escapa a esta realidad, los diversos gobiernos desde 1996 están aplicando las estrategias recomendadas por los organismos mundiales (OPS/OMS) para su control, como es la inmunización y desde el 2003 ya es universal para todos los menores de un año, la inmunización es una estrategia de alto costo-beneficio para evaluar la eficacia de la intervención es necesario medirla, en el Perú hay limitación y desactualización de estudios de investigación que aporten datos como, cobertura, eficacia de la inmunización y seroprevalencia nacionales estos últimos son de alto costo pero son útiles para evaluar esta estrategia y poder tomar las medidas necesarias y plantear acciones locales para prevenir y controlar la hepatitis e iniciar el camino hacia la eliminación de esta enfermedad y cumplir con el acuerdo regional del pacífico occidental de reducir la prevalencia de la infección a menos del 1% para el año 2017 en los menores de 5 años.

En la última reunión de julio de 2015 Ginebra/Washington DC en el Día Mundial contra la Hepatitis (28 de julio) la Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) recomienda la necesidad urgente de que los países redoblen las acciones para prevenir la infección por los virus que causan hepatitis virales y que las personas que han sido infectadas se diagnostiquen tempranamente y se les ofrezca tratamiento adecuado. Es muy necesario e importante realizar estudios de investigación que aporten estos datos.

Por lo tanto se realizó un estudio de investigación con el objetivo de analizar el impacto de la vacunación contra hepatitis B sobre los indicadores de morbimortalidad en el Perú en el período comprendido entre el 2000 – 2014.

El presente estudio está enmarcado en las líneas de investigación de la USMP.

Debido a la limitación e insuficientes estudios realizados sobre el impacto de la aplicación de esta estrategia en nuestro medio, sus resultados pretenden contribuir a incrementar y actualizar los conocimientos acerca de la evolución de los indicadores de morbimortalidad, así como la cobertura de vacunación por VHB e indirectamente a través de ello medir su impacto, asimismo aportar información actualizada a las instituciones que plantean las estrategias y programas para que estas sean basadas en datos reales en nuestro país y sean más adecuadas y efectivas para el control de esta enfermedad e iniciar el camino para su erradicación y disminuir el sufrimiento de la población afectada especialmente en las zonas consideradas hiperendémicas de nuestra nación.



# CAPÍTULO I

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 Antecedentes de la Investigación

Aproximadamente el 8% de la población en Papua Nueva Guinea (PNG) tiene infección por el virus de la hepatitis B crónica (VHB). Para disminuir la carga de la infección crónica por VHB, se implementó un programa nacional de vacunación contra la hepatitis B infantil de 3 dosis a partir de 1989, con una dosis de nacimiento (BD) añadido a la programación en el año 1992.

Con el objetivo de evaluar el impacto del Programa de vacunación B, se llevó a cabo una encuesta serológica entre los niños nacidos después de la introducción de la vacuna. Durante 2012-2013, se estimó la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) entre los niños de 4-6 años de edad. Se recogieron datos demográficos, antecedentes de vacunación, de 2133 participantes, 2130 niños tenían los datos de vacunación, 28% recibió un BD; 81% recibió 3 dosis de vacuna, 2109 tuvieron estudio serológico, 60 (2,3%) dieron positivo para el HBsAg.

En PNG se ha evidenciado progreso hacia la meta Regional del Pacífico Occidental para reducir la prevalencia de la infección crónica por el VHB a <1% para el año 2017 entre los niños de 5 años de edad. Los esfuerzos de vacunación deben fortalecerse, incluyendo el incremento de la cobertura de BD y completando la serie de 3 dosis.<sup>8</sup>

En Cali Colombia en el 2010 con el objetivo de establecer la SP (seroprotección) para VHB y los posibles factores asociados en niños con VIH. Se estudió la SP para VHB en 85 niños < 18 años de edad en los que completaron la vacunación. Fueron consideradas variables clínicas, paraclínicas, ambientales y socio demográficas.

Encontraron que la SP fue del 35,3% (IC 95% 25,2-46,4) (n = 30) en niños con edad promedio 101±44meses, con predominio del género femenino, raza mestiza,

estadio C para VIH según (CDC). El 70% presentó seroprotección entre 3,1 a 6 años luego de la tercera dosis. El promedio de tiempo de tratamiento fue de 5 años, los niños con más de 3 años de tratamiento tuvieron el 62% SP versus el 27% que no recibieron tratamiento. La SP se incrementó a través de los años en un 53%. En el modelo multivariado, el factor asociado fue la relación temporal entre inicio de tratamiento (0-3 años) y la colocación de la última dosis de vacunación (OR = 4,3 IC 95% 0,96-19,23; p = 0,05) y >3 años de inicio de tratamiento (OR = 9,69 IC 95% 2,37-39,5; p = 0,00), la prevalencia de SP fue del 35,3%, con posible factor de riesgo asociado con la relación temporal entre el inicio del tratamiento y el tiempo de colocación de la última dosis de vacunación.<sup>9</sup>

El objetivo del presente estudio fue evaluar la incidencia y mortalidad del cáncer hepatocelular relacionado a la implementación de la vacunación lanzado en Taiwán en 1980, aplicaron un modelo edad-período-cohorte para evaluar la importancia relativa de la edad, el tiempo de la tendencia (período), y vacunación (cohorte) y su efecto, sobre la tasa de incidencia y mortalidad del HCC en niños y niñas en Taiwán desde 1980 hasta 2009.

Encontraron que la incidencia de CHC empezó a disminuir en 1980, estabilizándose a mediados de 1990. Se demostró que entre los varones, la incidencia de CHC comenzó a disminuir en los nacidos en 2000 y 2004. Entre las niñas, la tasa de incidencia comenzó a disminuir antes de que se inicie el programa de vacunación masiva.<sup>10</sup>

En el año 2012 fue publicado un estudio realizado en Cuba con el objetivo de desarrollar y evaluar el desempeño analítico de un sistema de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B. Se utilizó un equipo Lightcycler 1.5, cebadores que amplifican un fragmento del gen C y sonda de hidrólisis. Se concluyó que el ensayo cumple con los requisitos para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B, demuestra ser específico, sensible y reproducible. La aplicación de este método permitirá un mejor diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hepatitis B crónica.<sup>11</sup>

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de infección por hepatitis B (HB) e inmunidad vacunal en la Comunidad de Madrid y analizar su evolución en el tiempo. Entre el 2008-2009 se realizó un estudio observacional analítico transversal en población de 16-80 años. Ésta es la cuarta encuesta de ser prevalencia de las realizadas desde 1989. La prevalencia de infección por HB e inmunidad vacunal fue estimada usando modelos logísticos multivariantes y se compararon con las encuestas de 1989, 1993 y 1999. En población de 16-80 años, la prevalencia de infección por HB fue 11,0% (IC-95%:9,8-12,3) y de infección crónica 0,7% (IC-95%:0,5-1,1). La prevalencia de inmunidad vacunal en población de 16-20 años fue 73,0% (IC-95%:70,0-76,0).

Cuando se compara con las anteriores encuestas se evidencia disminución de la prevalencia de infección. De acuerdo a la prevalencia de infección crónica (<1%). Madrid es una región de baja endemicidad de HB. Las estrategias de prevención de la HB deben dirigirse especialmente a la población inmigrante.<sup>12</sup>

En el 2014 se publicó un estudio realizado en la China con el objetivo de determinar la prevalencia de la edad de la infección por virus de la hepatitis B (VHB) en mujeres embarazadas jóvenes en la Región Administrativa Especial de Hong Kong (RAE), China, y determinar si el aumento de la prevalencia se produce durante la adolescencia.

La prevalencia del VHB se cuantificó utilizando datos de detección prenatal de rutina para B (HBsAg) en 10 808 mujeres de 25 años o menos que nacieron en el hospital de Hong Kong RAE entre 1998 y 2011. El efecto sobre la prevalencia en la gestante antes y después de la disponibilidad de la vacuna del VHB en 1984 se evaluó, mediante la correlación de Spearman y el análisis de regresión logística múltiple.

Encontraron que en general, 7,5% de las mujeres eran HBsAg positivo. La prevalencia varió de 2,3% a 8,4% en las mayores de  $\leq 16$  y 23 años, respectivamente. Mujeres nacidas en o después de 1984, y las menores de 18 años de edad tenían menos probabilidades de ser HBsAg-positivo (odds ratio,

OR: 0,679; intervalo de confianza del 95%, IC: 0,578 hasta 0,797) y (OR: 0,311; IC del 95% : 0,160-0,604), respectivamente.<sup>13</sup>.

En el año 2014 investigadores brasileiros publicaron un estudio que fue realizado con el objetivo de identificar genotipos HBV en muestras de suero de pacientes del estado de São Paulo, recibida por el laboratorio de la hepatitis viral, en el Centro de Virología del Instituto Adolfo Lutz, de varios municipios un total de 94 muestras de suero se analizaron de forma aleatoria. La genotipificación se realizó mediante PCR anidada para la amplificación de las regiones S y Pol de genoma viral. Determinaron el genotipo de 91 (97%) muestras, de la siguiente manera: el genotipo A (55,3%), D (32%), F (5,3%), C (3,2%) y G (1%). Hay pocos datos sobre la epidemiología de genotipo G. Con frecuencia, la infección por el genotipo G se produce en los pacientes varones con VIH.

En este estudio, la muestra identificada como G también fue positivo para VIH, pero en un paciente de sexo femenino, que es un hallazgo poco común en la literatura científica.<sup>14</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la cobertura de vacunación contra la hepatitis B entre los estudiantes de medicina en una universidad de Río de Janeiro y el cumplimiento de la recomendación de realizar pruebas serológicas después de la vacunación. Se encontró que del total de 858 estudiantes, 675 (78,7%) participaron en el estudio. Entre los participantes, el 48,9% (IC 95%: 45,1% a 52,7%) fueron vacunados contra la hepatitis B (recibió 3 dosis de la vacuna), el 31,6% no estaban vacunados (recibido 0, 1 o 2 dosis), y el 19,6% no sabía el estado de su vacunación.

La cobertura se incrementó de 26,0% entre los estudiantes de primer año a 70,6% entre los estudiantes de sexto año, mientras que la prevalencia de vacunación desconocida disminuyó del 39,7% entre los estudiantes de primer año hasta el 2,4% entre los estudiantes de sexto año. La frecuencia de los estudiantes no vacunados varió de 23,7% entre los estudiantes de quinto año a 34,4% entre los estudiantes de primer año. Sólo el 34,8% de los alumnos vacunados realizó el anti HBsAg prueba después de la vacunación. Se concluye que los estudiantes de

medicina, tienen baja adherencia a la vacunación contra la hepatitis B y la prueba serológica después de la vacunación.<sup>15</sup>

El 2-4% de la población de Nepal, tiene hepatitis B crónica (VHB) para combatir este problema en los niños entre el 2000-2002 fue implementado un programa de vacunación nacional de tres dosis de vacuna. El programa no incluye la dosis al nacer para prevenir la transmisión perinatal del VHB. En 2012, para evaluar el impacto del programa, se realizó una encuesta serológica entre los niños nacidos antes y después de la introducción de la vacuna. Se investigó la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis (HBsAg) entre los niños nacidos desde 2006 hasta 2007 (cohorte posterior a la vacuna) y entre los niños nacidos desde 2000 hasta 2002 (cohorte pre-vacuna). Se recogieron además datos demográficos, como la historia escrita y oral de la vacunación. Las madres de los niños positivos fueron incluidas. De 2187 niños nacidos en la cohorte de Post-vacunación, 0,13% (6) (IC del 95%: 0,04 a 0,39%) fueron positivos para HBsAg ( $p = 0,39$ ). Dos tenían madres que fueron positivas para el HBsAg.

Se concluyó que en esta primera encuesta serológica hepatitis B realizada a nivel nacional en Nepal en general muestra una baja carga de la infección crónica por el VHB en los niños nacidos tanto en el pre y post-vacunación.<sup>16</sup>

Poco se sabe acerca de la duración de la protección después de la serie primaria infantil de la vacuna de la hepatitis B (HB) en entornos de baja HB endemidad. Este estudio publicado en el 2014 identificó la proporción de adolescentes inmunizados luego de recibir una serie primaria de la vacuna B (HB) en la infancia. Nacidos en USA de 16 a 19 años de edad que recibieron una serie de 3 dosis de vacuna recombinante HB, la vacunación se inició dentro de los 7 días de nacimiento (grupo 1) o en 4 semanas de edad (grupo 2) y completado a los 12 meses de edad. Los participantes tuvieron pruebas serológicas antes y 2 semanas después de la aleatorización de recibir una dosis de reto de 10 mg o 20 mg de Engerix-B.

Se obtuvieron los resultados de los niveles de anti-HBs antes y después de la aplicación de la vacuna dosis de reto. Se compararon los resultados por el grupo,

cantidad de dosis reto y demográfica. Se encontró al inicio del estudio, el 24% tenía niveles de anti-HBs protectores de 10 UI / ml; 92% de los participantes alcanzó niveles protectores después de la dosis reto. Aunque grupo 1 tenían una menor proporción de seroprotección al inicio del estudio, no se asociaron con la proporción de incremento de la seroprotección después del desafío, el grupo 2, aunque recibió la dosis de prueba mayor, y tuvo al inicio la proporción más alta de títulos de seroprotección, al inicio, el título y la raza blanca no se asociaron con incremento significativamente de la media geométrica del título después de la dosis de reto. Más del 90% de los participantes del estudio inmunizados contra HB en la infancia mostró incremento de la seroprotección a una dosis de reto de la vacuna. La duración de la protección de la serie de vacunas primaria se extendió a través de los años a la adolescencia en un entorno de baja endemidad HB.<sup>17</sup>

En Wuwei publicaron un estudio transversal seroepidemiológico en el año 2014 que evaluó para el 2010 la prevalencia de las infecciones crónicas por VHB, las tasas de exposición en el pasado, y los perfiles de la respuesta inmune en una muestra representativa de 28 579 participantes de al menos 1 año de edad residentes en la ciudad de Wuwei, una zona endémica ubicada al noroeste de China. Los investigadores concluyeron que la infección por hepatitis B sigue siendo un problema grave de salud pública en el noroeste de China dada su importante prevalencia (7,2 %) y que el tener contacto en el hogar con los portadores del VHB y el reporte de tratamientos de belleza en lugares públicos representó factores de riesgo de infección por el VHB.<sup>18</sup>

En el año 2014 se publicó un estudio para determinar la prevalencia de infección y de sobreprotección para virus hepatitis B (HVB) en niños indígenas residentes en tres cuencas de la Amazonía peruana, para ello se realizó un estudio transversal analítico en tres cuencas hidrográficas (ríos Pastaza, Morona y Bajo Urubamba), donde habitan seis pueblos indígenas: shapra, candoshi, machiguengas, yine, ashaninka y nanti. Se incluyeron niños menores de 5 años. Se aplicó una encuesta y revisión del carné de vacunación, además con la técnica de ELISA se detectó el HBsAg, y anti-HBc total y anti-HBs, definiendo “niños seroprotectidos” si fueron reactivos al anti-HBs y no reactivos al anti-HBc.

Se incluyó un total de 742 niños menores de 5 años, donde 380 (51,2%) eran varones y 169 (22,9%) de un año a menos. El registro de la vacunación contra HVB fue verificada por el carné, solo 434 (58,5%) habían recibido tres dosis; 208 (38,8%) recibieron la primera dosis en las primeras 24 h. No se detectaron casos con HBsAg. El 88,8% de los niños había seroconvertido, con variaciones según la población indígena entre 67 a 100% de seroconversión. No se detectaron casos de infección crónica para HVB en la población evaluada. La cobertura de la vacunación mediante revisión del carné es baja en contraste el promedio de seroconversión que es alto.<sup>19</sup>

En Paraná se realizó un estudio de investigación para identificar el impacto de la vacuna contra hepatitis B en la reducción de esta enfermedad entre el 2001 al 2011. Es una investigación descriptiva documental, cuantitativa. Se utilizaron datos secundarios de hepatitis B, de 2001 a 2011 y coberturas de la vacunas hepatitis B, de 1995 a 2011 en Paraná, obtenidos del DATASUS, SINAN y el Programa de Inmunización. Se recogieron datos de mayo-julio de 2012. Se incluyeron los datos de hepatitis B confirmados por laboratorio. De los 14 434 casos seleccionados, 81,8% residían en zona urbana, 86,5%, pertenecían al grupo de 20 a 59 años y 45,3% fueron infectados sexualmente. Se observó reducción de la incidencia de hepatitis B en el grupo de 0-9 años grupo con alta cobertura de vacunación por encima del 95%. Se concluye que la vacunación ha impactado en la reducción de la enfermedad.<sup>20</sup>

En el año 2014 se publicó un estudio seroepidemiológico en el cual evaluaron la persistencia de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) en 210 niños de 1 a 15 años que recibieron la vacuna contra la hepatitis B en la provincia central de Irán, Semnan. Los investigadores concluyeron que la mayoría de los niños permanecen protegidos, incluso más de 10 años después de haber sido vacunados.<sup>21</sup>

En el año 2014 se realizó un estudio seroepidemiológico en el cual evaluaron la seroprotección (anti-HBs > 11 mUI / ml) y la presencia de marcadores de infección

(anti-HBc, HBsAg) en 2443 sueros residuales recolectadas 7-8 años después de la implementación del programa y provenientes de menores de 20 años de edad.

Los investigadores concluyeron que la vacunación VHB universal ha logrado altos niveles de inmunidad inducida por la vacuna. Sin embargo, existen variaciones regionales que pueden dar lugar a los bolsones de adultos jóvenes susceptibles en el futuro.<sup>22</sup>

En el 2014 se publicó un estudio en el cual evaluaron los cambios de las tasas de seroconversión de los niveles de anticuerpos IgG contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) debido a diferentes dosis de la vacuna contra la hepatitis B (VHB) en una muestra de 2106 niños. La seroconversión fue definida como niveles de anticuerpos  $\geq 10$  mUI/ml. Los investigadores concluyeron que la vacunación de refuerzo con 3 dosis de VHB con 5 o 10 mg es eficaz.<sup>23</sup>

En Gambia a partir de 1990 a todos los niños se les ofreció la vacuna contra Hepatitis B a través del programa nacional de inmunización. Durante 2007-2008, 2670 jóvenes adultos nacidos durante el (1986-1990) fueron reclutados al azar de 80 aldeas seleccionadas y cuatro municipios. Sólo el 28% (753/2670) tenían su registro de vacunación, (255 totalmente vacunados, 23 parcialmente vacunados (1-2) dosis, 475 no vacunados). A todos se les midió infección actual por el VHB (antígeno de superficie del VHB (HBsAg), la evidencia de infección pasada se midió con (coreprotein VHB). Todos fueron sometidos a pruebas de función hepática. Se encontró al comparar vacunados contra no vacunados, la infección por el VHB en curso fue de 0,8% (2/255) vs 12,4% (59/475),  $p < 0,0001$ , lo que sugiere 94% (95% CI 77-99%) de eficacia de la vacuna.

Entre los individuos no vacunados, la prevalencia fue mayor en el sexo masculino ( $p = 0,015$ ) y en las áreas rurales ( $p = 0,009$ ), pero el ajuste de este no afectó el estimado de la eficacia de la vacuna. El anti-HBc fue del 27,4% (70/255) en vacunados vs 56,0% (267/475) en los no vacunados,  $p < 0,00001$ .

Conclusiones: La vacunación contra el VHB infantil alcanza una protección sustancial contra el portador crónico en la adultez temprana.<sup>24</sup>

En Vietnam publicaron el año 2014 un estudio seroepidemiológico poblacional en el cual evaluaron el impacto del programa de vacunación de Vietnam mediante la estimación de la prevalencia de la hepatitis antígeno de superficie B (HBsAg) entre los niños nacidos durante 2000-2008 en una muestra con representatividad nacional de los niños basados en un diseño estratificado por conglomerados en tres etapas. El estudio concluyó que la prevalencia de la infección crónica por el VHB se redujo notablemente en Vietnam debido a la vacunación masiva.<sup>25</sup>

En Egipto, el 2014 se publicó un estudio transversal en el cual estimaron la tasa de protección serológica y evaluaron la respuesta inmune a una dosis de refuerzo en niños y adolescentes con la vacunación completa VHB durante la infancia, en una muestra de 475 niños y 423 niñas con edades de 9 meses a 16 años pertenecientes a la gobernación de Dakahleya, Egipto. Los investigadores concluyeron que a pesar de la disminución significativa del nivel de anticuerpos a través del tiempo, alrededor de la mitad de los niños estudiados tienen un nivel seroprotector de anticuerpos después de la vacunación obligatoria primaria. Por otra parte, la respuesta amnésica desarrollada entre los niños con nivel no seroprotector sugiere que la memoria inmunológica puede durar más que la presencia de niveles protectores de anticuerpos.<sup>26</sup>

En el año 2013 publicaron un estudio que evaluó la protección a largo plazo del programa de vacunación del VHB para determinar la mejor edad para administrar dosis de refuerzo en una muestra de 277 niños seleccionados al azar de 1 a 12 años de edad residentes de la provincia de Trípoli en Libia. La respuesta a la vacuna contra el VHB en 1-3 años de edad era de 93,2%, pero disminuyó con la edad y en 7-9 años después de la vacunación inicial solamente el 53,1% de los niños tenían títulos protectores ( $\geq 10$  mUI / mL). Los investigadores concluyeron que es necesario continuar con el programa de vacunación contra el VHB y que una dosis de refuerzo a los niños de 6 años de edad puede permitir garantizar la máxima protección durante el período escolar.<sup>27</sup>

Se publicó un estudio tipo cohorte prospectiva en el año 2013 en el cual evaluaron la implicación del anticuerpo para el núcleo del virus de la hepatitis B (anti-HBc) y el efecto de la vacuna de refuerzo contra la hepatitis B en una muestra de 408

estudiantes de pregrado de la universidad de Putra Malaysia que recibieron la vacuna contra el VHB durante su infancia y en quienes se aisló el anti-HBc. Los investigadores concluyeron que los sujetos desarrollaron niveles protectores de anti-HBc después de una única dosis de la vacuna contra la hepatitis B.<sup>28</sup>

Fue publicado en el año 2013 un estudio seroepidemiológico de diseño transversal que evaluó la protección a largo plazo del programa de vacunación del VHB en Trípoli para determinar la edad óptima para administrar la dosis de refuerzo. Los investigadores concluyeron que es recomendable continuar con el programa de vacunación contra el VHB y que la aplicación de una dosis de refuerzo a los 6 años de edad permite garantizar la máxima protección durante el período escolar.<sup>29</sup>

Se realizó un estudio en China para evaluar la variación de la prevalencia de los niveles séricos de AC contra el antígeno de superficie de la hepatitis B se estudiaron 277 niños seleccionados al azar de entre 1-12 años. La respuesta a la vacuna contra el VHB en 1-3 años de edad era de 93,2%, pero disminuyó con la edad y en 7-9 años después de la vacunación inicial solamente el 53,1% de los niños tenían títulos protectores ( $> = 10$  mUI / mL).

No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en la persistencia o la respuesta a la vacuna de anticuerpos.<sup>30</sup>

En el 2013 se publicó un estudio en el que evaluaron la prevalencia de niños que perdieron la dosis de nacimiento de la vacuna contra la hepatitis B y los factores sociodemográficos asociados a este evento en una muestra de 17 053 niños estadounidenses de entre 19 a 35 meses obtenidos de la Encuesta Nacional de Vacunación 2009. Los investigadores concluyeron que el 39,2% de los niños perdió la dosis de nacimiento de vacunación contra la hepatitis B y que los niños que residen en estados sin una política de suministro de vacuna universal contra la hepatitis B, y que no están cubiertos por el seguro de salud, tienen dos factores de riesgo modificables importantes para no recibir la vacuna contra la hepatitis B al nacer.<sup>31</sup>

Fue publicado en el 2013 un estudio en el que evaluaron la prevalencia de la hepatitis B entre un grupo diverso de 1311 de residentes de Ohio en el Condado de Franklin, Estados Unidos, con miras a mejorar el acceso a la atención de adultos asiáticos de alto riesgo a través de promoción y cambios de política. Los investigadores concluyeron que la educación extensiva puede utilizar enlaces comunitarios para mejorar la detección, la educación y la vacunación o el tratamiento de esta enfermedad. Una clínica gratuita para el estudio de la hepatitis se estableció en 2009 para proporcionar tratamiento culturalmente y lingüísticamente apropiados para asiáticos estadounidenses de bajos ingresos.<sup>32</sup>

En el año 2013 se evaluó el desempeño del auto-reporte de vacunación con la vacuna de la hepatitis B en comparación con el estado serológico de los marcadores de la hepatitis B en la población general de Estados Unidos. Los investigadores concluyeron que el rendimiento del auto-reporte de vacunación es menor que el basado en el uso de marcadores serológicos, para estimaciones nacionales sobre la verdadera cobertura de vacunación.<sup>33</sup>

Las variantes genéticas de VHB pueden ser decisivas para causar hepatitis fulminante, cirrosis y carcinoma hepatocelular, y es una de las causas más comunes de insuficiencia hepática aguda y crónica.

Este estudio presenta una metodología de casa basado en el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa curva de fusión (PCR) de tiempo real (qPCR) para la detección de genotipos A, D y F de VHB en pacientes de un hospital de Río Grande do Sul, Brasil.

Fueron evaluados 104 pacientes, presumiblemente con infección crónica por VHB. El ADN viral se extrajo a partir de plasma y los genotipos virales y diferentes mutaciones se determinaron utilizando protocolos basados en PCR.

Se ha normalizado una metodología basada en PCR para el análisis de genotipos A, D y F de HBV. La técnica se basa en una PCR anidada con el paso final que consiste en una PCR en tiempo real multiplex, utilizando la curva de fusión como

una herramienta para la diferenciación de fragmentos. Se encontró una mayor frecuencia de genotipo D (44,4%), seguido por el genotipo A (22,2%) y el genotipo F (3,7%). Se concluyó que el ensayo estandarizado, una PCR anidada-q, PCR multiplex usando cebadores específicos, proporciona un método rápido y preciso para la diferenciación de genotipos del VHB que son más frecuentes en el sur de Brasil - A, D y F.<sup>34</sup>

En el año 2013 se publicó un estudio seroepidemiológico de diseño transversal para evaluar el impacto al 2011 del programa de vacunación en una muestra compleja (por conglomerados y bietápica) en los niños nacidos entre 2006 a 2007 en tres provincias de Camboya: Phnom Penh (urbano), Kratie (rural) y Ratanakiri (remoto). Los investigadores concluyeron que se ha avanzado en Camboya en la disminución de la carga de la infección por VHB crónica entre los niños.<sup>35</sup>

En el 2013 fue publicado un estudio en el que evaluaron la seroprevalencia de marcadores contra el VHB en dos cohortes de nacimiento diferentes (pre-vacunal y post-vacunal) constituidas por 424 niños de Cochabamba, Bolivia. Los investigadores concluyeron que existe una persistente baja de la seroprevalencia de la infección por hepatitis B a pesar de una década de la inmunización universal, y una baja inmunidad humoral a largo plazo contra la infección por el VHB en niños vacunados en Cochabamba.<sup>36</sup>

En el año 2013 se publicó un estudio en el que evaluaron el costo-efectividad de la vacunación con HEPLISAV vs. Engerix-B (®) para prevenir la infección de la hepatitis B en población de Estados Unidos. Los investigadores concluyeron que HEPLISAV es una opción rentable para proporcionar altas tasas de seroprotección y seroprotección temprana en poblaciones de trabajadores de la salud a los pacientes con enfermedad renal crónica o al final.<sup>37</sup>

Estudio publicado en el año 2013 muestra una investigación serológica de diseño transversal en el que evaluaron la persistencia de la inmunidad a la hepatitis B en niños de primaria de 3 años y 4 meses a 10 años de edad de residentes de Reino Unido (Berkshire East, Birmingham, Buckinghamshire, Milton Keynes y Oxfordshire) que fueron vacunados tras la exposición perinatal. Los

investigadores concluyeron que la persistencia de anticuerpos entre los niños británicos nacidos de mujeres infectadas con hepatitis B, inmunizados con una programación infantil de 3 dosis con un refuerzo provee inmunidad sostenida a través de la primera infancia.<sup>38</sup>

Se publicó en el 2013 un estudio en el que evaluaron si tras 20 años desde su implementación, la vacunación universal contra la hepatitis B tuvo efectos positivos, también desde un punto de vista económico. Un análisis a posteriori evaluó el impacto del programa de vacunación. Los investigadores concluyeron que la aplicación de la vacuna de la hepatitis B universal fue costo-efectivo positivo durante los primeros 20 años de implementación.<sup>39</sup>

En este estudio publicado en el año 2013 muestra una revisión sistemática para evaluar los factores que afectan la duración de la protección después de la vacunación contra la hepatitis. Los investigadores concluyeron que los predictores de una pérdida inmunidad después de la vacunación contra la hepatitis B son el estado de portador de la madre, la dosis vacunal inferior a lo recomendado y la brecha entre las fechas de las dosis vacunales.<sup>40</sup>

Investigadores publicaron en el año 2013 un estudio en el cual evaluaron el costo-efectividad de las estrategias de control que combinan la vacunación universal para la hepatitis B con el tratamiento con inmunoglobulina para los recién nacidos de madres portadoras. Los investigadores concluyeron que es probable que el tratamiento con inmunoglobulina para los recién nacidos de madres portadoras del HBsAg sea una adición rentable para la vacunación universal, sobre todo en lugares con una adecuada infraestructura de atención de la salud. Sin embargo, en entornos de recursos limitados la inclusión de la vacunación universal sola es una intervención óptima.<sup>41</sup>

En Malasia publicaron en el año 2013 un estudio en el cual evaluaron la respuesta inmune en una muestra de 572 niños nacidos consecutivamente entre marzo de 2002 y abril de 2010 que recibieron las tres dosis de la vacuna para hepatitis B en una clínica comunitaria en Malasia. Los investigadores concluyeron que el

cumplimiento de las tres dosis vacunales contra la hepatitis B, dados como parte de la estrategia de vacunación universal proporciona niveles adecuados de protección en la gran mayoría de los niños.<sup>42</sup>

En la India publicaron en el año 2013 un estudio en el cual evaluaron el programa de inmunización universal de 10 estados en el año 2007 a 2008 para conocer las razones de la baja cobertura de la vacuna de la hepatitis B, así como para identificar los retos operativos y programáticos en las nuevas introducciones de vacunas y derivar lecciones para la masificación nacional de la vacunación en todo la India. Los investigadores concluyeron que para la introducción y expansión de cualquier nueva vacuna en el programa nacional de inmunización se requiere instrucciones claras y oportunas a nivel central, así como la supervisión y mejora de la gestión.<sup>43</sup>

Investigadores publicaron en el año 2013 un estudio en el que evaluaron las tasas de seroconversión y sus factores asociados en una serie de lactantes de 7 a 12 meses de edad después de aplicada la última dosis de la vacuna (de los 6 meses de edad). Los investigadores concluyeron que la proporción de lactantes que seroconvirtieron fue similar a la encontrada en otros estudios brasileños. No hubo diferencias en la proporción de seroconversión según la edad de la primera inmunización.<sup>44</sup>

En el año 2013 se publicó un estudio en el cual evaluaron la duración de la protección contra la hepatitis B en 141 niños de 5 a 17 años después de la inmunización primaria. Los investigadores concluyeron que la memoria inmunitaria y la protección persisten de 5-15 años después del curso inicial de la inmunización recién nacido con vacunas recombinantes contra la hepatitis B.<sup>45</sup>

En Gambia publicaron en el año 2013 un estudio tipo ensayo clínico controlado aleatorizado en el cual evaluaron el impacto de la vacuna contra la hepatitis B para prevenir el cáncer primario de hígado. Los investigadores concluyeron que por el momento los datos no son suficientes para detectar un efecto de la

vacunación contra la hepatitis B en la incidencia de cáncer de hígado en Gambia.<sup>46</sup>

En Turquía en el año 2013 se publicó un estudio en el cual evaluaron el impacto de las estrategias de prevención y control de las tasas de notificación de la hepatitis B en el período de 1990 a 2012, utilizando datos del sistema nacional de vigilancia. Los investigadores concluyeron que existe una tendencia al alza de las tasas de infección por hepatitis B hasta el año 2005, a partir del cual se dio una disminución constante. Se produjo el descenso más espectacular entre los niños menores de 15 años, poniendo de relieve los beneficios de la vacunación y las estrategias para la promoción de la vacunación.<sup>47</sup>

En el 2013 fue publicado un estudio en el que los investigadores quisieron investigar el papel de las variaciones de células B, epítipo de células T de HBsAg y la polimerasa en HBV en niños vacunados. 163 sueros de niños vacunados se inscribieron al azar. Se detectaron por ELISA marcadores séricos del VHB, incluyendo antígeno de superficie (HBsAg), los anticuerpos a HBsAg (anti-HBs) y el antígeno core (anti-HBc).

Las secuencias de nucleótidos que codifican el S y las regiones pre-S de HBsAg fueron analizadas en todos los sueros HBsAg positivos. 5 niños eran HBsAg positivo. El análisis de secuencias de S, pre-S, y la polimerasa solapada (P) mostró que los genes aislados de VHB en vacunados con HBsAg-positivos eran variantes; sin G145R pero G145A, otras sustituciones se encontraron en la "a" determinante. 15, 6, y 8 sustituciones de aminoácidos dentro de células B y de células T epítipos de S, región pre-S, y P se detectan, respectivamente. Varios mutantes epítipo inmunitario, tales como S45T / A, N131T, I194V, y S207N en S, se detectaron en todas las cepas. Los resultados sugirieron que estos mutantes immunoepitope de origen natural, que cambiaron su inmunogenicidad conducen a escapar de respuesta inmune de la vacuna y pueden causar infección por el VHB.<sup>48</sup>

Fue publicado en el año 2012 un estudio serológico con diseño transversal en el cual estimaron la prevalencia nacional de anticuerpos contra sarampión, rubéola y hepatitis B en una muestra probabilística, estratificada y multietápica de niños de 1 a 4 años del Perú. Los investigadores concluyeron que la prevalencia nacional de anticuerpos contra hepatitis B (anti-HBsAg) fue de 95 a 97%.<sup>49</sup>

En Ankara se publicó el año 2012 un estudio el cual evaluó la persistencia de seroprotección después de la vacunación HBV con el fin de determinar la necesidad de una dosis única de refuerzo en niños de 2 a 12 años de edad que asistieron a las consultas de pediatría del Hospital Diskapi en Ankara, Turquía entre enero de 2010 y junio de 2011. Los investigadores concluyeron que la vacunación contra el VHB puede conferir inmunidad a largo plazo. El uso de dosis de refuerzo de la vacuna de rutina en estas edades no parece necesario para mantener la protección a largo plazo en los niños inmunocompetentes vacunados con éxito.<sup>50</sup>

En China se publicó en el año 2012 un estudio de diseño transversal en el cual evaluaron la eficacia a largo plazo y la duración de la vacuna contra la hepatitis B recombinante en 7066 niños provenientes de cinco áreas endémicas de China. Los investigadores concluyeron que la vacuna de la hepatitis B recombinante es eficaz y estable después de ser utilizado durante 12 años en las zonas endémicas de hepatitis B. Parece no ser necesaria la inmunización de refuerzo.<sup>51</sup>

En el año 2012 se publicó un estudio realizado en México. Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado en el que evaluaron la vacuna hexavalente (DTaP-IPV-Hep B-PRP-T: Hexaxim™) en comparación a una vacuna hexavalente de control autorizado (Infanrix hexa™) para la vacunación primaria y de refuerzo de los 1189 niños sanos en México. Los investigadores concluyeron que la vacuna DTaP-IPV-Hep B-PRP-T es idónea para su inclusión en los calendarios de vacunación infantil de rutina.<sup>52</sup>

En el año 2012 se publicó un estudio seroepidemiológico en el cual evaluaron el impacto del programa de vacunación universal contra la hepatitis B infantil sobre la infección por virus de la hepatitis B en una muestra aleatoria estratificada

multietápica de 1697 niños menores de 15 años de la provincia de Guangdong, China. Los investigadores concluyeron que la provincia de Guangdong ha integrado exitosamente la vacuna contra la hepatitis B en los programas de inmunización de rutina y esto ha tenido un impacto muy significativo en la disminución de la tasa de portadores de HBsAg en la población de niños.<sup>53</sup>

Estudio publicado en el 2012 muestra la evaluación de las tasas de inmunogenicidad y de seroprotección a largo plazo en niños sanos tras 23 años de la vacunación con 10 mg o 20 mg de dosis de vacuna derivada de plasma de la hepatitis B. Los investigadores concluyeron que la seroprotección proporcionada por 10 mg o 20 mg de dosis de vacuna contra la hepatitis B persiste durante 23 años en más de la mitad de los individuos vacunados de áreas altamente endémicas, independientemente de la dosis de vacuna.<sup>54</sup>

En el presente estudio se determinarán si existen inequidades en las coberturas de vacunación infantil entre los municipios de Colombia, para el conjunto del esquema de inmunizaciones y según el tipo de biológico.

Se realizó un estudio ecológico con información secundaria para los años 2000 y 2003. Se calcularon tres indicadores, las brechas de cobertura: definidas como las diferencias entre las coberturas municipales y el valor nacional, el coeficiente de Gini y la curva de Lorenz.

Se encontró en el ámbito nacional disminución en las coberturas de vacunación, de un 78,8% a un 66,8% entre los dos años de estudio. En el ámbito municipal, aumentó el número de entidades con brechas de cobertura con respecto al valor nacional entre los dos años. Los índices y curvas de concentración de las coberturas de vacunación muestran la persistencia de desigualdades entre los municipios durante el periodo de estudio, aunque se logran mejorías al pasar de un coeficiente de Gini de 0,18 a 0,13 entre el 2000 y el 2003. Para la vacuna contra la influenza se alcanzó el mayor grado de disminución en las desigualdades entre los dos años, luego la vacuna contra la hepatitis B, Se concluyó que se requiere focalizar las acciones en territorios identificados con persistentes bajas coberturas y altas brechas en relación con el nivel nacional.<sup>55</sup>

En este estudio realizado en Perú se describe la epidemiología, tratamiento, evolución y análisis de costos del Hepatocarcinoma infantil y su implicancia en la salud infantil.

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, tipo serie de casos: Experiencia de 15 años en el tratamiento del Hepatocarcinoma infantil en pacientes de los hospitales Rebagliati y Almenara, del 1 de enero de 1999 al 15 de Mayo del 2013. Se recolectaron datos demográficos, de laboratorio, imágenes, patología, tratamiento, evolución y sobrevida. Se analizó también los costos.

Encontraron que de 58 casos con tumor hepático maligno infantil, 20 casos (34,5%) fueron reportados como hepatocarcinoma. Siendo predominante en el sexo masculino (3/1) y de origen costeño. Todos tuvieron hepatomegalia, vómitos y anemia. Sólo 7 pacientes habían recibido la vacuna de Hepatitis B. El gasto total para EsSalud fue de \$132 265.

En un tercio de la población estudiada se pudo haber evitado el cáncer al hígado si el paciente hubiese sido inmunizado con la vacuna anti Hepatitis B al nacer y completado a los seis meses.<sup>56</sup>

En el 2011 fue publicado un estudio que se realizó con el objetivo de determinar la prevalencia de marcadores serológicos en universitarios de la ciudad de Abancay región de Apurímac-Perú, considerada de mediana a alta endemicidad, se encontró una prevalencia de 2.5 %( 6) seropositivos para HBsAg, 28,3%( 68) seropositivos para anticuerpos anticore ac HBcAG. Se concluyó que la hepatitis B sigue siendo un problema de salud pública en la ciudad de Abancay con una prevalencia importante entre los estudiantes universitarios.<sup>57</sup>

Estudio publicado en el 2012 fue realizado con el objetivo de determinar la prevalencia de VHB- ADN (ácido desoxirribonucleico) de los grupos indígenas que habitan las zonas cercanas a los ríos Curuça y Itaquaí en el Valle de Javari, Estado de Amazonas, región norte de Brasil. Se analizaron un total de 180 muestras a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y PCR semi-anidada del gen S del VHB, se encontró que la prevalencia del ADN-VHB S fue 51,1% (92/180), 18 de 49 (36,7%) muestras correspondían a la tribu Marubo, 68 de 125

(54,4%) de la Kanamary, y el 6 de 6 (100%) de otros grupos étnicos. No hubo diferencia estadísticamente significativa con relación al género 5% ( $p = 0,889$ ).

Los indígenas con PCR positiva para ADN-VHB tenían una media de edad más baja ( $p < 0,001$ ) de 23 años. No hubo diferencia estadística que se encuentre en relación con las fuentes de contaminación o aspectos clínicos con los resultados de la PCR, excepto para la fiebre ( $p < 0,001$ ). La alta prevalencia de ADN-VHB del 75% (15/20) en mujeres embarazadas ( $p = 0,009$ ) demuestra una asociación con la transmisión vertical.

Los resultados confirman una alta prevalencia de ADN-VHB en el Valle de Javari, por lo que es importante aplicar estrategias para el control y la prevención más eficaz en la lucha contra la propagación del VHB.<sup>58</sup>

En el 2012 se publicó un estudio en el que se determinó las tendencias y los resultados del Programa Perinatal de Prevención de Hepatitis B (PHBPP) en los bebés nacidos 1994 a 2008. Se utilizó la información presentada en los informes anuales de las jurisdicciones estatales y de salud pública presentados a los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención USA. Se estimó el número anual de nacimientos de madres con (HBsAg) positivas y se utilizaron informes PHBPP para evaluar los objetivos del programa alcanzados en los infantes de uno, 12 a 24 meses de edad.

De 1994 a 2008, el número estimado de nacimientos anuales de mujeres con HBsAg positivo aumentó de 19 208 a 25 600 ( $P, 0,001$ ), el número anual de neonatos-PHBPP aumentó ( $P, 0,001$ ), de 40,8% a 50,5% del número estimado. En promedio, el 94,4% de los lactantes admitidos al PHBPP ha recibido inmunoglobulina antihepatitis B y vacuna contra la hepatitis B dentro del primer día de nacimiento. El porcentaje de los niños que completaron la serie de vacunas a los 12 meses de edad disminuyó de 86,0% a 77,7% ( $p = 0,004$ ), pero el porcentaje que realizaron la prueba después de la vacunación aumentó de 25,1% a 56,0% ( $P, 0,001$ ). La incidencia de infección crónica de hepatitis B entre los lactantes examinados disminuyó de 2,1% en 1999 al 0,8% en 2008 ( $p = 0,001$ ).

El PHBPP logró avances sustanciales en la prevención de la infección por virus de la hepatitis B perinatal en los Estados Unidos, a pesar de un aumento en el número de niños en situación de riesgo. Persisten vacíos importantes en la identificación de mujeres embarazadas HBsAg-positivas, y asegurar una buena gestión para completar la evaluación de sus bebés y la prevención perinatal de la transmisión del virus de la hepatitis B.<sup>59</sup>

En el 2012 se publicó un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia del programa de vacunación en Groenlandia, que se dirige a los niños nacidos de madres que sean positivos para el antígeno de superficie del VHB (HBsAg), se determinó la cobertura de vacunación y los niveles de anticuerpos después de la vacunación, y la frecuencia de infecciones en los niños en riesgo.

Se realizó un estudio retrospectivo. Se identificaron todos los niños nacidos de madres positivas a HBsAg partir de 1992 a 2007 y los datos recogidos en su vacunación contra el VHB. Entre el 2008 y 2010, se hizo dosaje del HBsAg, y anticuerpo anti-HBsAg.

De 4050 mujeres embarazadas, 3.2% eran HBsAg positivo. De 207 niños nacidos de estas madres, el 20% no recibió ninguna vacuna, y sólo el 58% recibió al menos 3 vacunas, los niveles HBsAg en niños vacunados fueron mucho más bajo de lo esperado, 8 (6%) de 140 niños en riesgo 4 tenían infecciones crónicas (persistentemente HBsAg positivo).

El programa de prevención dirigido a los niños en riesgo de VHB en Groenlandia es ineficaz, la vacunación contra el VHB en niños debe ser universal y después de la vacunación se debe controlar el HBsAg y los anti-HBsAg.<sup>60</sup>

Entre enero de 2009 y diciembre de 2010, se realizó un estudio descriptivo transversal en donantes de sangre y de plasma específico del Banco de Sangre de la provincia, de Matanzas, con previa inmunización o no mediante la vacuna Herbiovac, durante el período comprendido el objetivo fue analizar la prevalencia de la positividad de hepatitis B mediante el pesquizaje de marcadores serológicos e identificar la positividad en los donantes de sangre normal y de plasma, e

identificar variables como la edad y el sexo de estos pacientes reactivos al antígeno de superficie. Se encontró disminución de la prevalencia de positivos en el 2010 con relación al 2009; no se encontró muestras reactivas en las plasmaféresis. El 71,7 % de los casos positivos perteneció al sexo masculino, el rango de mayor edad fue entre 36-45 años con 61,5 % de reactividad.

Se concluyó que en el territorio de atención del Banco de Sangre Provincial de Matanzas existe una prevalencia baja de reactividad al antígeno de superficie en donantes de sangre, al igual que los resultados nacionales. La buena selección del donante y el uso de la consejería pre donación, favorecen la disminución de la positividad en donantes de sangre. Los resultados obtenidos para la plasmaféresis muestran la efectividad de la aplicación de la vacuna para inmunizar contra la hepatitis B.<sup>61</sup>

En el 2012 fue publicado un estudio de investigación realizado en Brasil, el objetivo fue hacer la genotipificación del Virus VHB y el D (VHD) en zonas endémicas de la Amazonía occidental brasileña. El Virus de la hepatitis B se clasifica en ocho genotipos, que van desde la A a la H, con distribuciones geográficas distintas. En Brasil, los genotipos más frecuentes son A, D y F.

Se analizaron 86 muestras de suero reactivos para HBsAg de las poblaciones indígenas y no indígenas obtenidos de las encuestas serológicas anteriores.

De las 86 muestras de suero reactivas, 39 resultaron ser ADN-VHB positivo por PCR semi-anidada. Los genotipos fueron establecidos por la secuenciación de la región del gen S amplificado. Se obtuvieron 20 secuencias clasificadas en tres genotipos: A, D y F. El genotipo A fue el más frecuente (60%), seguido por D (35%) y F (5%). Concluyeron que la distribución de los genotipos del VHB refleja el patrón histórico de la región.<sup>62</sup>

En el 2011 fue publicado un estudio realizado en Nigeria cuyo objetivo fue determinar la eficacia de la vacuna HB cinco a siete años después de la introducción de la vacuna en una comunidad rural de Nigeria.

Se realizó un estudio transversal. Los niños incluidos estaban vacunados y habían recibido al menos dos dosis de la vacuna HB o no vacunados (controles) que no habían recibido la vacuna HB. Para obtener los datos, tras el consentimiento informado de sus madres, se aplicó una entrevista-cuestionario. La sangre venosa se obtuvo para medir los marcadores de HB incluyendo el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y los anticuerpos contra el núcleo (anti-HBc) (anti-HBs). 822 sujetos fueron elegibles para el análisis que consta de 449 vacunados y 373 controles no vacunados. La prevalencia de anti-HBc fue 43,2% en niños no vacunados en comparación con 10,5% en niños vacunados ( $p < 0,001$ ). La tasa de HBsAg fue 11,8% en el grupo no vacunado y 2% en el grupo vacunado ( $p < 0,001$ ). La efectividad de la vacuna contra el VHB fue 84,6% (95% intervalo de confianza del 77,8 al 89,3%) y la eficacia contra la infección fue del 84,7% (95% intervalo de confianza del 68,2 al 92,6%). 61% de los sujetos vacunados tenían anticuerpos protectores  $\geq 10$  EIU / ml en comparación con el 18% de los controles ( $p < 0,001$ ) y los títulos de la media geométrica (GMT) fueron 19,96 y 7,28 EIU / ml, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Se concluye que los niños vacunados estaban protegidos al menos por cinco a siete años después de la vacunación HB.<sup>63</sup>

En el 2010 fue publicado un estudio que se realizó con el objetivo de determinar la eficacia y el impacto de vacunación dirigida a la vacunación de los niños Holandeses con al menos un padre nacido en un país endémico VHB.

Se utilizó la base de datos del registro de vacunación holandesa para determinar la cobertura de la vacuna para el VHB y DTP-IPV-Hib en la población objetivo. Notificaciones VHB fueron utilizados para estimar el impacto. La incidencia del VHB se determinó en niños de 0-4 años que nacieron después (2003-2007) y antes (desde 1990 hasta 2002) en que se introdujo en el programa de vacunación la vacuna contra el VHB.

La cobertura de vacunación VHB en la población objetivo fue 89,6% (96 186/107 338) en el período 2003-2005. Hubo 37 infecciones agudas notificados en las cohortes de nacimiento antes de la vacunación 1990-2002 (incidencia 2,9 / 106

personas-año), en comparación con uno en las cohortes de nacimiento después de la vacunación 2003-2007 (incidencia de 0,3 / 106 personas-año). La proporción de la tasa de incidencia de la cohorte de 2003 a 2007 de nacimiento en comparación con de 1990 a 2002 fue (IC del 95%: 0,02 a 0,87;  $p = 0,04$ ) 0,12.

En este trabajo se muestra que la incidencia en los niños nacidos después de la introducción de vacunas VHB es menor en comparación con la incidencia en niños nacidos antes del inicio de este programa de vacunación. Este resultado es consistente con una buena cobertura de la vacuna contra el VHB.<sup>64</sup>

Fue publicado el 2010 un estudio realizado con el objetivo de determinar la eficacia protectora de la vacuna Heberbiovac HB® a diferentes dosis en niños impedidos físicos y mentales, 14 años después de aplicado el esquema primario de vacunación. Se realizó un estudio de efectividad con la vacuna Heberbiovac HB en la Habana Cuba en 2 grupos de niños impedidos físicos y mentales (A= 10  $\mu$ g y B= 5  $\mu$ g). El estudio fue aprobado por los Comités de Ética Médica y Revisión del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Se empleó el esquema de vacunación 0, 1 y 6 meses, fueron incluidos los niños que resultaron negativos al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y al anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. Los sujetos se estudiaron desde el punto de vista clínico y serológicamente hasta 14 años después de aplicado el esquema de vacunación.

Se encontró que un año después del comienzo de la vacunación la seroprotección fue de 100% en ambos grupos. A los 14 años de seguimiento, ningún sujeto resultó positivo al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B ni padeció hepatitis B aguda, lo cual resultó en 100% de protección individual. Se concluyó que el poder inmunogénico de la vacuna Heberbiovac HB® fue alto y su eficacia protectora fue de 100 % en los niños impedidos discapacitados, en el seguimiento clínico serológico realizado hasta 14 años después de la aplicación del esquema de vacunación.<sup>65</sup>

En el año 2010 fue publicado un estudio que se realizó para evaluar el efecto del programa de vacunación universal contra la hepatitis B infantil en China. En 2006 se realizó una encuesta en la provincia de Shandong, China, entre los niños de 1-14 años, 15 años después de la introducción de la vacunación universal infantil de la hepatitis B. Los sujetos fueron seleccionados por muestreo estratificado de varias etapas. Los antecedentes de vacunación se obtuvieron del certificado de vacunación (cuando esté disponible) o información de los padres, por método de Elisa se detectó (HBsAg) y los anticuerpos a HBsAg (anti-HBs) y el (anti-HBc). La infección por hepatitis B se definió como la presencia de HBsAg y / o anti-HBc. Las tasas de prevalencia de HBsAg, anti-HBs y la infección por hepatitis B obtenidos en este estudio se compararon con los resultados de una encuesta realizada en 1992 (antes de la vacunación universal).

Un total de 3738 niños de 1-14 años fueron incluidos en el análisis final. En el 2006 se logró una tasa de cobertura de vacunación del 93%. Las tasas de prevalencia de HBsAg y la infección de la hepatitis B se redujo de 8% y 46% en la encuesta de 1992 y el 1% y 4%, respectivamente, en la encuesta de 2006.

La vacunación universal de la hepatitis B en lactantes puede lograr una reducción de 90,47% en la infección por hepatitis B en niños de 1-14 años.<sup>66</sup>

En el año 2010 se publicó una investigación que se realizó para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna de Hepatitis B después de incrementar la concentración de antígeno a 25 mg, en comparación con la vacuna de referencia. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado cegado, comparando VrHB-IB (Instituto Butantan) y la vacuna de referencia (Engerix B®, Glaxo Smith Kline).

Entre 2004 y 2005 se enrolaron voluntarios de 31 a 40 años de edad, fueron asignados al azar a cualquiera de los dos grupos experimental (n = 216) o (n = 203) grupos de control, y se les dio tres dosis de la vacuna, la primera dosis se administró al ser enrolado, y la segunda y tercera dosis 30 y 180 días después, respectivamente. Se les tomó muestras de sangre para el análisis antes de la aleatorización y después de la segunda y tercera dosis. Se observó la aparición de efectos adversos en los primeros cinco días después de la vacunación. Las

diferencias fueron evaluadas usando chi-cuadrado y Fisher pruebas exactas, con un nivel de significación del 5%.

No se observaron efectos adversos graves. La seroprotección fue confirmada en el 98,6% (213/216) de los voluntarios en el grupo experimental y 95,6% (194/203) de los del grupo de control. Títulos medios geométricos eran 12 557 y 11 673, respectivamente.

La vacuna brasileña se considera equivalente a la vacuna de referencia y se recomienda la vacuna de referencia y su uso para adultos.<sup>67</sup>

En el año 2010 fue publicada una meta-análisis para estimar la duración de la protección que proporciona la vacuna contra la hepatitis B, que es aún desconocida, pero se puede estimar a través de estudios de seguimiento a largo plazo.

Se seleccionaron los estudios publicados y no publicados a diciembre del 2008, se recolectaron base de datos de los ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohorte prospectivos que traten el efecto protector a largo plazo de la vacuna contra la hepatitis B, fueron incluidos en este meta-análisis, 42 cohortes separadas que implican la participación de 11 090 sujetos y 34 cohortes que incluyen 9356. Los resultados indican que la incidencia acumulada global de la infección VHB entre 5-20 años después de la vacunación primaria fue IC del 95%: 0,005 a 0,010] 0,007 con una variación entre los estudios a partir de 0 a 0,094.

Los datos disponibles no permiten concluir la persistencia de la protección de la vacuna en largo tiempo desde la vacunación. Se concluye que la protección proporcionada por tres o cuatro dosis de la vacuna monovalente HB persiste por lo menos dos décadas en la gran mayoría de los inmunocompetentes. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia de la vacuna durante períodos más largos de tiempo y la necesidad de refuerzo de dosis en diferentes subgrupos de la población.<sup>68</sup>

Se publicó un estudio en el 2010 en el que se aplicó un modelo matemático desarrollado por Medley et al. (Nat Med 7 (5) : 619-624, 2001), combinado con datos sobre la incidencia y prevalencia de la hepatitis B, la cobertura de la vacunación, para predecir las tendencias de los virus de la hepatitis B (VHB )

entre el Población Inuit en los próximos 50 años. La actual prevalencia estimada de HBV es 6,04 % y la incidencia es de 3,4 / 100 000 personas entre los inuit de Canadá. Si los niveles de cobertura de vacunación (47,2%) del VBH se mantienen sin cambios, la prevalencia de VHB se reducirá a 1,91% y la incidencia disminuirá a 0,81 / 100.000 personas por 2058. Si los niveles de cobertura de vacunación se incrementan a 57.2%, la prevalencia e incidencia de VHB se reducirá a 1,74%.<sup>69</sup>

La enfermedad hepática y cáncer de hígado se asocian con la infección adquirida en la infancia, la hepatitis crónica B son las principales causas de muerte entre los adultos en China. A pesar de los programas de vacunación ampliados de la hepatitis B en los recién nacidos, aproximadamente el 20% de los niños menores de 5 años de edad y el 40% de los niños de 5-19 años permanecen sin protección contra la hepatitis B. Se conoce que la inmunización de ellos será beneficioso, ningún estudio ha evaluado la relación costo-efectividad de la vacunación contra hepatitis B en un país endémico como China. Este estudio examinó el costo-efectividad de un programa de vacunación de puesta al día en todo el país que hipotéticamente estuviera libre de hepatitis B en China aplicado para los niños no vacunados y adolescentes de 1 a 19 años. Se utilizó un modelo de Markov para la progresión de la enfermedad y las infecciones. Las variables de costos se basan en los datos publicados por el Ministerio de Salud de China, publicaciones chinas e inglesas revisadas por pares, y la Alianza GAVI.

Se midió los costos (2008 dólares estadounidenses y chinos de renminbi), los años de vida ajustados por calidad (AVAC), y costo-efectividad incremental desde una perspectiva social. Los resultados muestran que la vacunación de puesta al día de la hepatitis B para los niños y adolescentes en China produce una serie de parámetros de ahorro de costos, incluso para los adolescentes de 15-19 años de edad. Se estima que si los 150 millones de niños susceptibles menores de 19 años fueran vacunados, más de 8 millones de infecciones y 65 000 muertes por hepatitis B se podrían prevenir.<sup>70</sup>

Se realizó un estudio de eficacia y seguridad de una vacuna recombinante contra hepatitis B en recién nacidos. Se llevó a cabo en un hospital general de la ciudad de Guarulhos, Sureste de Brasil, entre 2002 y 2005.

La vacuna recombinante contra Hepatitis B del Instituto Butantan (VrHB-IB) se puso a prueba en dos ensayos clínicos en los recién nacidos, los que se asignaron al azar a la aplicación de la (vacuna de referencia grupos experimentales) y (al grupo de control se aplicó Engerix B®, produced by Glaxo Smith Kline). Se administró 3 dosis de la vacuna, uno hasta 24 horas después del nacimiento y los otros dos 30 y 180 días más tarde. En el primer ensayo, 538 recién nacidos completaron la inmunización según protocolo, y 486 en el segundo. Las vacunas se consideran equivalentes cuando la diferencia de la seroprotección es inferior al 5%. La seroprotección se midió con dosaje de anti-HBs.

La seroprotección en el primer ensayo (anti-HBs  $\geq$  10 mUI / ml) fue de 92,5% (247/267) en el grupo experimental, en comparación con 98,5% (267/271) en el control ( $p = 0,001$ ). Con este resultado, VrHB-IB no cumplía el criterio de equivalencia preestablecido. Después de aumentar la concentración del antígeno de la vacuna a 25 $\mu$ g, la seroprotección alcanzó 100% en el grupo experimental y 99,2% en el control. No se registraron efectos adversos graves.

Se concluye que la reformulada VrHB-IB se considera equivalente a la referencia a la vacuna, y se recomienda su uso en los recién nacidos.<sup>71</sup>

Con el objetivo de determinar la protección de la vacunación contra hepatitis B, en personas nativas de Alaska niños y adultos incluidos trabajadores de salud, se realizó un estudio de investigación para determinar la protección conferida por la vacuna contra la hepatitis B, todos habían recibido vacuna contra la hepatitis B derivada de plasma a los 16 meses de edad, se hizo dosaje para anticuerpos contra el antígeno de la superficie de la hepatitis B luego de 22 años de su aplicación. Aquellos con niveles 10 mUI / ml recibió 1 dosis de vacuna hepatitis B recombinante y se evaluaron sobre la base de mediciones de anti-HBs a los 10-14 días, 30-60 días y 1 año. Se encontró que de 493 participantes, el 60% (298) tenía un nivel de anti-HBs 10 mUI / ml. Se administró una dosis de refuerzo a 164 personas, y el 77% respondió con un nivel de anticuerpos contra HBs 10 mUI / ml a 10-14 días, llegando a 81% en 60 días. Respuesta a una dosis de refuerzo se correlacionó positivamente con la edad más joven, pico de respuesta anti-HBs después de primaria vacunación, y la presencia de anti-HBs detectable antes del

refuerzo. Teniendo en cuenta las personas con un nivel de anti-HBs 10 mUI / ml a los 22 años y los que respondieron a la dosis de refuerzo, la protección se demostró en el 87% de los participantes. No se identificaron nuevos casos de infección aguda o crónica por virus de la hepatitis B.

La protección conferida por la vacunación primaria con la vacuna derivada de plasma de la hepatitis B durante niñez y la adultez dura por lo menos 22 años. Las dosis de refuerzo no son necesarias en este grupo estudiado.<sup>72</sup>

Costa de Marfil tiene una alta prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB). Para evaluar el impacto del programa de vacunación universal en la infancia contra el VHB en el distrito de salud de Grand Bassam. Se realizó un estudio transversal para evaluar las seroprevalencias del antígeno de superficie del VHB (HBsAg), de anticuerpos contra este antígeno (HBsAb) y el antígeno core del VHB (HBcAb) se estimaron entre los niños de 12-59 meses y sus madres. Se realizó la serología para 1038 niños (de 1172 en la muestra original) y 836 madres. De los niños estudiados, el 46,8% había tenido una vacuna estándar (completado antes de la edad de 6 meses, cumpliendo con el cronograma establecido), el 4,6% no había tenido la vacunación contra el VHB, y el resto había recibido la vacunación incompleta o cronograma incorrecto.

La prevalencia de HBsAg fue del 0,7% entre los niños evaluados y el 9,9% entre las madres evaluadas. La prevalencia de seroprotección (es decir, un título HBsAb de > 10 mUI / ml), fue 74,2% en general, correlaciona con el número de dosis de vacunación, 85,5% en los niños que tenían cuatro dosis y 16,7% en los niños no vacunados.

La circulación del virus (indicado por seropositividad para HBcAb) fue mucho mayor entre los niños no vacunados (10,4%) que en los que recibieron todas las vacunas (2,9%). Las prevalencias de HBsAg y HBcAb fueron mayores en las zonas rurales, donde la cobertura de vacunación era relativamente bajo, que en las zonas urbanas. Parece que la vacuna contra el VHB es muy eficaz en el marco del programa de vacunación en Costa de Marfil, donde ya ha tenido un impacto positivo en la reducción de HBsAg entre los niños menores de 5 años de edad. La mejora de la cobertura de vacunación en las zonas rurales del país es ahora una prioridad de salud pública.<sup>73</sup>

La infección del virus de la hepatitis B (VHB) es endémica y un grave problema de salud en China. La vacunación de los lactantes contra la hepatitis B se introdujo en 1992 y se amplió progresivamente durante los siguientes 15 años.

Con el objetivo de evaluar el impacto de la vacunación, se realizó una encuesta serológica nacional, los participantes fueron seleccionados por muestreo aleatorio de múltiples etapas. Se recogieron las características demográficas y antecedentes de vacunación mediante un cuestionario y una revisión de los registros de vacunación, las muestras de sangre se analizaron mediante ensayo inmunoenzimático para el antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B, y el anticuerpo de superficie de la hepatitis B.

Se encontró que la cobertura de la vacuna contra la hepatitis B (3 dosis) aumentó de 30,0% para los niños nacidos en 1992 al 93,4% en los niños nacidos en 2005. La vacunación dentro de las 24 horas del nacimiento aumentó de 22,2% a 82,6% para los niños nacidos durante este intervalo.

El análisis multivariado mostró que la edad mayor, residencia occidental y rural, el parto en casa, y ciertas etnias fueron factores de riesgo para una baja cobertura de vacunación en ambas series de vacunas completa 3 dosis y al nacimiento. La prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B se redujo a 2,1% entre todos los niños y el 1,0% entre los niños nacidos después de 1999. La eficacia de la vacunación contra la hepatitis B al nacimiento fue 88,3%.

Se concluyó que la vacuna contra la hepatitis B dentro de las 24 horas se ha integrado con éxito al programa sistemático de inmunizaciones infantil en China, y la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B se ha reducido en gran medida entre los niños nacidos después de 1992.<sup>74</sup>

El cáncer de hígado es de los cánceres comúnmente diagnosticado entre los coreanos. La infección crónica del virus de la hepatitis B (VHB) es un factor de riesgo para el cáncer de hígado. La infección por VHB se puede prevenir mediante programas de vacunación y detección efectivos. El objetivo del presente

estudio fue evaluar el estado de la infección por el VHB y los predictores relacionados con la vacunación contra el VHB.

La población de estudio se tomó del Corea del National Cancer Screening Survey (KNCSS) del 2005. El KNCSS es una encuesta transversal anual que utiliza una muestra aleatoria a nivel nacional representativa para investigar las tasas de detección de cáncer. 1786 coreanos de más de 40 años de edad participaron en este estudio.

Se encontró que de todos los participantes, 5,9% presentaron VHB positivo (HBsAg +, HBsAb-), el 41,8% eran VHB negativo, pero protegido (HBsAg, HBsAb +), y el 52,3% no eran protegidos (HBsAg, HBsAb-).

Entre los no protegidos (n = 934), el 23,1% informó haber recibido la vacuna. Aproximadamente la mitad de los que tenían la serie de las vacunas completas recibió la serie de vacunas 3 dosis.

Los resultados de estudio sugieren que es necesario un programa de educación sobre el cáncer de hígado para aumentar la conciencia del VHB y aumentar el mensaje de prevención del cáncer de hígado entre las poblaciones principalmente de bajo nivel educativo.<sup>75</sup>

En el año 2008 fue publicado un estudio que tuvo como objetivo comprobar la eficacia del tratamiento para Hepatitis B con Lamivudina como monoterapia por 6 meses y posteriormente combinado con Interferon convencional o Pegilado durante 6 meses más, y comparar las diferencias entre los dos esquemas de tratamiento. Se incluyeron 15 pacientes con Hepatitis B crónica. 8/15 recibieron lamivudina + interferon convencional y 7/15 recibieron lamivudina+ interferon pegilado. Se realizó ADNHBV a los 6 meses de tratamiento (antes de empezar tratamiento con interferon) y 6 meses posterior a terminarlo. Fueron incluidos 15 pacientes en edades entre 2 y 15 años.

No fue estadísticamente significativo al comparar las edades y el sexo entre los grupos. Las aminotransferasas pretratamiento y postratamiento variaron significativamente. No hubo variación significativa en la negativización del ADNHBV durante y posterior al tratamiento, en los 2 grupos, 12/15 negativizaron ADNHBV y AgHBe, 3/12 presentan AgHbs positivo. Se concluyó que la

disminución de la carga viral con lamivudina mejora la respuesta al tratamiento con interferon en niños.<sup>76</sup>

En el 2008 se publicó un estudio que se realizó para identificar las tasas de seroprotección y de respuesta a la vacuna cuando se combina con productos de pertussis, poliovirus inactivada, Haemophilus influenzae tipo b conjugada, difteria-tétanos-acelular (DTaP-IPV // PRP ~ T) vacuna que contiene un polirribosil-ribitol-fosfato (PRP) - tétanos conjugada con toxoide (Pentaxim <sup>TM</sup>) y se administra con una vacuna contra la hepatitis B.

Se incluyeron, 424 lactantes que recibieron DTaP-IPV // PRP ~ T a las 6, 10 y 14 semanas de edad también, fueron aleatorizados para recibir la vacuna contra la hepatitis B, ya sea en 6, 10 y 14 semanas o 0, 6 y 14 semanas de edad. La serología para niveles de anticuerpos se determinó a los 6 y 18 semanas de edad. Se encontró que la inmunogenicidad fue alta para todos los antígenos de la vacuna. Después de la vacunación primaria, 98,7% de todos los recién nacidos tenía un título de anticuerpos anti-PRP 0,15 g / ml, en todos los niños se encontró seroprotección contra el tipo-1 poliovirus, -2 y -3 y el tétanos, y contra la difteria, en el 97,1%. Seroconversión para Pertussis, definida como un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos, se produjo en 95,3% para el anticuerpo anti-toxoide tos ferina y en 89,0% para el anticuerpo anti-hemaglutinina filamentosa. La tasa de seroprotección hepatitis B fue del 99,5% con la administración a las 0, 6 y 14 semanas, y 97,8%, a los 6, 10 y 14 semanas. Sin embargo, el título de anticuerpos fue mayor con el horario 0, 6 y 14 semanas (601 mUI / ml frente a 207 mUI / ml).

La vacuna contra la DTaP-IPV // PRP ~ T fue altamente inmunogénica. La respuesta de anticuerpos anti-hepatitis B fue seroprotector con ambos horarios, aunque el título de anticuerpos fue mayor con el horario 0, 6 y 14 semanas.<sup>77</sup>

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo transversal en vacunados contra la hepatitis B entre 1986 y 2006. El estudio se realizó en dos hospitales de enseñanza pública en Cataluña. Se evaluó el efecto del cumplimiento del calendario y otras variables biológicas en la respuesta inmune entre los trabajadores de salud (TS) vacunados con vacuna contra la hepatitis B.

Un total de 2058 trabajadores de salud recibieron tres dosis de vacuna. Sólo 17,4% de los sujetos recibió una vacuna derivada de plasma (Hevac-B [Pasteur Merieux, Lyon, Francia]), mientras que el 83,5% fueron vacunados con una vacuna de ADN derivado recombinante (Engerix B [GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica]). Fueron incluidos aquellos que acrediten al menos 26 días de intervalo entre las dos primeras dosis, al menos 60 días entre las dos últimas dosis, se hizo dosaje de título de anti-HBs dentro de 1-6 meses después de la tercera dosis. Respuesta (desarrollo de los títulos de protección) se definió por un anti-HBs título de  $\geq 10$  miliunidades internacionales por mililitro (mUI / ml), y la falta de respuesta por un título de anti-HBs  $<10$  mUI / ml. Se obtuvo 92,2% de evidencia de seroprotección.

El análisis multivariable mostró que la disminución de la tasa de respuesta se asoció con la mayor edad, con retraso de la aplicación de la segunda dosis, fue de 2,16 (IC del 95%: 1,46, 3,18,  $p = 0,004$ ).<sup>78</sup>

Con el objetivo de evaluar tres técnicas de conservación de la vacuna para la aplicación de la primera dosis de HepB se realizó un estudio en tres cantones de la provincia china de Hunan.

En el grupo 1 la vacuna se conservó en la cadena de frío y se administró en los hospitales del municipio. En el grupo 2 la vacuna se conservó fuera de la cadena de frío en las aldeas y fue administrada por los agentes de salud de la aldea a los lactantes en sus casas. Con el grupo 3 se usó la misma estrategia que con el grupo 2, pero envasando la vacuna en un dispositivo de inyección precargado. En todos los grupos se adiestró previamente a los vacunadores y se informó a la población sobre la importancia de la dosis de nacimiento.

Se encontró, la administración puntual (en las 24 horas siguientes al nacimiento) entre los niños nacidos en el hogar. La administración de la primera dosis de vacuna HepB aumentó en todos los grupos después del estudio: del 2,4% al 25,2% en el grupo 1; del 2,6% al 51,8% en el grupo 2; y del 0,6% al 66,7% en el grupo 3 ( $P < 0,001$  en todos los casos). No se observó ninguna diferencia importante en la respuesta de anticuerpos inducida por la vacuna entre los tres grupos.<sup>79</sup>

En Hawaii la vacunación sistemática de los lactantes contra la hepatitis B se inició en 1992 y fue requisito para ingresar a la escuela en 1997. Anteriormente, en

1989, una encuesta serológica entre los escolares de Hawai en los primeros grados indica que el 1,6% tenía infección por el virus de la hepatitis B crónica, y el 2,1% tenía infección aguda. Se realizó un estudio de seguimiento para examinar los cambios en las tasas de infección por el virus de la hepatitis B.

Este estudio se realizó en Oahu, Hawai, durante el año escolar 2001-2002 en los niños de 2do. y 3er. grado. Se solicitó el consentimiento de los padres / tutores, los que proporcionaron información demográfica incluyendo lugar de nacimiento. Los participantes fueron evaluados por serológica para identificar infección por el virus de la hepatitis B, su estado de vacunación se identificó mediante la revisión de los registros escolares. Al completar la serie de vacunas contra la hepatitis B se encontró que de 2469 participantes el 83% era menor de 18 meses y el 97% en la edad de 5 años. Se encontró Infección por el virus de la hepatitis B aguda o crónica en 6 participantes (0,24%), de los cuales 1 (0,04%) tenía infección crónica y 5 (0,20%) con infección aguda resuelta. En comparación con la encuesta de 1989, estas prevalencias representan disminución del 97% y 90% en las infecciones crónicas y agudas del virus de la hepatitis B, respectivamente. La incidencia de la hepatitis B aguda en niños y adolescentes de Hawai en  $\leq 19$  años disminuyó de 4,5 casos por 100 000 en 1990 hasta 0,0 durante 2002-2004.

La infección por el virus de la hepatitis B casi se ha eliminado en los niños de Hawai en los nacidos después de la vacunación universal de la hepatitis B en la infancia. Estos hallazgos sugieren que los objetivos de prevención de la hepatitis B a través de los programas de inmunización en los niños estadounidenses se están cumpliendo.<sup>80</sup>

En Perú se diseñó el presente estudio para determinar la respuesta serológica a la vacunación contra el virus de la Hepatitis B y evaluar la efectividad de la vacuna en donantes de Banco de Sangre con presencia en suero del Anti-HBc total, en ausencia del Antígeno de superficie (HBsAg) y el anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs), teniendo en cuenta que los títulos protectores en Hepatitis B se miden en niveles superiores a 10 mUI/ml. Se estudiaron 31 pacientes con el patrón serológico HBsAg(-)/Anti-HBs (-)/Anti-HBc (+), recibieron 3 dosis de la vacuna ADN recombinante (Hepavax Gene 20  $\mu$ g), siguiendo el esquema 0,1,2

meses, a los 30 días después de la aplicación de la última dosis se dosaron los niveles de Anti-HBs. Encontrándose niveles de Anti-HBs > 100 mUI/ml en el 89%, > 500 en el 50% y >1000 en el 14,3% de los pacientes vacunados. Sólo 3 pacientes (9.7%) no presentaron respuesta serológica 30 días después de la aplicación de la última dosis de vacuna.

Se concluye, que se obtuvieron niveles de Anti-HBs, considerados protectores (>10 mUI/ml), en el 90% de pacientes inicialmente a la vacuna con patrón serológico HBsAg (-) Anti-HBs (-) Anti-HBc (+).<sup>81</sup>

El virus de la hepatitis B (VHB) se presenta con una variedad de manifestaciones clínicas. En este estudio describieron la prevalencia de genotipos del VHB y la aparición de la mutación precore A-1 896 en un grupo de población de la Región oriental amazónica de Brasil y que se correlaciona con la presentación clínica de la infección crónica por el VHB. Fueron incluidos y se dividieron en tres grupos portadores de HBsAg (HBV-DNA positivo): A (14 individuos asintomáticos), B (20 HBeAg pacientes sintomáticos positivos) y C (17 pacientes sintomáticos HBeAg negativo). Usaron un secuenciador de ADN, ABI modelo 377 por secuenciación para la determinación de genotipos y mutación precore. Los resultados mostraron que el genotipo A fue el más frecuentemente encontrado (81,1%, 89,5% y 93,7% en los grupos A, B y C, respectivamente) la mutación precore A-1896 se describe en el 11,5% (3/26) de los individuos del grupo A. El genotipo A del VHB fue la más frecuente (89,1%) hubo baja incidencia de la mutación precore A-1896.<sup>82</sup>

Con el objetivo de evaluar la eficacia de la vacunación universal contra la hepatitis B en una zona rural de Sudáfrica, se inmunizó a niños menores de 18 meses con 1.5 microgramos de vacuna anti HB derivado de plasma, a los 3, 6 y 14 semanas de edad, un año después se dosificó HBs Ags, anti- HBs Ag y anticore anti HVC, el 87% presentó anti-HBsAG protectores 10UL como mínimo, solo el 0.4% fue HBs Ag positivo, uno presentó anti HVC.

Estos resultados muestran una evidente disminución comparada con otros estudios realizados, por ejemplo, entre los mineros migrantes rurales se reportó 9.9% de prevalencia de HBsAg, entre los niños menores de 0 - 6 años de la provincia del Cabo Oriental se reportó 10%. Se concluye que la administración de

dosis bajas de la vacuna de Hb derivada del plasma permite controlar muy eficazmente la infección endémica por HB en niños.<sup>83</sup>

En Perú, en Huanta (Ayacucho) los resultados de la vacunación se midieron en función de la tasa de infección por el VHB antes de la vacunación (1994) que alcanzaba de 24,4 a 30,4% y 3 años después (1997) en niños de 3 a 4 años donde se alcanzó 2,3-5,1%, en 1412 niños menores de 1 año y 5175 niños de 1 a 4 años a quienes se les aplicó una vacuna contra hepatitis B de DNA recombinante con un esquema en los menores de 1 año de 1 dosis al nacer, la 2ª dosis a los 2 meses y la 3ª a los 3 meses; en los niños de 1 a 4 años, la 1ª dosis al reclutamiento, la 2ª a los dos meses y la 3ª a los 6 meses de la primera. Los resultados se midieron en función de la tasa de infección por el VHB antes de la vacunación (1994) que alcanzaba de 24,4 a 30,4% y 3 años después (1997) en niños de 3 a 4 años donde se alcanzó 2,3- 5,1%, lo que representó una reducción significativa.<sup>84</sup>

La generación de los datos de prevalencia a través de encuestas serológicas es costoso y requiere mucho tiempo; en el año 2014 fue publicado un estudio desarrollado en Al Ain Médico Distric, Emiratos Árabes Unidos, estudió la posibilidad de obtener estimaciones de prevalencia de hepatitis a partir de datos existentes, suficientemente precisos para planificar programas de salud pública. Para ello se identificaron dos bases de datos de detección prenatales, una base de datos de encuesta serológica, una base de datos de un programa de inmunización y una base de datos de detección prematrimonial todos de prevalencia.

Los datos mostraron que la prevalencia del antígeno de superficie de la hepatitis B y la prevalencia de anticuerpos del núcleo en los jóvenes ciudadanos en 1998 fue de aproximadamente 2% y 14%, respectivamente. Se concluye que cualquier campaña de vacunación destinado a ciudadanos de los Emiratos Árabes Unidos debería centrarse en adolescentes ya que tenían el más alto riesgo de adquirir la enfermedad, la investigación del pre-vacunal de los adultos jóvenes sería un desperdicio. Los datos no dieron información sobre la prevalencia del antígeno de

superficie de la hepatitis B y el anticuerpo del núcleo en otros subgrupos de población de importancia para la salud pública.<sup>85</sup>

En el año 2014 se publicó un estudio que se realizó con el objetivo de evaluar y comparar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna combinada heptavalente compuesta por difteria, el tétanos, la tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis, Haemophilus influenzae tipo b (Hib) y el meningococo del serogrupo C (MenC) vacuna combinada heptavalente con las vacunas de control autorizadas, se realizó un estudio de fase II, aleatorizado abierto (NCT01090453), incluyeron 480 infantes de Alemania, Francia y Canadá, recibieron la vacuna heptavalente (grupo Hepta) o vacunas hexavalentes y monovalentes MenC de control (grupo HexaMenC) co-administrado con un 13-valente vacuna antineumocócica conjugada a los 2, 4 y 12 meses de edad.

No se detectaron diferencias en los perfiles de seguridad y reactogenicidad entre los grupos. Han concluido que las respuestas inducidas por MenC y Hib no son inferiores en la vacuna heptavalente en comparación con vacunas de control.

Ambos regímenes de vacunación, cuando se administra a los 2, 4 y 12 meses de edad, tuvieron perfiles de seguridad comparables y eran inmunogénicas a todos los antígenos, con respuestas a las esperadas inferiores a la la poliomielitis.<sup>86</sup>

Fue publicado en el año 2014 un estudio realizado en Sudafrica con el objetivo de evaluar el impacto de la vacunación contra la hepatitis B incluido en el PAI desde 1995 se realizó un estudio de investigación de seroprevalencia incluyendo 1260 entre 1-25 años. La inmunidad a la infección por el VHB se incrementó de 13,0% antes al 57,0% en la población después de la introducción de la vacuna ( $p < 0,001$ ). Esto disminuyó con el aumento de la edad de la población (76,1% para 1-5 años, 50,0% para 6-10 años, y el 46,3% de 11-16 años). Además, el VHB portador crónico fue estadísticamente significativo ( $P < 0.003$ ) se redujo en el post vacuna (1,4%) en comparación con la población antes de la introducción de la vacuna (4,2%). La diferencia en la prevalencia de la infección por el VHB activo en las poblaciones pre y post-vacunales no fue estadísticamente significativa.

Concluyeron que la Vacunación Universal contra la hepatitis B ha sido un éxito notable, con un aumento significativo en la inmunidad a la infección por el VHB. La observación de que la inmunidad disminuye con el tiempo pone en duda si ha llegado el momento de considerar una política de dosis de refuerzo de la vacuna pre-adolescencia.<sup>87</sup>

En la provincia central de Iran, Semnan en el 2011 se realizó un estudio para verificar los niveles de anticuerpos de contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (anti-HBs) en niños de 1 a 15 años que recibieron la vacuna contra la hepatitis B. Se realizó un estudio seroepidemiológico (n = 210) en provincia central de Irán, mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Los niveles de anti-HBs <10 mUI / ml fue considerado negativo y muestras que muestran un título de anti-HBs  $\geq 10$  mUI / ml fue considerada protectora.

Se detectaron niveles de anticuerpos protectores en el 88% de los niños menores de 5 años después de la vacunación, se redujo a 78% entre 5 y 10 años después de la vacunación y a 74% en 10 años después de la vacunación, respectivamente. La vacunación ha demostrado su eficacia y protección inmunológica contra la infección de la hepatitis B, incluso más de 10 años después de haber sido vacunados.<sup>88</sup>

Este estudio realizado en MEXICO, tuvo como objetivo investigar la prevalencia de la infección por el VHB, la infección por hepatitis B oculta (OBI) y los genotipos del VHB en los niños con hepatitis clínica. Se incluyó, 215 niños con hepatitis clínica. Se analizaron marcadores serológicos del VHB y el ADN HBV. Se realizó el diagnóstico OBI y el genotipo. La infección por VHB se encontró en 11,2% de los niños con hepatitis clínica. En niños infectados y con ADN del VHB-positivos, OBI se identificó en el 87,5% (n = 21/24) de los casos y el 12,5% (n = 3.24) fueron positivas tanto para el ADN del VHB y el antígeno de superficie de la hepatitis B. Entre los niños que no habían sido vacunados contra la hepatitis B ( $p < 0,05$ ) OBI fue más frecuente que en los que si habían sido vacunados. El genotipo H del VHB era el más frecuente en el 71% de los niños, seguido por el genotipo G (8%) y el genotipo A (4%).

En conclusión, OBI es común entre los niños mexicanos con hepatitis clínica y se asocia con el genotipo HBV H. Es importante hacer el diagnóstico molecular de la

infección por el VHB en pacientes pediátricos mexicanos con hepatitis clínica y hacer hincapié en la necesidad de reforzar la vacunación contra la hepatitis B en niños.<sup>89</sup>

La vacunación Universal contra la hepatitis B en los bebés y de los niños de 12 años de edad, es obligatoria en Italia desde 1991. El propósito de este estudio fue evaluar la persistencia anticuerpos (HBsAg) varios años después de un curso de una vacunación primaria. En 2010, se realizó un estudio de investigación, se midieron los títulos de anti-HBs en todos los sujetos de edades comprendidas entre 5 y 25 años que residen en un pueblo del sur de Italia. Se consideraron protegidos los individuos con una concentración de anticuerpo anti-HBsAg de 10 IU / ml o más.

De 671 sujetos incluidos, 149 (30%) carecían de anticuerpos protectores. 53 (29,4%) habían sido vacunados 10 años antes y 96 (30,3%) más de 10 años. Los vacunados en la infancia eran más propensos a carecer de anticuerpos protectores anti-HBs que los sujetos vacunados a los 12 años de edad, independientemente de los años transcurridos desde la inmunización.

Los investigadores concluyeron que vacunación recibida en la adolescencia da inmunogenicidad más prolongada que la vacunación en la infancia.<sup>90</sup>

## **1.2 Bases teóricas**

### **• Definición de Hepatitis B**

La hepatitis viral aguda consiste en una inflamación aguda y difusa del parénquima hepático, acompañada de necrosis de hepatocitos e infiltrado inflamatorio conformado por leucocitos e histiocitos. La necrosis predomina en la zona 3 del lobulillo hepático, que es la más lábil por su menor concentración de oxígeno; aquí las células pueden presentar cuerpos acidófilos, degeneración globoide y aparecen células gigantes; el infiltrado inflamatorio predomina en los espacios porta y hay infiltración de polimorfonucleares y eosinófilos en los sinusoides hepáticos, en ocasiones puede observarse colestasis y proliferación de conductos biliares.

El virus B es un DNA pertenece a la familia *Hepadnaviridae*. v mide 42 nm, a cuyo virión se le conoce como partícula de Dane y se sabe que tiene una cápsula o

superficie compuesta por lipoproteínas y una porción central o *core*, donde se encuentran el genoma viral constituido por DNA, el antígeno central (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg); en su superficie sólo se encuentra el antígeno de superficie (HBsAg). Existen ocho genotipos (A--H) y un serotipo principal con muchos subtipos, cuyo sitio principal de replicación es el hígado, aunque no el único. Los individuos que tienen infección crónica por VHB desde el nacimiento tienen un riesgo de 15 a 30% de desarrollar cirrosis hepática asociada con carcinoma hepatocelular, lo cual resulta en una muerte segura .

El virus se encuentra circulando en la sangre y prácticamente en todos los líquidos corporales del sujeto infectado, por lo que su transmisión se favorece cuando se entra en contacto con dichos fluidos, ya sea por transfusión directa de sangre y sus derivados, o a través de una solución de continuidad de la piel o las mucosas.

- **Cuadro clínico**

La mayoría de los pacientes con hepatitis B cursan con cuadro agudo en forma asintomática y muchos de ellos son diagnosticados después de seis meses de evolución, cuando la enfermedad ya se considera crónica. En los casos que manifiestan síntomas, éstos no difieren mucho de otros tipos de hepatitis aguda, aunque en opinión de algunos expertos el episodio puede ser un poco más intenso y se pueden observar algunas otras manifestaciones sistémicas, como fiebre, artralgias y rash; cuando la enfermedad tiene un curso agudo y autolimitado, como ocurre en la mayoría de los casos, la ictericia y los síntomas generales no se prolongan más de cuatro a seis semanas.<sup>91</sup>

Hasta 10% de los sujetos infectados pueden evolucionar a la cronicidad y, de ellos, una parte a la cirrosis y el hepatocarcinoma. La hepatitis B ocasiona y es la causa principal de hepatitis fulminante, puede ocasionar hasta 40% de los casos, sobre todo cuando se asocia con la hepatitis Delta. Las hepatitis virales crónicas se presentan en los pacientes que no se recuperan de la infección aguda y desarrollan una afección hepática inflamatoria a largo plazo. En la infección crónica se han descrito tres fases de la infección crónica por VHB: La fase de tolerancia inmunitaria se caracteriza por la presencia de HBsAg, antígeno e de la hepatitis B, niveles séricos elevados del DNA VHB (>105 copias/mL) y niveles de

alaninoaminotransferasa (ALT) normales. La fase de actividad inmunitaria se caracteriza por el incremento de los niveles séricos de DNA del VHB y ALT, y HBeAg positivo. En general, los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg positivo tienen niveles de DNA del VHB que van de 10<sup>5</sup> a 10<sup>10</sup> copias/ml. La elevación de ALT casi siempre refleja la actividad de la enfermedad hepática y las biopsias del hígado muestran grados variables de actividad inflamatoria y fibrosis.<sup>91</sup>

La seroconversión del HBeAg hacia la formación de anticuerpos contra el antígeno e de hepatitis B (anti--HBe) delimita el final de la fase de actividad inmunitaria y el inicio del estado de portador inactivo del HBsAg. La seroconversión espontánea ocurre entre 50 y 70% de los pacientes con niveles elevados de ALT en un lapso de 5 a 10 años. La edad avanzada, el género femenino y los niveles elevados de ALT son factores predictivos de seroconversión del HBeAg. Cuando se presenta esta transición a la inactividad, la mayoría de los pacientes presentan normalización de ALT y niveles indetectables del DNA del VHB por ensayos de hibridación *in situ* o < 10<sup>4</sup> a 10<sup>5</sup> copia/ml por ensayos de reacción en cadena de polimerasa (PCR). Cerca de 0,5% de los portadores inactivos pierden espontáneamente el HBsAg cada año, no todos los pacientes con HBeAg negativo tienen enfermedad hepática inactiva, ya que en algunos se presenta la selección de promotores mutantes *precore* o *core* que no expresan el HBeAg durante la fase de actividad inmunitaria y son denominados como casos de hepatitis B crónica--HBeAg negativo. Los pacientes con hepatitis B crónica--HBeAg negativo tienen fluctuaciones en los niveles séricos de DNA del VHB (10<sup>3</sup> a 10<sup>8</sup> copias/ml) y también en los niveles de ALT, que van desde rangos normales hasta más de cinco veces el valor superior normal.

En resumen, se identifican cuatro poblaciones de pacientes con infección crónica por VHB.<sup>91</sup>

De 15 a 20% de los pacientes con hepatitis B crónica desarrollan cirrosis hepática después de los primeros cinco años y cerca de la mitad de los pacientes con cirrosis y replicación viral activa sobreviven más de cinco años. Los pacientes con infección crónica por VHB tienen un riesgo importante de desarrollar carcinoma hepatocelular, sobre todo después de desarrollar cirrosis. La vigilancia debe

considerarse en los portadores con alto riesgo, incluidos los hombres mayores de 45 años de edad, las personas con cirrosis y los pacientes con antecedentes familiares de carcinoma hepatocelular. Las recomendaciones actuales para los portadores de VHB con alto riesgo incluyen vigilancia con ultrasonido y alfafetoproteína (AFP) cada seis meses, basándose en parte, en que la mediana de tiempo para el doblaje de los tumores encapsulados es de seis meses.<sup>91</sup>

- **Diagnóstico**

La presencia del antígeno de superficie que caracteriza la infección aguda y crónica se detectó en la década de los 60 en un aborigen australiano, por lo que se denominó Antígeno de Australia. Tras la introducción de la vacuna en Australia en 1988 en los aborígenes y en 1990 en todos los recién nacidos, se ha observado una reducción de hepatitis crónicas de alrededor de 70% en relación a las cohortes no vacunadas y muestra una tendencia continuada al descenso.<sup>92</sup>

El diagnóstico serológico de la hepatitis aguda por virus B se realiza al identificar el antígeno de superficie y el anticuerpo Ig M contra el antígeno core, Anti-HBc. El AgHBs aparece en la sangre seis semanas después de la infección y permanece durante tres a seis meses en la hepatitis aguda resuelta.<sup>93</sup>

Después de la infección por el VHB aparecen en la sangre HBsAg, HBeAg y DNA del VHB. Nunca se detecta HBcAg libre en el suero, puesto que está recubierto por HBsAg. Cuando la infección sigue un curso favorable hacia la curación, el HBeAg y el DNA del VHB se vuelven indetectables semanas antes de que desaparezca el HBsAg. En algunos pacientes con hepatitis B (5-10%), el HBsAg desaparece muy precozmente del suero de modo que no puede identificarse en el momento de aparecer los síntomas o en que el paciente es examinado.

Simultáneamente a la presentación de los primeros síntomas aparecen en la sangre anticuerpos contra el HBcAg (anti-HBc) de las clases IgM e IgG. Los primeros persisten en las infecciones autolimitadas 3-12 meses y acaban por hacerse indetectables, mientras que los segundos persisten durante toda la vida. El anticuerpo contra el HBsAg (anti-HBs) no suele detectarse durante la fase de enfermedad activa. Menos del 5% de los pacientes inmunocompetentes con una

hepatitis B adquirida en la edad adulta desarrolla una infección persistente. Esta proporción aumenta en los pacientes con inmunodeficiencia natural (ancianos) o adquirida (hemodiálisis, VIH). En ellos continúan detectándose en la sangre HBsAg y los marcadores que indican replicación del VHB, como el HBeAg y el DNA del virus, junto con los signos clínicos y bioquímicos de enfermedad (hepatitis crónica). La persistencia de la fase de replicación del VHB en estos casos es variable (años). Cuando cesa de modo espontáneo o como consecuencia del tratamiento con fármacos de acción antivírica, desaparecen de la sangre el DNA del virus y el HBeAg, aunque continúa detectándose HBsAg.

Esta situación de interrupción de la replicación vírica constituye el estado de portador “sano” del HBsAg. La persistencia de HBsAg es debida a la síntesis continuada del antígeno por los hepatocitos en que se ha producido la integración del gen S del VHB, que es el que codifica para esta proteína, en el genoma de los hepatocitos del individuo portador. En los pacientes infectados por la mutante *precore* defectiva nunca se detecta HBeAg, sino anti-HBe de HBsAg, se facilita la replicación del VHD. La infección delta tiene, casi indefectiblemente, en estos casos una evolución a la cronicidad, induciendo una enfermedad hepática progresiva. En caso de sobreinfección delta de un paciente con hepatopatía crónica por el VHB se identifican en la sangre marcadores de infección activa por este virus junto con anti-HD.<sup>93</sup>

- **Tratamiento**

El tratamiento de la hepatitis vírica aguda de curso común consiste en tranquilizar al paciente sobre la benignidad de su enfermedad, aconsejar reposo según su grado de astenia y no prescribir, si es posible, medicamento alguno. El reposo está recomendado en el periodo de máxima astenia, pero luego es innecesario. No existe un tratamiento específico de las hepatitis A y E, y no lo requiere la hepatitis B benigna, pero en las formas graves puede administrarse lamivudina (100 mg/d), que evita en muchos casos la progresión de la enfermedad a una necrosis Hepática masiva.<sup>94</sup>

Hay varias recomendaciones generales importantes para el manejo de los pacientes con hepatitis B crónica. Las personas con quienes se tiene contacto sexual y en el hogar deben ser evaluadas y vacunadas si tienen riesgo de infección. En los pacientes con hepatitis B crónica se recomienda la vacunación contra la hepatitis A, ya que la hepatitis A aguda puede ser más grave en estos pacientes. Se deben minimizar los factores que puedan exacerbar el daño hepático, incluido el consumo excesivo de alcohol y las drogas hepatotóxicas, y evitar la obesidad, debido al riesgo de esteatosis hepática. Deben llevarse a cabo las precauciones universales para el cuidado de la salud, prácticas de sexo seguro y programas para disminuir el riesgo de transmisión entre los consumidores de drogas inyectadas. El objetivo del tratamiento antiviral es suprimir la replicación del VHB y, por ende, reducir la progresión a cirrosis hepática y sus complicaciones.

En la actualidad, el tratamiento aceptado para la hepatitis B crónica incluye inmunomoduladores, como el interferón alfa, y los análogos de nucleósidos, como la lamivudina y el adefovir. Los efectos secundarios del interferón alfa hacen de él un tratamiento con poca tolerabilidad. El tratamiento a largo plazo con lamivudina se asocia con un incremento en el riesgo de resistencia por cada año que se utiliza y un riesgo de rebote de los niveles de viremia una vez que se suspende su administración. El tratamiento con adefovir tiene menor resistencia que la lamivudina, pero es un medicamento relativamente nuevo y en la actualidad se utiliza sobre todo en los pacientes con infecciones resistentes a la lamivudina.<sup>91</sup>

- **Evolución natural de la hepatitis B**

Los pacientes adultos que desarrollan hepatitis B aguda presentan una recuperación completa en 95% de los casos y se curan. Solamente el 5% restante desarrolla un estado de portador crónico. En el tiempo, estos sujetos desarrollan anticuerpos contra HBeAg y se vuelven portadores inactivos. Estos pueden presentar una hepatitis leve a grave y desarrollar con el tiempo fibrosis hepática y cirrosis, en 5 a 10% de los casos desarrollan cirrosis, en el 3% por año se presentará carcinoma hepatocelular.<sup>95</sup>

En los pacientes que adquieren la infección desde el nacimiento o durante la infancia la recuperación es más variable (10 a 70%) y muchos de ellos conservan un estado de portador activo, entre el 30 a 70% desarrolla una hepatitis crónica. Cuando la infección se adquiere en la infancia temprana, estos niños presentan una etapa inmunotolerante con concentraciones bajas de HBeAg y aminotransferasa de alanina (ALT) normal, leve o moderada. Estos individuos desarrollan una hepatitis más florida 10 a 30 años después. En cambio, los sujetos que adquieren la infección en la adolescencia o la etapa adulta presentan esta etapa inmunoactiva en menos tiempo, con hepatitis moderada a grave. La hepatitis crónica siempre se asocia a replicación viral activa.<sup>95</sup>

Un subgrupo de pacientes presenta HBeAg negativo, pero ALT con elevada inflamación y necrosis en la biopsia; estos pacientes tienen la variante mutante del núcleo. Dicha variante es incapaz de producir este antígeno; sin embargo se encuentra en fase de replicación viral activa (DNA-HBV positivo) y de ahí su importancia.<sup>95</sup>

Cuando el paciente presenta HBsAg positivo, ALT normal, DNA-HBV bajo y HBeAg negativo se lo conoce como portador inactivo; estos sujetos tienen una evolución benigna, aunque 20% de ellos puede reactivarse.<sup>95</sup>

- **Epidemiología**

- Prevalencia**

- El VHB es un virus de ADN. La prevalencia e incidencia epidemiológica de la infección, así como de sus secuelas, no siguen un perfil uniforme de endemidad.

- Entre los países del continente asiático existe una alta endemidad (>8%), que también se presenta entre las poblaciones indígenas del Amazonas en Sudamérica y Alaska en Norteamérica. En contraste, existen zonas de endemidad intermedia (>2-7.9%) en Europa y baja (<2%) en países como Estados Unidos y Canadá.<sup>96</sup>

- La máxima prevalencia se registra en África Subsahariana y Asia Oriental, en esas regiones el mayor porcentaje de la infección se da en la infancia, cuando la

infección ocurre perinatal o antes del año de vida 80 a 90% de los lactantes sufrirá infección crónica cuando la infección es en adultos sanos menos del 5% padecerá la infección crónica. Entre el 5 al 10% de la población adulta está infectada de forma crónica. 2 a 5% de la población de oriente medio y subcontinente indio padece infección crónica. En Europa occidental y Norte América la infección crónica afecta a menos del 1% de la población.<sup>1</sup>

En Latino América, la prevalencia de infección por HVB, en general, es baja o intermedia, sin embargo, en algunas áreas de la Amazonía de Perú y Brasil, por su alta endemicidad (8% a más) es considerada como un problema importante de salud pública.<sup>4</sup>

El Perú se caracteriza por su heterogeneidad, se han establecido niveles de endemicidad intermedia y alta en la selva peruana y algunos valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes.<sup>4</sup>

### **Distribución de genotipos**

Los genotipos del HBV tienen una distinta distribución geográfica. Entre los niños mexicanos la hepatitis clínica se asocia con el HBV genotipo H encontrándose en el 71% de los niños, seguido por el genotipo G (8%) y el genotipo y además se asocia a infección oculta.<sup>5</sup>

El genotipo A se encuentra en, Norte de Europa, África y Norte América. El genotipo B y C en Asia, el genotipo D en el Sur de Europa, India y medio Oriente. El genotipo F y H en Sur y Centro-América y el genotipo G en EE.UU. y Europa 4. El genotipo en el Perú corresponde al F y ADW45. El interés actual de los genotipos, aparte del epidemiológico, es su relación con ciertos aspectos evolutivos y terapéuticos de la enfermedad.<sup>5</sup>

### **Factores de riesgo**

#### **Factores sociodemográficos**

La infección por HVB afecta de manera importante a minorías étnicas, así por ejemplo, en los Yuki de Bolivia, los Xavante de Brazil y los Yukpa de Venezuela, se reportan prevalencias de antiHBc de 74, 60 y 62% respectivamente.

En Perú, un estudio que incluyó pobladores indígenas de 12 cuencas amazónicas, encontró que la prevalencia de antiHBc en niños de 0 a 5 años fue aproximadamente del 40%, y el 9,4% eran portadores de HBsAg.<sup>6</sup>

Inclusive otros pueblos como los Candoshi o Shapra, ubicados en la Amazonía peruana, han estado en peligro de extinción debido a la infección.<sup>4</sup>

La intensa migración interna que se viene dando en las últimas décadas en el país de áreas endémicas hacia áreas no endémicas y viceversa, debido a factores económicos y sociales, está cambiando de manera importante el patrón epidemiológico de la infección por HBV y Delta. Un ejemplo de ello es que en una población residente en una localidad periurbana de Lima, luego de 7 años de convivencia con migrantes de áreas hiperendémicas, la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg se incrementó de 2% a 3,5%, indicando un importante cambio que muestra la diseminación de la infección, para fines de control no es suficiente la inmunización en áreas endémicas, sino proteger a toda la población expuesta por el riesgo que significa la infección debido a su dispersión.<sup>3-6</sup>

### **Factores sanitarios**

Una de las poblaciones de riesgo que se ha visto particularmente afectada por este virus durante los últimos años, tomando en cuenta ciertas condiciones que la hacen susceptibles a la adquisición y padecimiento de la infección, como estar expuestos a métodos que favorecen la inoculación parenteral del virus, son los niños con cáncer reclusos en las salas de hospitalizaciones de oncología, de los cuales un alto porcentaje cursa con infección por virus de hepatitis B de forma asintomática.<sup>7</sup>

- **Prevención**

#### **La vacunación contra la hepatitis B como intervención de salud pública**

En 1980 se desarrolló la primera vacuna contra la hepatitis B a partir del plasma de portadores crónicos del HBsAg y luego en 1984 la vacuna desarrollada con tecnología de DNA recombinante, han pasado más de 20 años; durante ese tiempo se han producido muchos cambios en la estrategia de prevención, la epidemiología de la infección en diferentes partes del mundo y también en la

incidencia y prevalencia de la enfermedad y sus secuelas. Todas las vacunas de HBV de ingeniería genética actualmente disponibles son producidas con el genotipo A2 serotipo ADW; uno de los diez genotipos conocidos cuya distribución varía a nivel mundial. Se ha informado casos de infecciones raras por VHB en los donantes de sangre infectados con HVB genotipo no A2 lo que ha suscitado dudas sobre la protección cruzada conferida por vacunas VHB-A2. Las infecciones en los vacunados VHB fueron asintomáticas y transitorias, lo que indica que la vacunación impidió la enfermedad clínica. Los datos preclínicos demuestran reactividad y protección cruzada por las vacunas contra A2 genotipo en los no-A2 genotipo para el VHB.<sup>97</sup>

### **La vacunación frente a la hepatitis B**

Todos los niños deben recibir su primera dosis de la vacuna contra la hepatitis B tan pronto como sea posible después de su nacimiento, preferiblemente dentro de las primeras 24 horas, seguido por dos o tres dosis.<sup>98</sup>

La serie de vacunación contra la hepatitis B primaria consiste convencionalmente en tres dosis de vacuna, es decir, dosis de nacimiento de un monovalente seguido de dos monovalente o dosis de vacunas combinadas. Sin embargo, se pueden administrar 4 dosis, la de nacimiento una monovalente seguida de tres monovalente o, administrado de acuerdo con los horarios de los nacionales. En los programas de inmunización de rutina, la vacunación primaria para los mayores y adultos debe ser tres dosis con intervalos apropiados de aplicación.<sup>98</sup>

En 2005, la Región del Pacífico Occidental de la OMS adoptó la meta de control de la hepatitis B, de la reducción de la superficie de la hepatitis B antígeno de seroprevalencia, en los niños de menos de 5 años de edad, a menos del 2% en 2012. Inmunización infantil universal con tres dosis de la vacuna contra la hepatitis B, incluyendo una dosis de nacimiento oportuna, es la estrategia recomendada clave. Se recomienda la medición de la seroprevalencia en los niños menores de 5 en el corto plazo, dentro de los 5 años de la introducción de la vacuna.<sup>99</sup>

En la última reunión de julio de 2015 Ginebra/Washington DC– En el Día Mundial contra la Hepatitis (28 de julio) la Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS) recomienda la necesidad urgente de que los países redoblen las acciones para prevenir la infección por los virus que causan hepatitis virales y que las personas que han sido infectadas se diagnostiquen tempranamente y se les ofrezca tratamiento adecuado.

### **Vacunación en el Perú**

En 1992 la OMS aprobó la resolución de recomendación mundial de la vacunación iniciando 31 países. Desde 1982 se han aplicado en todo el mundo más de mil millones de vacunas en países donde la infección crónica en niños y adolescentes era entre el 8-10%, se ha reducido a menos del 1% en los vacunados. Al 2012, 182 países están vacunando a sus lactantes como parte de sus calendarios de vacunación y 79% reciben la vacuna.<sup>1</sup>

En el Perú en 1991, se iniciaron estudios piloto para la incorporación de la vacuna contra HBV en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI), como en Abancay en la sierra del Perú, la cual es hiperendémica para HBV y HDV, donde el 7% de las defunciones son relacionadas a infección por HBV. Se vacunaron 4789 niños menores de 5 años con tres dosis de vacuna recombinante de DNA contra HVB, integrando esta vacuna en el PAI. Se objetivó una mejora en las coberturas de vacunación del PAI en menores de un año.<sup>3</sup>

Similar intervención se desarrolló en 1994, en Huanta, considerada una zona hiperendémica de HVB y HDV, donde cerca el 7% del total de fallecidos corresponden a enfermedades hepáticas como hepatitis fulminante, cirrosis o hepatocarcinoma. Se incluyeron niños menores de 5 años, igualmente se utilizó la vacuna recombinante contra HBV.<sup>3</sup>

El Ministerio de Salud en 1996 decidió incorporar la vacuna contra HBV en el PAI, para niños menores de 1 año residentes en áreas de mediana y alta endemicidad. 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. Desde el 2008 se viene desarrollando una intervención masiva para menores de 20 años y grupos de riesgo.<sup>3</sup>

### **Actual esquema de vacunación contra hepatitis B en el Perú.**

#### **Virus de Hepatitis B**

Es uno de los virus responsables y causantes de la Hepatitis en humanos. Es el prototipo de los virus de la familia Hepadnaviridae. El HBV es 100 veces más infeccioso que el virus de la Inmunodeficiencia humana (VIH), se encuentra en sangre y fluidos corporales. El HBV puede vivir fuera del cuerpo, en sangre seca sobre ropas u otras superficies por más de una semana. Por ello se debe vacunar al RN durante las primeras 12 horas.

Es una vacuna inactivada recombinante, se administra una dosis de 0.5 cc al recién nacido inmediatamente durante las primeras 12 horas hasta un máximo de 24 horas de nacimiento. Se vacunará a recién nacidos sanos que tengan un peso igual o mayor de 2000 gramos. La vacuna es de presentación monodosis, y se administra por vía intramuscular en el tercio medio del músculo vasto externo del muslo, con jeringa descartable y aguja retráctil de 1 cc y aguja 25 G x 5/8"

#### **La vacuna contra la hepatitis B (HVB) en mayores de 5 años.**

Es una vacuna inactivada recombinante, es de presentación multidosis. En población mayores de 5 años se administra tres dosis, de 0.5 cc por vía intramuscular en el tercio medio del músculo deltoides, con jeringa descartable y aguja retráctil de 1 cc y aguja 25 G x 1. La primera dosis se administra al contacto con el establecimiento de salud, la segunda dosis a los 2 meses después de la primera dosis y la tercera a los 6 meses después de la primera dosis.

- Personas que no completaron las 3 dosis durante la vacunación regular o en la campaña nacional de vacunación contra Hepatitis B, realizada el año 2008.
- Personal asistencial, de limpieza de los establecimientos de salud, estudiantes de las profesiones de salud y afines, otras personas que realicen actividades de riesgo del sector público y privado, trabajadoras sexuales y homosexuales.

- Poblaciones de mayor vulnerabilidad (poblaciones indígenas y excluidas, de manera voluntaria respetando sus derechos. 100% de población entre 5 a 59 años, que falta vacunar o completar esquemas en las regiones endémicas: Ayacucho, Cusco, Loreto, Junín, Puno, Huánuco, San Martín, Pasco, Apurímac
- Miembros de las Fuerzas Armadas y Policía Nacional del Perú, Cruz Roja, Defensa Civil, Bomberos. Las entidades correspondientes deberán exigir el documento que acredite haber cumplido con la vacunación respectiva.

### **Vacuna Pentavalente**

Vacuna combinada que contiene 5 antígenos: toxoide diftérico y tetánico, bacterias inactivadas de *Bordetella pertussis*, polisacárido conjugado de *Haemophilus influenzae tipo b* y antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B. Se administra en tres dosis a los 2, 4 y 6 meses respectivamente, cada dosis comprende la administración de 0.5 cc por vía intramuscular en la cara antero lateral externo del muslo, con jeringa descartable y aguja retráctil de 1 cc y aguja 25 G x 1". Los niños que no hayan completado su esquema de vacunación en las edades que corresponden, podrán completar el esquema hasta los 4 años, 11 meses y 29 días, con un intervalo de 2 meses entre dosis y dosis.<sup>100</sup>

### **Recomendación sobre la cobertura de vacunación**

A finales de 2014, la vacunación de los lactantes contra la hepatitis B se había introducido a escala nacional en 184 países. Se estima que la cobertura mundial con tres dosis de vacuna contra la hepatitis B es del 82%, y asciende hasta el 92% en el Pacífico Occidental. La OMS está colaborando con los países asociados a fin de mejorar la cobertura vacunal mundial, en particular mediante las iniciativas adoptadas por la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2012.

La OMS ha planteado el Plan de Acción Mundial sobre Vacunas es una hoja de ruta destinada a prevenir millones de defunciones mediante el acceso más equitativo a las vacunas. Los países están procurando alcanzar para 2020 una cobertura vacunal  $\geq 90\%$  a escala nacional y  $\geq 80\%$  en cada distrito. Si bien el Plan debería acelerar el control de todas las enfermedades prevenibles mediante vacunación, la erradicación de la poliomielitis se ha fijado como el primer hito.

Además, el plan se orienta a impulsar la investigación y el desarrollo de la próxima generación de vacunas.<sup>101</sup>

El Perú en los últimos años ha realizado mayor inversión en las actividades de inmunización con el objetivo de disminuir la morbimortalidad por las enfermedades prevenibles, una manera de medir el logro de estas intervenciones es calculando las coberturas de vacunación logradas, las que según recomendación de la OPS deben ser igual ó mayores al 95%.<sup>102</sup>

### 1.3 Definiciones conceptuales

- **Impacto de la vacunación contra la hepatitis "B":** medida del efecto de la vacunación en la evolución de la morbilidad y mortalidad por hepatitis B.
- **Hepatitis B:** enfermedad infecciosa-inflamatoria del hígado ocasionada por el virus denominado Virus de la hepatitis "B".
- **Vacuna:** es la suspensión de micro organismos vivos (bacterias o virus), inactivos o muertos, fracciones de los mismos o partículas proteicas, que al ser administradas inducen en el receptor una respuesta inmune que previene una determinada enfermedad.
- **Vacunación contra la hepatitis "B":** aplicación de la vacuna inactivada recombinante, que se administra al recién nacido inmediatamente durante las primeras 12 horas hasta un máximo de 24 horas de nacimiento, a los menores de un año a los de 5 a 11años, de 12 a 59 años y personas de riesgo.
- **Número de dosis contra la hepatitis "B":** número de aplicaciones de vacunas contra la hepatitis "B".
- **Morbilidad:** Número de casos de hepatitis B identificados.
- **Mortalidad:** Número de defunciones ocasionadas por hepatitis B.
- **Cobertura de vacunación contra VHB:** proporción de niños de 1 año, de 5 a 11 años, sujetos de 12 a 59 años y personas en riesgo que recibieron

las dosis de vacuna recomendadas contra el VHB, de una población programada para la vacunación . .

- **Grupo de edad:** Organización de los sujetos según rango de edades de 1 año, de 5 a 11años, sujetos de 12 a 59 años.

## **CAPÍTULO II METODOLOGÍA**

### **2.1. Tipo de investigación:**

Este estudio es de tipo cuantitativo, observacional, retrospectivo, analítico de corte transversal.

### **2.2 Diseño metodológico:**

El diseño que se utilizó corresponde a un diseño no experimental.

### **2.3 Población:**

Peruanos que han recibido la vacuna contra hepatitis B ,los que se han enfermado y fallecido por esta enfermedad en el período 2000-2014.

La data fue proporcionada por la Dirección General de Epidemiología y la Oficina General de Estadística e Informática del Ministerio de Salud del Perú .

**Muestra:** No aplica.

### **2.4 Recolección de datos.**

Las bases de los registros de datos con las variables de estudio fueron proporcionadas por la Dirección General de Epidemiología y a la Oficina General de Estadística é Informática del Ministerio de Salud del Perú en virtud de la ley N° 27806, Ley de Transparencia y Acceso a la Información Pública aprobado por Decreto supremo N° 043-2003- PCM . Y sobre la cantidad de la población por el período de estudio los que pone a disposición en Internet el instituto nacional de estadística é informática .

Los datos proporcionados por el Ministerio de Salud fueron los requeridos por el investigador:

- N° de casos de hepatitis "B" periodo 2000-2014.
- Casos confirmados y probables por grupo etareo periodo 2000-2014.
- Casos confirmados y probables por región y departamento periodo 2000-2014
- Tasa de mortalidad de hepatitis "B" por grupo etareo a nivel nacional, regional y por departamento del 2000 al 2014.
- Tasa de mortalidad de hepatitis "B" por regional y por departamento del 2000 al 2014.
- N° de defunciones de hepatitis "B" por regional y por departamento del 2000 al 2014.
- N° de defunciones de hepatitis "B" por grupo etareo del 2000 al 2014.
- Cobertura de vacunación nacional por región y departamento. 2003 al 2014.
- Cobertura de vacunación nacional por grupo etareo del 2003 al 2014.

## **2.5 Procesamiento de los datos**

Se utilizó el software SPSS v22 y Excel 2013 en una PC I6. Para el análisis se usó estadística descriptiva y análisis cuantitativo de la información.

Para medir el impacto de la vacunación por hepatitis B se calculó la variación porcentual entre los periodos evaluados de los casos de hepatitis y los fallecidos por B. Para valorar las coberturas de vacunación se utilizaron las dosis de vacunas administradas. La evolución de la cobertura vacunal frente a hepatitis B desde el 2000 hasta el 2014 se representa en gráficos lineales según período evaluado.

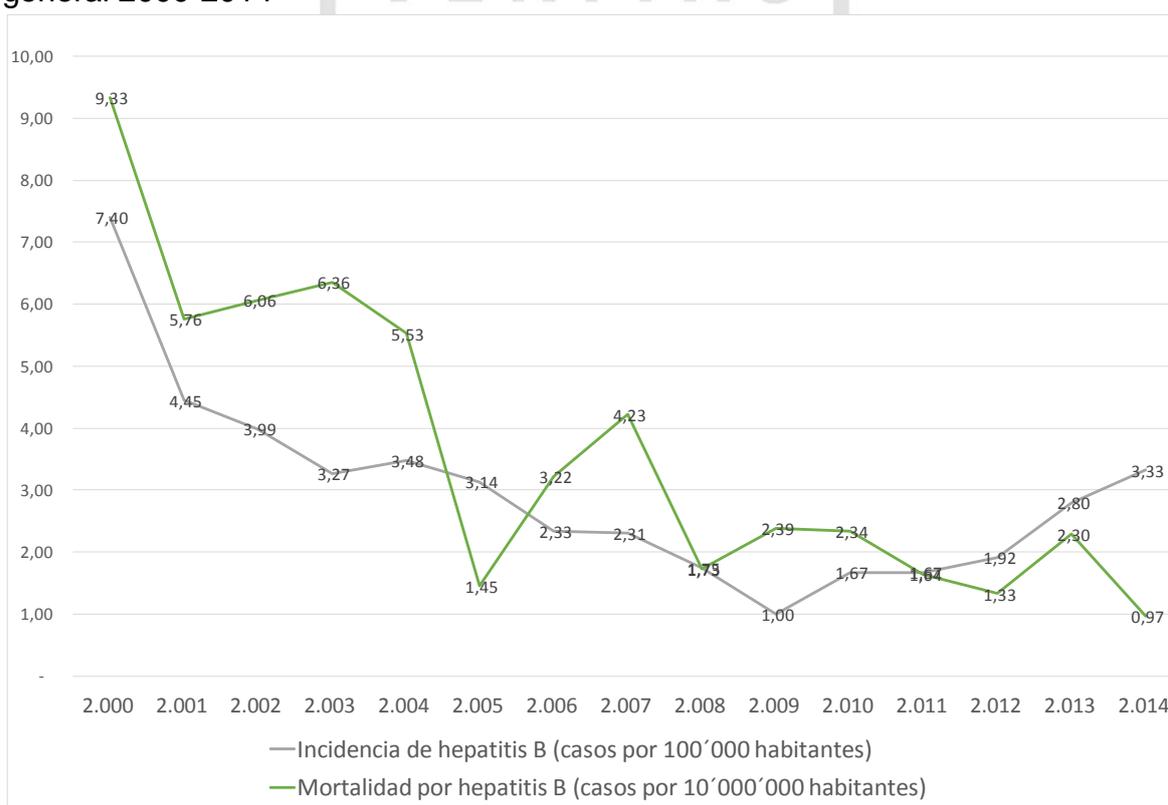
## **2.6 Aspectos éticos**

Por tratarse de un estudio no experimental no se transgrede los principios éticos médicos fundamentales como son los de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

## CAPÍTULO III RESULTADOS

En el período de estudio han sido registrados un total de 9894 (75.6%) casos de hepatitis B confirmados a nivel nacional, se registraron 3193 (24.4%) casos probables los que no han sido considerados para los cálculos estadísticos del estudio. El mayor número de casos se presentó en los quinquenios que van desde los 15 a 39 años, registrándose 5191(52.5%), seguido de los de 40 a 64 años con 2276 (23%) de casos, el menor número fue registrado en los quinquenios por encima de los 65 años a más de 80 años con 493 (4.9%). Los mayores de un año y los quinquenios hasta 14 años registraron 979 (9.8%) del total de casos. Fueron registrados 153 fallecidos en todo el período de estudio.

Gráfico n° 1 Tendencia de la morbi mortalidad por hepatitis B en la población general 2000-2014



Fuente: Dirección General de Epidemiología - MINSA-Perú, INEI-Perú.

Observamos tendencia a disminución de la tasa de incidencia y mortalidad por hepatitis B desde el año 2003 al 2012. En el 2013 se observa aumento de los casos. La tasa de mortalidad cayó considerablemente en el año 2005, después

del 2006 se mantiene con tendencia a disminución, observándose también un ligero incremento en el 2013 .

Al analizar la diferencia entre la morbilidad general antes (2003) y después de la aplicación universal de la vacuna, con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney, se encontró que el valor de p es igual a 0,037, resultando esta diferencia significativa. Es decir la morbilidad general fue mayor antes de la aplicación general de la vacuna. Para la diferencia de la mortalidad general el valor de p es igual a 0,005, resultando la diferencia significativa siendo también la mortalidad general igualmente mayor antes de la aplicación general de la vacunación.

El coeficiente de correlación de Pearson al correlacionar tasa de incidencia y mortalidad en la población general a nivel nacional fue  $r= 0,2155$  y positivo significa que a mayor número de casos mayor mortalidad, valor bajo menor de 0,5 pero estadísticamente significativo p igual 0,0006. En las regiones de Apurímac ( $r= 0.9760$ , p igual 0,0000), Cajamarca ( $r= 0.6808$ , p igual 0.0302) y Huancavelica ( $r= 0.6616$  p igual 0.0372) el valor del coeficiente fue alto mayor de 0,7 y estadísticamente significativo el valor de p fue menor de 0,005 en las 3 regiones, significa que hay correlación estadísticamente significativa.

El valor de correlación de Pearson entre cobertura de vacunación y la tasa de incidencia en población general es de  $r= -0,57$ , siendo esta inversa, moderada y no significativa (  $p = 0,08$ ).

El valor de correlación de Pearson entre cobertura de vacunación y la tasa de mortalidad en población general es de  $r= -0,129$  siendo esta inversa, muy baja y no significativa (  $p = 0,72$ ).

Tabla 1. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2000-2004 según regiones

REGION	2000	2001	2002	2003	2004	Promedio
Amazonas	17,65	16,72	9,95	3,29	14,83	12,49
Ancash	5,05	2,46	4,42	2,06	1,39	3,08
Apurímac	8,82	4,26	10,12	3,51	3,95	6,13
Arequipa	0,92	0,27	1,61	1,33	0,35	0,90
Ayacucho	11,02	6,57	11,09	18,16	11,11	11,59
Cajamarca	2,63	1,20	0,91	0,63	0,76	1,23
Callao	1,27	2,73	1,83	1,31	1,06	1,64
Cusco	29,22	15,27	9,69	9,61	4,02	13,56
Huancavelica	0,46	0,46	0,90	0,22	0,89	0,59
Huánuco	14,99	18,38	13,34	11,00	6,15	12,77
Ica	2,13	0,30	0,59	0,58	2,01	1,12
Junin	10,77	4,96	6,80	1,54	4,26	5,66
La Libertad	11,12	1,68	1,27	0,75	1,73	3,31
Lambayeque	2,49	7,19	2,87	1,86	12,21	5,32
Lima	2,82	1,72	2,64	1,79	2,06	2,21
Loreto	42,84	31,55	14,60	14,71	14,82	23,71
Madre de Dios	5,62	3,25	2,10	6,08	0,98	3,61
Moquegua		0,65			1,25	0,38
Pasco	42,28	6,67	13,95	22,19	11,17	19,25
Piura	0,37	0,61	0,30	1,20	2,74	1,05
Puno	0,41	0,32	0,16	0,24	0,16	0,26
San Martín	0,45	0,74	7,42	6,58	3,94	3,83
Tacna	6,00	0,73				1,35
Tumbes	0,54		1,56	3,57	1,00	1,33
Ucayali	33,82	11,28	5,65	3,13	4,74	11,73
<b>Total nacional</b>	<b>7,40</b>	<b>4,45</b>	<b>3,99</b>	<b>3,27</b>	<b>3,48</b>	<b>4,52</b>

(\*) Incidencia reportada en casos nuevos por cada 100'000 habitantes.

Fuente: Dirección General de Epidemiología -MINSA-Perú , INEI-Perú

40 a más
20 - 39.99
8 - 19.99
2 - 7.99
0.1 - 1.99
0

En el período previo a la universalización de la vacuna se han registrado en regiones consideradas de mediana y alta endemicidad tasas de incidencia por encima de 40 por 100 000

Tabla 2. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2005-2009 según regiones

	2005	2006	2007	2008	2009	Promedio
Amazonas	11,73	3,72	0,99	6,36	0,73	4,71
Ancash	0,83	0,64	0,36	0,72	0,45	0,60
Apurímac	2,54	3,67	28,95	2,72	1,13	7,80
Arequipa	1,99	0,60	0,08	1,09	1,41	1,03
Ayacucho	8,67	5,65	3,67	5,04	2,33	5,07
Cajamarca	0,62	0,41	0,27	0,07	0,07	0,29
Callao	0,81	2,04	2,23	2,30	0,11	1,50
Cusco	4,97	6,14	6,33	5,73	3,40	5,31
Huancavelica	1,10	0,65	0,22	0,86	1,48	0,86
Huánuco	8,75	6,78	5,72	5,79	3,42	6,09
Ica	0,28	0,42	0,28		0,14	0,22
Junín	4,47	2,06	1,88	1,64	1,24	2,26
La Libertad	1,10	1,51	1,07	1,29	0,41	1,07
Lambayeque	8,34	2,92	0,51	0,59	0,08	2,49
Lima	1,69	1,49	1,86	1,56	0,88	1,49
Loreto	11,66	11,81	8,79	1,25	1,75	7,05
Madre de Dios		2,77	2,69	11,32	10,17	5,39
Moquegua		0,61				0,12
Pasco	12,14	10,26	7,71	5,21	7,92	8,65
Piura	3,30	0,94		0,23	0,06	0,91
Puno	0,31	0,15	0,08	0,30		0,17
San Martín	1,94	2,59	0,54	0,66	0,39	1,22
Tacna	0,34		0,33			0,13
Tumbes				0,47	0,46	0,19
Ucayali	10,94	5,49	5,18	5,54	1,09	5,65
<b>Total nacional</b>	<b>3,14</b>	<b>2,33</b>	<b>2,31</b>	<b>1,75</b>	<b>1,00</b>	<b>2,10</b>

(\*) Incidencia reportada en casos nuevos por cada 100'000 habitantes.

Fuente: Dirección General de Epidemiología -MINSA -Perú, INEI- Perú

40 a más
20 - 39.99
8 - 19.99
2 - 7.99
0.1 - 1.99
0

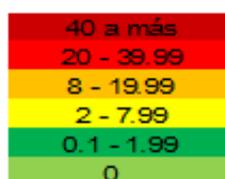
En el 2007 la región de Apurímac presentó la tasa de incidencia más alta a nivel nacional. En el año 2009, se registró la tasa de incidencia más baja.

Tabla 3. Incidencia de hepatitis B en población general durante el quinquenio 2010-2014 según regiones

REGION	2010	2011	2012	2013	2014	Promedio
Amazonas	0,24	0,24	1,68	0,24	0,95	0,67
Ancash	0,09	0,09		0,44	0,96	0,32
Apurímac	4,25	4,01	0,89	6,38	5,91	4,29
Arequipa	2,63	2,44	8,59	14,85	12,41	8,18
Ayacucho	2,31	3,65	5,10	18,26	29,51	11,76
Cajamarca	0,07	0,07	0,13	0,13	0,46	0,17
Callao	0,64	0,73	0,31	0,41	0,60	0,54
Cusco	5,73	4,21	6,19	9,07	6,88	6,41
Huancavelica	0,42		0,21	0,62	0,81	0,41
Huánuco	3,14	4,68	3,45	2,12	2,93	3,26
Ica		0,26		0,52	0,51	0,26
Junín	0,61	0,99	1,21	2,03	3,73	1,71
La Libertad	0,52	0,73	0,61	0,22	0,54	0,53
Lambayeque	0,83	0,33	0,08	0,24	2,16	0,73
Lima	1,61	1,66	1,43	1,45	2,50	1,73
Loreto	8,95	8,84	11,62	11,29	7,00	9,54
Madre de Dios	18,15	3,22	1,57	3,06	15,66	8,33
Moquegua	0,58		1,14	2,83	1,12	1,14
Pasco	4,44	4,74	4,37	4,34	4,64	4,50
Piura	0,11	0,17	0,06	0,44	0,55	0,26
Puno	0,07	0,15	0,22	0,65	0,43	0,30
San Martín	0,51	1,51	0,99	2,20	2,17	1,48
Tacna			0,30	3,00	0,59	0,78
Tumbes	0,45	2,67		0,86		0,80
Ucayali	2,37	1,91	0,42	0,62	2,86	1,63
<b>Total nacional</b>	<b>1,67</b>	<b>1,67</b>	<b>1,92</b>	<b>2,80</b>	<b>3,33</b>	<b>2,28</b>

(\*) Incidencia reportada en casos nuevos por cada 100'000 habitantes.

Fuente: Dirección General de Epidemiología -MINSA -Perú, INEI-Perú



En el período posterior a la universalización de la vacuna se ha encontrado disminución de la tasa de incidencia en todas las regiones con menor disminución en las regiones de mediana y alta endemicidad. En el año 2014 se ha presentado incremento de los casos en 13 regiones incluso en regiones consideradas de baja endemicidad como Arequipa, Lambayeque y Lima, la región de Ayacucho ha presentado la tasa más alta. Para el año 2014 la enfermedad se encuentra con persistencia al incremento en todo el Perú.

Tabla 4. Mortalidad por hepatitis B en población general en el período 2000 a 2014.

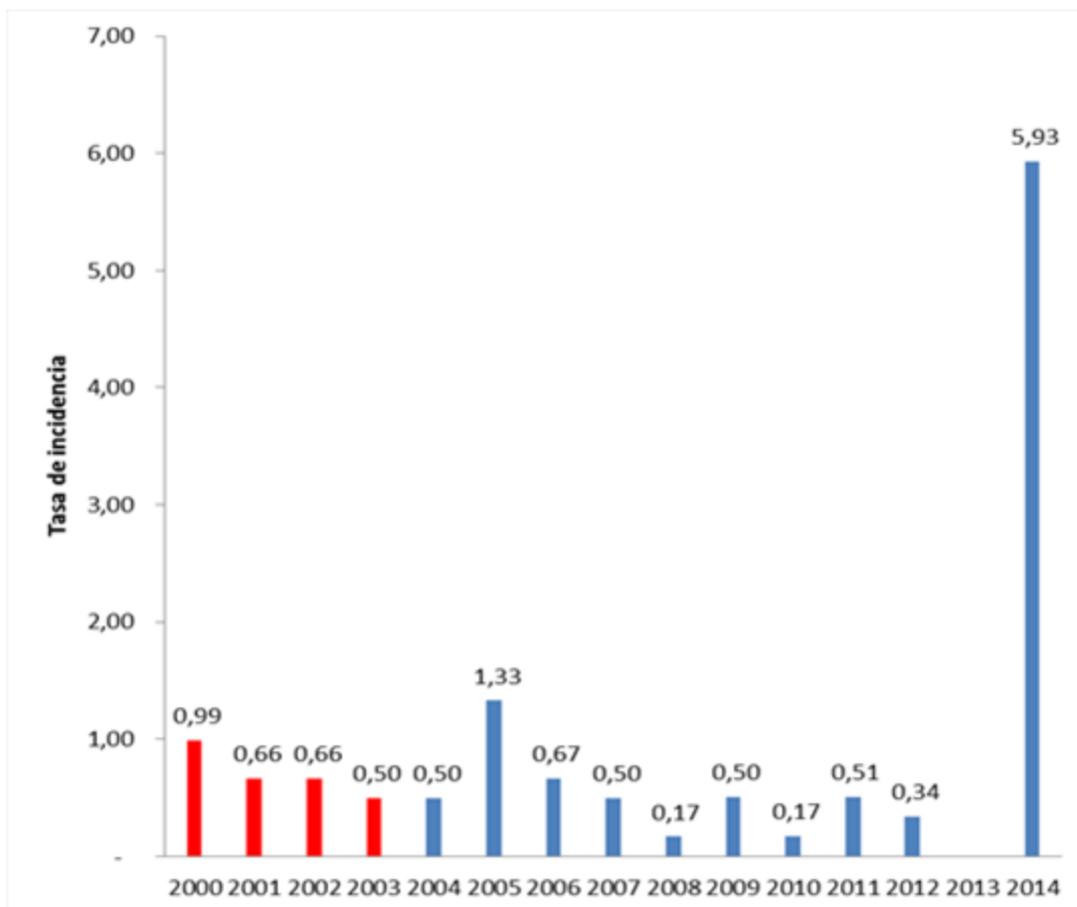
REGION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Amazonas	0,26	0,26	-	-	-	0,25	-	-	0,24	-	-	-	0,24	0,24	-
Ancash	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,09	-	-	-	-	-
Apurímac	0,24	-	-	-	0,70	-	-	0,23	-	-	-	-	-	-	-
Arequipa	-	-	-	-	-	-	0,09	-	-	0,08	0,16	0,08	-	-	-
Ayacucho	0,18	-	0,17	-	0,34	-	-	-	0,16	0,16	-	-	0,15	0,15	-
Cajamarca	0,14	0,14	-	-	-	0,14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Callao	-	0,51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cusco	0,60	0,26	0,08	0,33	-	0,08	0,32	0,48	0,24	0,08	0,15	0,15	-	0,15	0,08
Huancavelica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,21	-	-	-	-	-
Huánuco	0,13	-	0,26	0,13	-	-	-	0,12	-	0,24	0,12	-	-	-	-
Ica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Junín	0,50	0,08	0,17	-	0,57	-	0,24	-	-	-	-	-	-	0,08	0,07
La Libertad	0,07	-	0,06	-	-	-	-	0,06	-	-	-	-	-	-	-
Lambayeque	-	-	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lima	-	0,01	0,01	0,04	-	-	-	0,01	-	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01
Loreto	0,48	0,35	0,81	-	0,22	-	-	0,21	-	-	0,10	0,10	0,10	0,10	-
Madre de Dios	-	-	-	-	-	-	0,94	-	-	-	-	-	-	-	-
Moquegua	-	-	-	-	0,63	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pasco	-	-	-	1,84	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Puno	-	-	-	0,16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
San Martín	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tacna	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tumbes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ucayali	-	-	-	0,47	-	-	-	-	-	-	0,21	-	-	-	-
<b>Total nacional</b>	<b>0,09</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	<b>0,06</b>	<b>0,01</b>	<b>0,03</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>

Fuente: Dirección General de Epidemiología-MINSA.Perú

0
Menor a 1
De 1 a más

La tasa de mortalidad en la población general ha descendido progresivamente luego de la introducción universal de la vacunación, antes de la introducción universal de la vacuna, la tasa llegó hasta 0,09 y en el 2014 ha bajado hasta 0,01.

Gráfico nº 2. Tasa de Incidencia en Menores de un Año Período 2000-2014



Fuente: Dirección General de Epidemiología -MINSA-Perú, INEI-Perú

En los menores de un año también se encuentra tendencia a disminuir la tasa de incidencia de hepatitis B a partir de la introducción de la vacunación universal en el 2003, bajando hasta 0,17 en el 2008 y no hay registro de casos a nivel nacional en el 2013.

En el 2014 se muestra incremento considerable de la tasa de incidencia .

Tabla 5. Incidencia de hepatitis B en menores de 1 año durante el periodo 2000 a 2014 por regiones

REGION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Amazonas						10,24									11,17
Ancash										4,28					9,05
Apurímac															29,59
Arequipa			9,41												
Ayacucho	6,03														6,44
Cajamarca								2,86							3,24
Callao								6,38				6,36			
Cusco	7,07	3,55		3,58			3,64		3,67						3,98
Huancavelica															
Huánuco			4,96			4,94				4,99					16,14
Ica															
Junín										3,43					6,90
La Libertad	2,84	2,85													
Lambayeque	4,07														4,61
Lima		0,64	0,64	0,64		0,63	0,63	0,63				0,63	0,63		7,54
Loreto	4,01	3,98		3,94	11,80	3,93	7,88						4,20		13,24
Madre de Dios											37,40				
Moquegua															
Pasco												15,20			15,82
Piura						10,18									
Puno															
San Martín															12,35
Tacna															
Tumbes															
Ucayali	9,58														11,02
<b>Total nacional</b>	<b>0,99</b>	<b>0,66</b>	<b>0,66</b>	<b>0,50</b>	<b>0,50</b>	<b>1,33</b>	<b>0,67</b>	<b>0,50</b>	<b>0,17</b>	<b>0,50</b>	<b>0,17</b>	<b>0,51</b>	<b>0,34</b>	<b>-</b>	<b>5,93</b>

(\*) Incidencia reportada en casos nuevos por cada 100'000 habitantes

Fuente: Dirección General de Epidemiología -MINSA-Perú , INEI-Perú

40 a más
20 - 39.99
8 - 19.99
2 - 7.99
0.1 - 1.99
0

En 2014 se observa incremento importante en las regiones consideradas de mediana y alta endemicidad. En regiones como Lima, Lambayeque, Ancash, donde la incidencia en todo el período ha sido baja, en el 2014 también se ha presentado incremento importante.

Con relación a la mortalidad en los menores de un año solamente se ha reportado un fallecido en la región Junín en todo el período de estudio.

Tabla 6. Cobertura de vacuna para hepatitis B en menores de 1 año durante el periodo 2000 a 2014 por regiones

REGION	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	PM
Amazonas	80,58	84,61	73,94	78,20	89,60	79,49	83,80	93,50	88,07	90,67	84,25
Ancash	94,46	92,85	78,02	101,10	91,80	92,03	89,90	90,10	86,37	92,33	90,90
Apurímac	49,57	90,38	79,78	87,10	81,50	72,34	69,30	78,80	72,13	75,43	75,63
Arequipa	90,14	92,59	82,65	89,10	99,00	99,36	99,10	103,40	101,27	108,24	96,48
Ayacucho	99,26	63,79	57,22	93,20	80,50	73,75	67,40	69,70	69,78	70,64	74,52
Cajamarca	80,82	97,53	85,53	102,90	94,70	89,83	80,20	82,20	85,02	87,79	88,65
Callao	116,69	119,33	96,66	108,20	112,90	117,68	118,90	130,50	115,56	117,94	115,44
Cusco	84,85	88,26	69,24	84,10	87,60	86,82	92,60	82,80	86,61	90,51	85,34
Huancavelica	97,71	75,08	59,30	68,20	64,30	62,61	56,30	54,20	52,98	58,81	64,95
Huánuco	78,79	92,83	77,53	90,70	83,90	79,94	77,00	75,10	73,76	81,60	81,12
Ica	81,29	93,03	67,84	81,10	111,40	108,12	113,60	113,30	105,54	110,51	98,57
Junin	78,93	96,82	79,75	91,70	86,20	82,23	75,90	79,70	75,45	77,67	82,43
La Libertad	41,97	97,96	72,10	96,30	93,00	99,06	97,00	95,10	97,37	96,37	88,62
Lambayeque	81,14	97,74	79,64	94,30	93,90	96,72	97,70	98,50	93,88	87,21	92,07
Lima	68,17	97,41	74,42	92,00	92,80	94,82	96,00	101,70	87,87	88,22	89,34
Loreto	87,24	96,17	82,31	72,00	91,80	102,18	94,60	101,00	97,30	96,39	92,10
Madre de Dios	97,38	140,65	95,89	108,70	116,40	124,08	128,50	125,80	100,93	91,44	112,98
Moquegua	93,28	110,14	81,85	104,00	104,20	92,63	102,00	90,00	99,85	104,25	98,22
Pasco	99,47	100,16	79,78	98,70	82,30	85,09	92,80	85,90	84,00	81,46	88,97
Piura	40,71	96,84	92,47	97,70	101,30	101,57	96,80	107,40	94,26	93,57	92,26
Puno	78,00	88,45	73,49	73,40	69,10	70,49	70,70	70,40	61,04	61,44	71,65
San Martín	170,93	110,56	85,41	111,20	108,70	103,05	105,20	112,60	113,81	99,95	112,14
Tacna	78,49	95,14	75,17	91,90	85,20	87,19	86,90	86,80	86,70	87,40	86,09
Tumbes	95,40	104,63	94,08	107,90	116,60	112,56	116,20	117,50	113,04	116,44	109,43
Ucayali	76,42	102,28	80,65	91,40	129,70	113,95	104,20	114,50	116,06	71,84	100,10
<b>Total nacional</b>	<b>78,39</b>	<b>95,36</b>	<b>77,53</b>	<b>91,60</b>	<b>92,50</b>	<b>92,50</b>	<b>91,20</b>	<b>94,40</b>	<b>88,16</b>	<b>88,42</b>	<b>89,01</b>

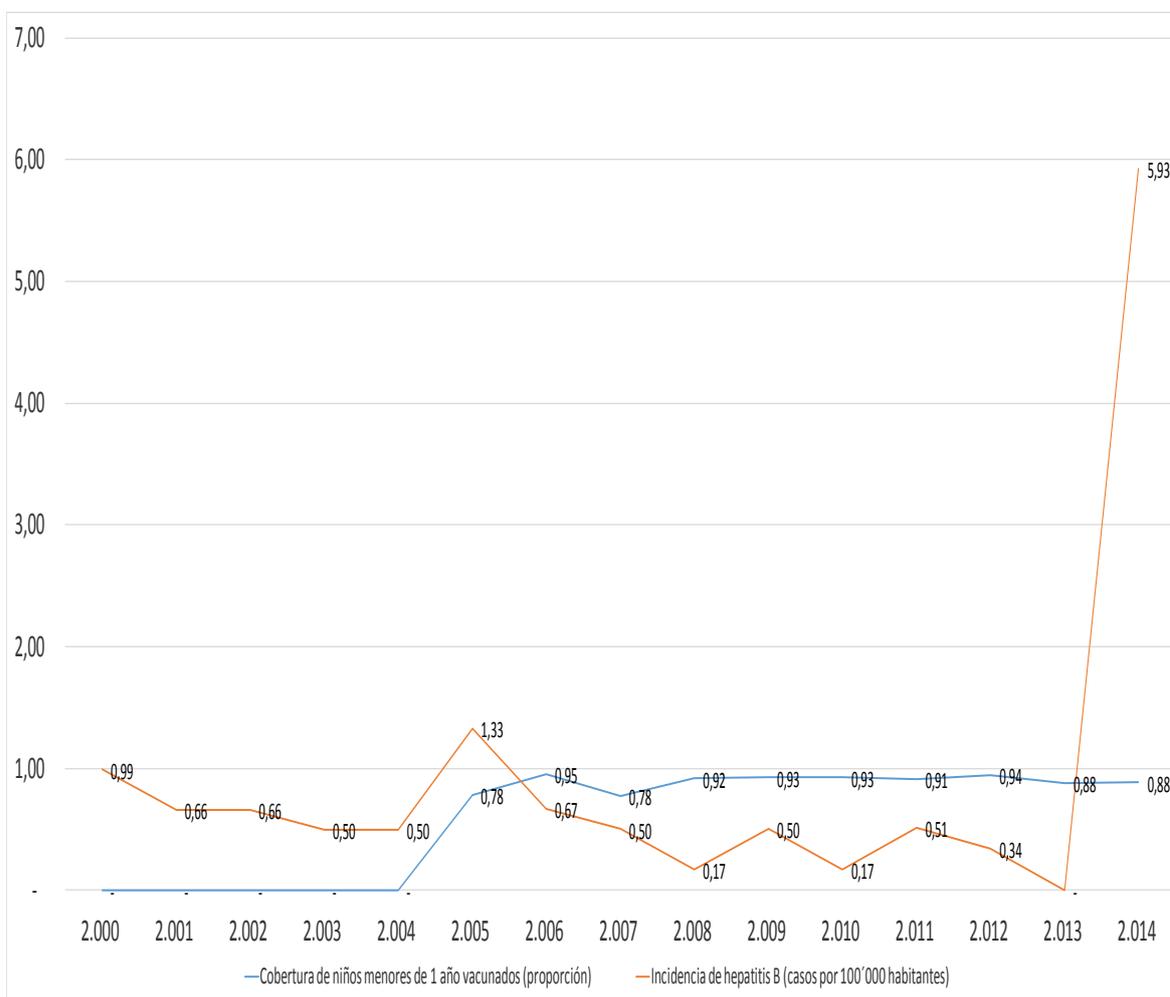
Fuente: Oficina General de Estadística e Informática MINSA-Perú

100 o más
De 80 a 100
Menor a 80

La mayoría de regiones ha alcanzado una cobertura entre 80-100%, Puno, Huancavelica, Ayacucho, Apurímac, registran coberturas menores al 80%.

Madre de Dios, San Martín, Ucayali, Tumbes y Callao, alcanzaron coberturas de más del 100%. En los dos últimos años del período de estudio la cobertura a nivel nacional presenta una tendencia en disminución con relación a los 5 años previos.

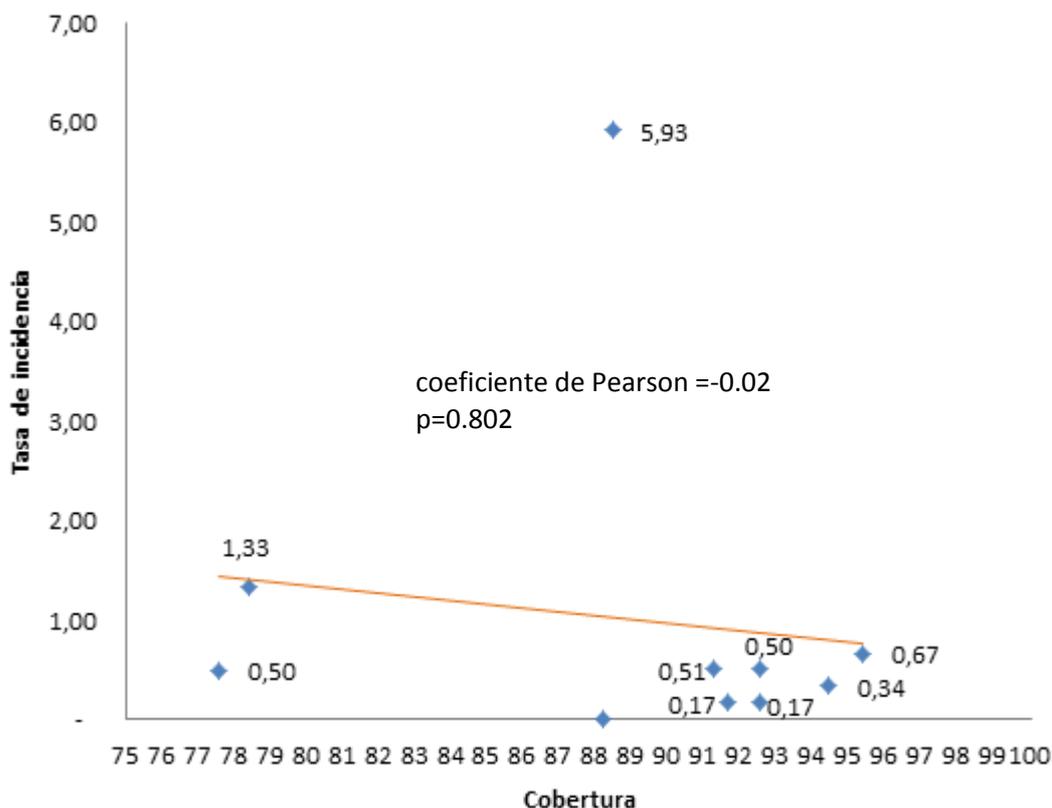
Gráfico n° 3 Tendencia de la Cobertura de vacunación para hepatitis B y la morbilidad en niños menores de 1 año durante el período 2000-2014



Fuente: Oficina General de Estadística é Informática MINSA-Perú, INEI. Perú

Observamos que la tasa de incidencia para los menores de un año tiene tendencia a disminuir en los años posteriores a la vacunación, en el 2013 se evidencia un incremento considerable. La cobertura de vacunación se ha mantenido con tendencia al incremento. Desde el 2013 se observa tendencia a disminución la que ha persistido en el 2014.

Grafico n°4 Correlación entre la cobertura de vacunación y la tasa de incidencia de hepatitis B en menores de un año



Fuente: Dirección General de Epidemiología / OGEI -MINSA -Perú, INEI-Perú

El coeficiente de correlación de Pearson al correlacionar cobertura de vacunación con la tasa de incidencia en la población menor de un año a nivel nacional fue de  $r = -0,02$ , valor inverso significa que a mayor cobertura menor incidencia de la enfermedad, la correlación es baja, menor de 0,5 y no significativa ya que el valor de  $p$  igual a 0,802 es mayor de 0,05.

Al analizar la correlación por regiones, Piura presenta la mejor correlación con un valor alto del coeficiente  $r = -0,9710$ , mayor de 0.7 y una  $p$  igual 0,0000 estadísticamente significativa.

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN

Encontramos tendencia a la disminución tanto de la incidencia como de la tasa de mortalidad por hepatitis B en la población general a través de los años desde que se implementó la vacunación universal para todos los menores de un año en el 2003 (gráfico n°1), la diferencia es estadísticamente significativa para ambos indicadores. Nuestros resultados concuerdan con lo encontrado por una gran cantidad de estudios de investigación realizados a nivel mundial utilizando diferentes diseños de estudios.

Como el realizado en Paraná para identificar el impacto de la vacuna contra hepatitis B en la reducción de esta enfermedad entre el 2001 al 2011, se utilizaron datos secundarios de hepatitis B, de 2001 a 2011 y coberturas de la vacunas hepatitis B, de 1995 a 2011, obtenidos del DATASUS, SINAN y el Programa de Inmunización. Se observó reducción de la incidencia de hepatitis B y cobertura de vacunación por encima del 95%.<sup>20,16,39</sup>

Igualmente el estudio publicado en el 2010 que se realizó con el objetivo de determinar la eficacia y el impacto de vacunación dirigida a la vacunación de los niños Holandeses con al menos un padre nacido en un país endémico VHB.

Se utilizó la base de datos del registro de vacunación holandesa para determinar la cobertura de la vacuna para el VHB y DTP-IPV-Hib en la población y la incidencia del VHB se determinó en niños de 0-4 años que nacieron después (2003-2007) y antes (desde 1990 hasta 2002) en que se introdujo en el programa de vacunación la vacuna contra el VHB.

En este trabajo Holandés se muestra que la incidencia en los niños nacidos después de la introducción de vacunas VHB es menor en comparación con la incidencia en niños nacidos antes del inicio de este programa de vacunación. Este resultado es consistente con una buena cobertura de la vacuna contra el VHB.<sup>64</sup>

En Perú, en Huanta (Ayacucho) los resultados de la vacunación se midieron en función de la tasa de infección por el VHB antes de la vacunación (1994) que alcanzaba de 24,4 a 30,4% y 3 años después (1997) de su implementación en zonas de alta endemicidad en niños de 3 a 4 años, luego de la vacunación se alcanzó 2,3- 5,1%, lo que representó una reducción significativa.<sup>84</sup>

En el año 2013 se publicó un estudio seroepidemiológico de diseño transversal para evaluar el impacto al 2011 del programa de vacunación en una muestra compleja (por conglomerados y bietápica) en los nacidos entre 2006 a 2007 en tres provincias de Camboya: Phnom Penh (urbano), Kratie (rural) y Ratanakiri (remoto). Los investigadores concluyeron que en Camboya se ha avanzado en la disminución de la carga de la infección por VHB crónica entre los niños.<sup>35</sup>

Diferente a lo encontrado por nosotros, un estudio realizado en Papua Nueva Guinea para evaluar el impacto de la vacunación reportó una prevalencia alta de hepatitis en una población de niños que había recibido las 3 dosis de la vacuna.<sup>8</sup>

Si bien la tendencia de los indicadores de la morbilidad y mortalidad en la población general es a disminuir, observamos que la tasa de incidencia ha presentado variaciones en el tiempo( gráfico n°1) , la menor incidencia se registra en el año 2009 llegando a un caso por 100 000 a nivel nacional es la tasa más baja registrada en todo el período de estudio, esta caída puede estar reforzada por la campaña de salud que se realizó en el año 2008 con el objetivo de avanzar en el control de la enfermedad y fue realizada en la población menor de 20 años y grupos con factores de riesgo.<sup>3</sup>

No hemos encontrado estudios de investigación nacionales similares al nuestro en que se analicen los indicadores de morbimortalidad por año y por región para poder comparar nuestros resultados con otros de nuestra realidad, por lo que podría ser uno de los primeros de este tipo que pueda servir de referencia para futuros estudios similares.

Desde el año 2012 se evidencia incremento sostenido de la incidencia llegando a 3,3 casos por 100 000 en el 2014, comparado con 1,67 en el 2011, este comportamiento se puede explicar planteando la hipótesis de una mejora en los diagnósticos, registros y reportes de los casos en las zonas endémicas, que por lo

agreste de la geografía era difícil la comunicación lo que ocasionaba sub registro, actualmente gracias al avance de la tecnología de comunicaciones a través de internet se están superando estos obstáculos. Al hacer el análisis por regiones encontramos que tasas de incidencia más altas se han registrado en los años previos a la universalización de la vacunación ( tabla n°1) llegando hasta más de 42 por cada 100000 casos en la regiones consideradas de mediana - alta endemicidad. En el quinquenio 2005-2009 ( tabla n°2) en año 2009 se registraron solamente en dos regiones tasas de incidencia por encima de 7.9 por 100000 en Madre de Dios y Cerro de Pasco, en todas las demás regiones la tasa de incidencia fue menor a 3,5 casos por 100 000, lo que podría sugerir que la vacunación está teniendo efectos positivos. En el quinquenio 2010-2014 ( tabla n°3 ) se observa incremento de la incidencia en regiones como ejemplo Arequipa en la que históricamente la incidencia era baja, este fenómeno se podría explicar porque el Perú se caracteriza por su heterogeneidad en el sentido de endemicidad, se han establecido zonas de baja intermedia y alta en la selva peruana y algunos valles interandinos de la vertiente oriental de los Andes.<sup>4</sup>

En los últimos años es probable que las migraciones hayan favorecido la dispersión de la enfermedad a zonas no endémicas, Arequipa es una región que ha tenido y tiene un crecimiento económico importante y está rodeado de las regiones de Cuzco, Ayacucho, Apurímac, regiones que se han caracterizado por ser consideradas de mediana y alta endemicidad, es probable que pobladores portadores crónicos infectados por el VHB de estas zonas hayan migrado en busca de mejoras económicas a la ciudad de Arequipa, diseminando la enfermedad. En el Perú no existen datos suficientes que nos indiquen la proporción de población a nivel nacional portadora crónica del virus, la que se caracteriza por permanecer asintomática y diseminando la enfermedad hasta que la cirrosis y el carcinoma hepatocelular las vuelven clínicamente aparentes.<sup>6</sup>

Un estudio informó que en una población residente en una localidad periurbana de Lima, luego de 7 años de convivencia con migrantes de áreas hiperendémicas, la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg se incrementó de 2% a 3,5%.<sup>3-6</sup>

Es necesario conocer la prevalencia de los casos crónicos a través de un estudio seroepidemiológico en las zonas donde la enfermedad se ha diseminado y se están registrando incremento de los casos.

En la regiones de alta y mediana endemicidad como Ayacucho, Madre de Dios, Cusco, Pasco y Loreto se evidencia incremento progresivo de la incidencia entre el 2010-2014, de todas ellas, Ayacucho es la que registra la mayor tasa seguido de Madre de Dios y Loreto (tabla n°3), la mejora económica que ha experimentado el país en estos últimos años ha generado el incremento de algunas conductas de riesgo, como, la aplicación de tatuajes, piercing y otros procedimientos cosméticos, también se han incrementado las conductas sexuales de riesgo, la drogadicción, la homosexualidad, que incrementan el contagio del virus de la hepatitis B.

En el noroeste de China se realizó un estudio en una zona de alta prevalencia, concluyeron que el tener contacto en el hogar con los portadores del VHB y el reporte de tratamientos de belleza en lugares públicos representó factores de riesgo de infección por el VHB.<sup>18</sup>

Se ha publicado un estudio que reporta la existencia de virus mutantes immunoepitope de origen natural, que cambiaron su inmunogenicidad y conducen a escapar de respuesta inmune de la vacuna y pueden causar infección por el VHB.<sup>48</sup>

La aparición de sepas mutantes es una nueva variable a considerar en la explicación del incremento de la incidencia de la hepatitis en estas regiones de alta y mediana endemicidad en las que a pesar del esfuerzo de la universalización de la vacunación en los menores de un año y las campañas realizadas, la enfermedad no se ha logrado controlar del todo y probablemente estemos muy lejos de poder erradicarla.

Al analizar la incidencia por grupos etareos encontramos que los quinquenios de mayores de uno a 14 años registran un porcentaje bajo de casos (9.8%) probablemente como resultado de la universalización de la vacuna en menores de

un año aplicada en nuestro país desde hace 12 años. Este resultado coincide con un estudio realizado en Turquía en el año 2013 en el cual evaluaron el impacto de las estrategias de prevención y control de las tasas de notificación de la hepatitis B en el período de 1990 a 2012, utilizando datos del sistema nacional de vigilancia. Los investigadores concluyeron que existe una tendencia al alza de las tasas de infección por hepatitis B hasta el año 2005, a partir del cual se dio una disminución constante. Se produjo el descenso más espectacular entre los niños menores de 15 años, poniendo de relieve los beneficios de la vacunación y las estrategias para la promoción de la vacunación.<sup>47</sup>

Igualmente en el 2010 fue publicado un estudio que se realizó en China para evaluar el efecto del programa de vacunación universal contra la hepatitis B infantil, se realizó una encuesta en la provincia de Shandong, China, entre los niños de 1-14 años, se encontró que la infección de la hepatitis B se redujo de 46% en la encuesta de 1992 a 4%, respectivamente, en la encuesta de 2006, concluyendo que el grupo de niños de 1-14 años redujo la infección.<sup>66</sup>

En el grupo de menores de un año la incidencia tiene tendencia a disminuir (gráfico n°3) salvo en el año 2005 que se encontró una pequeña elevación de la incidencia 1,33 por 100 000, se ha identificado que las regiones más afectadas fueron Amazonas (10,24 por 1 000 000), Huánuco (4,94 por 1 000 000) y Loreto (3,93 por 1 000 000), esta elevación se debe probablemente a que estas regiones consideradas en el nivel de mediana a alta de endemicidad existen probablemente muchas variables que intervienen y no han sido identificadas lo que hace difícil el control de la enfermedad a pesar de las estrategias que se implementan, como la universalización de la vacunación en el año 2003.

En el año 2013 no se ha evidenciado registro de casos a nivel nacional en este grupo etareo (gráfico n°3), esto se podría explicar porque este es el grupo directamente favorecido por la vacuna, donde el impacto de la vacunación debe mostrar mejores resultados cuando el contexto de toda la realidad lo favorece ó puede ser pérdida de información debido a una insuficiente gestión de la misma en nuestro país.

Relacionado con la ciudad de Lima Capital del Perú en casi todo el período de estudio la tasa de incidencia en este grupo etareo se ha mantenido sin variación, evidenciándose desde el año 2014 un incremento como en la mayoría de las regiones del país.

En el 2014 (gráfico n°3) se ha evidenciado un incremento considerable de la tasa de incidencia en los menores de un año, identificándose 5,93 x 100 000, igualmente que en la población general los casos se han incrementado de manera importante en 14 de las 25 regiones (tabla n°5), registrando mayor incremento las regiones consideradas de mediana-alta endemicidad, como Apurímac, Pasco, Huánuco, Madre de Dios, Cusco, Loreto, Ayacucho, Amazonas, también se ha evidenciado incremento en la regiones de Ancash, Cajamarca, Junín, Lambayeque, Lima, San Martín y Ucayali, cabe mencionar que en la región de Arequipa no se han registrado casos en todo el período de estudio en este grupo etareo.

El incremento de la incidencia puede estar relacionado con la caída de la cobertura de vacunación, que bajó al 88,16 en el año 2013, 4 puntos menos que el promedio de los cinco años anteriores la cobertura de vacunación se define como, la proporción estimada de la población objetivo que ha recibido las dosis de vacunas recomendadas y son un indicador del estado de vacunación; para mantener la eliminación de las enfermedades inmunoprevenibles se recomiendan coberturas mínimas del 95%.

No hay consenso en la cantidad de años de protección de la vacuna algunos investigadores han encontrado una protección entre 7 y 9 años luego de la vacunación en los menores de un año y proponer un refuerzo en la adolescencia.<sup>27</sup> Otros no han podido obtener una conclusión con validez científica.<sup>68</sup>

Han pasado 12 años desde la implementación de la vacuna y puede ser posible que estemos frente a este fenómeno.

Otra nueva variable a considerar es que todas las vacunas de HBV de ingeniería genética actualmente disponibles son producidas con el genotipo A2 serotipo, ADW; uno de los diez genotipos conocidos cuya distribución varía a nivel mundial.

Se ha informado casos de infecciones raras por VHB en los donantes de sangre infectados con HVB genotipo no A2 lo que ha suscitado dudas sobre la protección cruzada conferida por vacunas VHB-A2.<sup>7</sup>

En nuestro país el genotipo predominante es el F.<sup>5</sup>

Este fenómeno es importante considerarlo para estudios futuros de investigación, ya que la posibilidad de una probable falta de respuesta inmunológica a la vacuna convencional podría estar sucediendo en nuestra población, especialmente en las zonas hiperendémicas y la vacunación no proteger a la población de estas zonas contra la hepatitis B. Otra posibilidad es que por lo agreste de nuestra geografía la vacunación no esté llegando a la población de mayor riesgo de infección .

Otro aspecto importante a considerar en este grupo etareo es que la edad en la que ocurre la infección es gravitante para el desarrollo de infección crónica, cirrosis, cáncer hepático. Si la infección ocurre al nacimiento, la probabilidad de quedar como portador crónico es de 90%, si la infección ocurre entre 1 – 4 años esta probabilidad está entre 30-50%.<sup>3</sup>

Es importante recomendar a los padres de los niños que tuvieron la enfermedad un seguimiento en los años posteriores, por el riesgo de desarrollar las complicaciones de la infección a temprana edad.

Con relación al grupo etareo más afectado son los adolescentes mayores, jóvenes y adultos jóvenes probablemente porque en estos grupos no se ha universalizado la vacunación contra el VHB y la campaña del 2008 no fue suficiente para controlar la enfermedad, este grupo etareo por su naturaleza está más expuesto a conductas de riesgo, Igualmente un estudio realizado entre universitarios en la región de Abancay encontró en la población estudiada entre 18-37 años que el 28,3% había padecido Hepatitis B.<sup>57</sup>

Un estudio realizado en China muestra mayor prevalencia de hepatitis en un grupo de mujeres entre los 18 y 25 años antes de implementar un programa de vacunación.<sup>13</sup>

Nuestros resultados también concuerdan con un estudio realizado en Paraná Brasil para estudiar el impacto de la vacunación en una población de 14 434 casos estudiados, el 86,5% correspondió al grupo etareo entre 20 y 59 años, un alto porcentaje se infectó por transmisión sexual.<sup>20</sup>

Con relación a Lima, capital del Perú, que concentra el mayor porcentaje de la población, encontramos que la tasa de incidencia en la población general (tabla n°2) en el período posterior a la vacunación se ha mantenido con tendencia a disminución estable, registrándose la más baja en el 2009 llegando a 0,88 por cada 100 000 , en el 2014, también se ha registrado incremento registrándose la tasa más alta de todo el período, es probable que se deba a la migración interna de las zonas de mediana y alta endemicidad a la capital en busca de mejoras en la condición socioeconómica. Con relación a la tasa de mortalidad en la capital (tabla n°4) esta se ha mantenido sin variación en los años del periodo de estudio.

Relacionado con la mortalidad, hemos observado que la tasa (gráfico n°1) a través de los años del período de estudio se ha mantenido con tendencia a disminución de manera estable. La tasa de mortalidad en todo el período de estudio se mantuvo en menos de uno en 24 regiones ( tabla n°4), solamente en la región de Cerro de Pasco en el 2003 se registró 1,84, a partir de ese año es cero.

Es probable que la aplicación de la estrategia de universalización de la vacunación ya esté mostrando su primer efecto positivo en mantener esta tendencia de disminución de la mortalidad por hepatitis, principalmente en las regiones de mediana y alta endemicidad donde la vacunación en los menores de 1 año se incluyó en el programa ampliado de inmunizaciones desde 1996.<sup>19</sup>

No hemos estudiado las causas de mortalidad por hepatitis, pero las cifras encontradas son muy diferentes a las reportadas en un estudio realizado en el 2006 por investigadores peruanos, los que informan una tasa de mortalidad a nivel nacional de 1,98 por 100 000 por cáncer de hígado asociado a hepatitis B y 17,9 por 100 000 asociado a cirrosis por hepatitis B.<sup>3</sup>

Estudios realizados en diferentes partes del mundo han reportado disminución de la mortalidad por hepatitis luego de un período posterior a la vacunación.

Un estudio realizado en Taiwán, donde la hepatitis fulminante ha sido documentada en infantes nacidos de madre portadoras del VHB, especialmente aquellas positivas para el anticuerpo contra el antígeno E, luego de un período de tiempo que se implementó la vacunación, la mortalidad por hepatitis fulminante se redujo significativamente a 1,71 por 100.<sup>6</sup>

Con relación a la vacunación contra HBV en los menores de un año esta se implementó a nivel país en 1996, inicialmente se decidió incorporar la vacuna contra HBV en el Programa Ampliado de Inmunizaciones para este grupo etareo, en residentes de áreas de mediana y alta endemicidad, los 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 económicos de 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.<sup>3</sup>

Hemos encontrado que la cobertura mínima recomendada de 95% para alcanzar un buen control y eliminación de la enfermedad <sup>101</sup> solamente se logró en el año 2006 (Tabla n°6).

La cobertura más baja se presentó en el año 2007 con 77,53%, en los siguientes años hasta el 2012 el promedio nacional alcanzado fue de 89,01%, ubicándonos dentro de los 184 países informados por la OMS los que en el 2014 tuvieron una cobertura de vacunación entre 82-92%.

En el año 2013 se evidencia una caída de la cobertura que llegó a 88,1% lo que se ha mantenido en el 2014. Se ha identificado brechas entre algunas regiones comparado con el promedio nacional, es así que solamente 9 regiones de las 24 superan el promedio, Huancavelica tiene el promedio más bajo con 64,95 de cobertura seguido de Puno con 71,65, es importante mencionar que en las zonas

consideradas de mediana-alta endemicidad como, Ayacucho, Cusco, Apurímac, Huánuco, Pasco, la cobertura encontrada está por debajo del promedio nacional.

Es probable que no se estén alcanzando las coberturas recomendadas para alcanzar el control y la eliminación de la enfermedad por diversas variables, el difícil acceso geográfico para acceder a los servicios de salud en algunas regiones, mitos y creencias de la población que asocian la vacunación con la aparición de algunas enfermedades, como el autismo, esterilidad en las niñas, insuficiente información a la población sobre las bondades de la vacunación y el cumplimiento del número de dosis que el niño debe recibir para estar protegido asociado al alto porcentaje de analfabetismo materno principalmente en las zonas rurales en nuestro país. Por otro lado hay que considerar también la posibilidad de fallas en el sistema integrado de seguimiento de las dosis que debe recibir el niño para considerarlo protegido, así como fallas en la planificación y gestión de las vacunas ó existe todavía la posibilidad del sub registro .

Nuestra cobertura comparada con otras alcanzadas por diversos países en el mundo resulta estar por encima en algunos casos y por debajo en otros. En el mundo la cobertura global de vacunación reportada para el año 2014 está entre 82-92%.<sup>101</sup>

En países considerados como baja endemicidad como Holanda, la cobertura de vacunación en el 2005 fue reportada por un estudio de investigación en 89,6%.<sup>64</sup> En Colombia para 2003, 66.8%.<sup>55</sup>, en la China la cobertura alcanzó 93%.<sup>66</sup>

Según los resultados encontrados no estamos lejos en alcanzar el Acuerdo de OMS de procurar alcanzar para el 2020 una cobertura vacunal  $\geq 90\%$  a escala nacional y  $\geq 80\%$  en cada distrito.<sup>101</sup>

Al analizar la correlación entre cobertura de vacunación y la tasa de incidencia en este grupo etareo encontramos que existe una correlación negativa ( gráfico n°4), significa que a mayor cobertura menor incidencia de hepatitis, pero aún en un nivel bajo y estadísticamente no significativo. Este comportamiento es probable que se dé porque ninguna región ha alcanzado de manera sostenida el 95% de la

cobertura como es la recomendación de la OPS y que la correlación (que evidencia el efecto de la intervención) recién podría visualizarse cuando se supere ese punto de quiebre ó con más años de intervención. Al analizar la correlación por regiones , Piura mostro el mejor resultado con una correlación negativa de un nivel alto y estadísticamente significativa en esta región la vacunación muestra un buen impacto en la disminución de la incidencia de la hepatitis.

Una limitación del estudio es que el número de celdas vacías en los registros es considerable, así como no disponer de la cantidad de la población por grupo etareo por cada año de estudio y por región, no permitió hacer los sub-análisis más precisos y detallados .

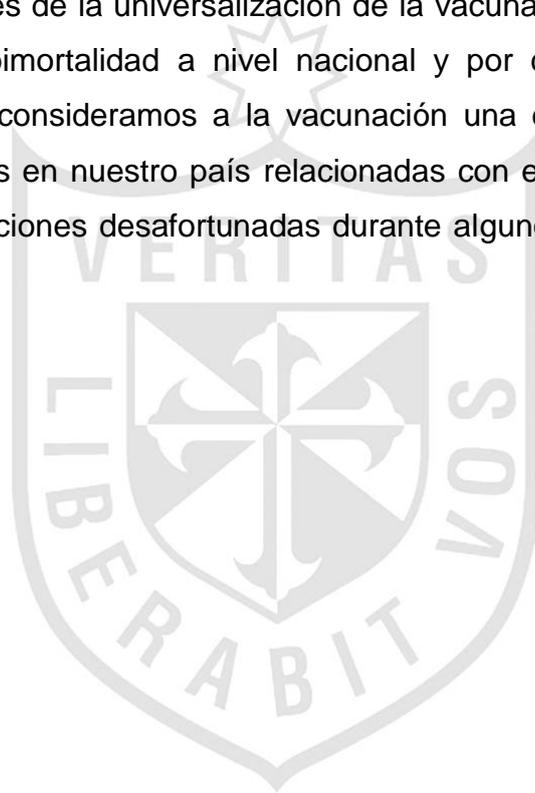
No hemos podido diferenciar el "0" de los missings (datos perdidos). En las celdas vacías hemos asumido que el dato era "0" pero también podría ser que el dato no fue registrado.

Finalmente, podemos mencionar que toda la base de datos obtenida fue proporcionada por la institución rectora de la salud en el Perú, que corresponde al Ministerio de Salud a través de la dirección General de Epidemiología y de la Oficina General de Estadística e Informática y los datos sobre cantidad de población de las bases del Instituto Nacional de Estadística e Informática, por lo que a pesar de vacios en el registro de los datos los resultados del análisis minucioso que se realizó a cada una de las 25 regiones del país en los 12 años del período de estudio, aproximan los resultados a lo que está sucediendo en nuestra realidad en lo relacionado con la hepatitis B, los indicadores de morbilidad y la estrategia de universalización de la vacunación en los menores de un año.

Un aspecto importante del estudio, es que aporta información actualizada a nivel nacional, regional y por cada año del período de estudio sobre esta patología, problema importante de salud pública nacional y mundial es probablemente uno de los primeros estudios de este tipo y contribuye a identificar problemas nuevos para ser estudiados en el futuro por investigadores que tengan interés en contribuir al logro del control de la enfermedad en el país.

La información obtenida puede servir de base a las instituciones que corresponden, para reformular y/o fortalecer las estrategias tendientes a controlar y en el futuro erradicar esta enfermedad en nuestro país. Para lograr el control de una enfermedad se aplica un programa de estrategias y acciones tendientes a controlar las diversas variables implicadas en la génesis, evolución y efervescencia de la enfermedad, acorde con las posibilidades socioeconómicas de los países.

En esta investigación hemos estudiado el impacto de la vacunación universal para hepatitis B antes de la universalización de la vacuna en el 2003 y sobre los indicadores de morbimortalidad a nivel nacional y por cada región y año del período de estudio, consideramos a la vacunación una de las estrategias más importantes aplicadas en nuestro país relacionadas con el control de la hepatitis B, con algunas variaciones desafortunadas durante algunos años del período de estudio.



## CONCLUSIONES

La tendencia de los indicadores de morbilidad es a disminuir en los años posteriores a la introducción de la vacunación en la población general y en los menores de un año. Sin embargo la correlación es aún de nivel bajo y no significativo.

Desde el año 2010 se evidencia incremento de la incidencia en las regiones consideradas de mediana y alta endemicidad, asimismo en regiones que no están consideradas en ese grupo como la región Arequipa también están presentando incremento importante. La mortalidad se ha mantenido con una tendencia estable.

La cobertura de vacunación a nivel nacional en la mayoría de los años del período se ha mantenido por encima del 90%, sin llegar al 95%.

Las coberturas de vacunación en las regiones consideradas con alta-mediana endemicidad aún son bajas.

En los años 2013 y 2014 la cobertura a nivel nacional ha disminuido relacionado con los cinco años previos.

Este estudio en el que se ha realizado un análisis nacional y por cada región, por año de los 15 del período de estudio acerca del impacto de la vacunación para la hepatitis B en los indicadores de morbilidad es uno de los primeros y servirá de referencia para estudios posteriores similares.

Los resultados sugieren que la estrategia de universalización de la vacuna está logrando un avance en el control de la hepatitis B en nuestro país.

## RECOMENDACIONES

Redoblar los esfuerzos para la universalización de la vacunación contra la hepatitis B a toda la población a corto plazo principalmente en las regiones en las que en los últimos años se ha registrado incremento de los casos y a mediano plazo en todo el país. Implementar estrategias específicas y dirigidas a superar la baja cobertura en las zonas hiperendémicas .

Realizar estudios de investigación sobre seroprevalencia de anticuerpos protectores ( anti VHBsAg) y serotificación , ya que existe la posibilidad de una probable falta de respuesta inmunológica a los serotipos que componen la vacuna actual ó podría haber bajado el nivel de anticuerpos luego de la vacunación primaria de tal manera que la vacunación no está protegiendo a la población especialmente en las zonas hiperendémicas contra la hepatitis B.

Realizar estudios de investigación individuales en las regiones especialmente en las que son consideradas con alta y mediana endemicidad y en las regiones que en los últimos años han presentado incremento de la incidencia de la enfermedad, con el objetivo de identificar nuevos factores de riesgo asociados que necesiten ser controlados, para que la vacunación tenga un mayor impacto y lograr un mejor avance en el control de la hepatitis B.

Fortalecer y reforzar el sistema de planeamiento y gestión de las inmunizaciones con el objetivo que la población tenga acceso equitativo y las dosis adecuadas que la protejan no solo contra la hepatitis "B" sino contra todas las enfermedades inmuno prevenibles.

Fortalecer el sistema y procesos del registro de los datos para mejorar los resultados producto de su análisis y que estos sirvan con un alto nivel de confiabilidad en la toma de decisiones.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Hepatitis B [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Aug 16]. Report No: Nota descriptiva N°204. Available from:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>

2. Rieumont ER, Lugo Rosa MG, González Griego AM, Martínez Martínez TG. Evaluación inmunológica. Hepatitis viral tipo B Pre y post refuerzo en trabajadores de la salud. Policlínico 5 de septiembre. Año 2003 - 2004: pre and post-reinforcement to the health workers. "5 de septiembre" Outpatient Clinic-2003-2004. Rev Cienc Médicas Pinar Río. 2005 Jun;9(2):72–81.

3. Cabezas Sánchez C. Situación y control de la hepatitis B y Delta en el Perú. Acta Médica Peru. 2008 Apr;25(2):96–112.

4. Ramírez V, González Griego A, Almeida Varela R, Fernández-Baca Loayza D, Macedo Calderón Y, González Ramírez G, et al. Efectividad absoluta y relativa de la vacunación antihepatitis B en niños de Quillabamba, Perú, 1997-1999. Rev Cuba Investig Bioméd. 2000 Apr;19(1):106–20.

5. Escobedo-Melendez G, Panduro A, Fierro NA, Roman S. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2014 Sep;109(6):728–37.

6. Vildozola G H. Vacunación contra Hepatitis B: veinte años después. Rev Gastroenterol Perú. 2007 Jan;27(1):57–66.

7. Cassidy A, Mossman S, Olivieri A, De Ridder M, Leroux-Roels G. Hepatitis B vaccine effectiveness in the face of global HBV genotype diversity. Expert Rev Vaccines. 2011 Dec;10(12):1709–15.

8. Kitau R, Datta SS, Patel MK, Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: an a posteriori evaluation and forecast of future benefits. Hum Vaccines Immunother. 2013 May;9(5):1119–28.

, Hennessey K, Wannemuehler K, Sui G, et al. Hepatitis B surface antigen seroprevalence among children in Papua New Guinea, 2012-2013. *Am J Trop Med Hyg.* 2015 Mar;92(3):501–6.

9. Sanches M, Velasco C, López P. Seroprotection for Hepatitis B after Three Doses of Vaccine in Colombian HIV Patients under the Age of 18. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2015 Jan;30(1):60–7.

10. Chang C-H, Lin J-W, Tu Y-K. Secular trends were considered in the evaluation of universal hepatitis B vaccination in Taiwan. *J Clin Epidemiol.* 2015 Apr; 68(4):405–11.

11. Rodríguez L, Montalvo M, Sariago S, Bello M, Mora E, Kourí V, et al. Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la cuantificación del ADN del virus de la hepatitis B. *Rev Cubana de Med Trop.* 2012; 64(3):290-303.

12. Pedraza-Flechas AM, García-Comas L, Ordobás-Gavín M, Sanz-Moreno JC, Ramos-Blázquez B, Astray-Mochales J, et al. Hepatitis B virus infection and vaccine-induced immunity in Madrid (Spain). *Gac Sanit.* 2014 Nov;28(6):492–5.

13. Lao TT, Sahota DS, Law L-W, Cheng YKY, Leung T-Y. Age-specific prevalence of hepatitis B virus infection in young pregnant women, Hong Kong Special Administrative Region of China. *Bull World Health Organ.* 2014 Nov 1;92(11):782–9.

14. Santos AP de T, Levi JE, Lemos MF, Calux SJ, Oba IT, Moreira RC, et al. Identification of hepatitis B virus genotypes in the state of São Paulo. *Rev Assoc Médica Bras.* 2014 Oct;60(5):424–7.

15. Souza EP de, Teixeira M de S, Souza EP de, Teixeira M de S. Hepatitis B vaccination coverage and postvaccination serologic testing among medical students at public university in Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2014 Aug;56(4):307–11.

16. Upreti SR, Gurung S, Patel M, Dixit SM, Krause LK, Shakya G, et al. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection before and after implementation of a hepatitis B vaccination program among children in Nepal. *Vaccine.* 2014 Jul 23;32(34):4304–9.

17. Middleman AB, Baker CJ, Kozinetz CA, Kamili S, Nguyen C, Hu DJ, et al. Duration of protection after infant hepatitis B vaccination series. *Pediatrics*. 2014 Jun;133(6):e1500–7.
18. Ji Z, Wang T, Shao Z, Huang D, Wang A, Guo Z, et al. A population-based study examining hepatitis B virus infection and immunization rates in Northwest China. *PloS One*. 2014 May;9(5):e97474.
19. Cabezas-Sánchez C, Trujillo-Villaruel O, Zavaleta-Cortijo C, Culqui-Lévano D, Suarez-Jara M, Cueva-Maza 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 Apr;31(2):204–10.
20. Pudelco P, Koehler AE, Bisetto LHL. Impact of vaccination in the reduction of hepatitis B in Paraná. *Rev Gaúcha Enferm*. 2014 Mar;35(1):78–86.
21. Rezaei M, Nooripoor S, Ghorbani R, Ramezanshams F, Mamishi S, Mahmoudi S. Seroprotection after hepatitis B vaccination in children aged 1 to 15 years in central province of Iran, Semnan. *J Prev Med Hyg*. 2014 Mar;55(1):1–3.
22. Theeten H, Hutse V, Hoppenbrouwers K, Beutels P, VAN Damme P. Universal hepatitis B vaccination in Belgium: impact on serological markers 3 and 7 years after implementation. *Epidemiol Infect*. 2014 Feb;142(2):251–61.
23. Chen Y, Lv H, Gu H, Cui F, Wang F, Yao J, et al. The effects of different dosage levels of hepatitis B vaccine as booster on anti-HBs-negative children 5-15 y after primary immunization; China, 2009-2010. *Hum Vaccines Immunother*. 2014 Feb;10(2):498–504.
24. Peto TJ, Mendy ME, Lowe Y, Webb EL, Whittle HC, Hall AJ. Efficacy and effectiveness of infant vaccination against chronic hepatitis B in the Gambia Hepatitis Intervention Study (1986–90) and in the nationwide immunisation program. *BMC Infect Dis*. 2014 Jan 7;14:7.

25. Nguyen TH, Vu MH, Nguyen VC, Nguyen LH, Toda K, Nguyen TN, et al. A reduction in chronic hepatitis B virus infection prevalence among children in Vietnam demonstrates the importance of vaccination. *Vaccine*. 2014 Jan 3;32(2):217–22.
26. Salama II, Sami SM, Salama SI, Foud WA, Abdel Hamid AT, Said ZN. Persistence of protection to hepatitis B vaccine and response to booster dose among children and adolescents in Dakahleya- Egypt. *Egypt J Immunol Egypt Assoc Immunol*. 2014;21(1):13–26.
27. Madour A, Alkout A, Vanin S. First evaluation of the serum level of anti-hepatitis B surface antigen after vaccination in Libya. *East Mediterr Health J Rev Santé Méditerranée Orient Al-Majallah Al-Şihḥīyah Li-Sharq Al-Mutawassiṭ*. 2013 Dec;19(12):990–4.
28. Hudu SA, Malik YA, Niazlin MT, Harmal NS, Alshrari AS, Sekawi Z. Isolated hepatitis B core antibody positive among vaccinated cohort in Malaysia. *Ann Saudi Med*. 2013 Dec;33(6):591–4.
29. Lin AW, Wong K. Long-term protection of neonatal hepatitis B vaccination in a 30-year cohort in Hong Kong. *J Hepatol*. 2013 Dec;59(6):1363–4.
30. Bian T, Yan H, Shen L, Wang F, Zhang S, Cao Y, et al. Change in hepatitis B virus large surface antigen variant prevalence 13 years after implementation of a universal vaccination program in China. *J Virol*. 2013 Nov;87(22):12196–206.
31. Zhao Z, Murphy TV. Which newborns missed the hepatitis B birth dose vaccination among U.S. children? *Prev Med*. 2013 Nov;57(5):613–7.
32. Misra R, Jiobu K, Zhang J, Liu Q, Li F, Kirkpatrick R, et al. Racial disparities in hepatitis B infection in Ohio: screening and immunization are critical for early clinical management. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2013 Oct;61(7):1121–8.
33. Denniston MM, Byrd KK, Klevens RM, Drobeniuc J, Kamili S, Jiles RB. An assessment of the performance of self-reported vaccination status for hepatitis B, National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2008. *Am J Public Health*. 2013 Oct;103(10):1865–73.

34. Becker CE, Kretzmann NA, Mattos AA de, da Veiga ABG. Melting curve analysis for the screening of hepatitis B virus genotypes A, D and F in patients from a general hospital in southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2013 Sep;50(3):219–25.
35. Mao B, Patel MK, Hennessey K, Duncan RJW, Wannemuehler K, Soeung SC. Prevalence of chronic hepatitis B virus infection after implementation of a hepatitis B vaccination program among children in three provinces in Cambodia. *Vaccine.* 2013 Sep 13;31(40):4459–64.
36. Masuet-Aumatell C, Ramon-Torrell JM, Casanova-Rituerto A, Banqué-Navarro M, Dávalos-Gamboa MDR, Rodríguez SLM. Seroprevalence of hepatitis B in two period birth cohorts of Bolivian children: effect of universal vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013 Sep;107(9):578–83.
37. Kuan RK, Janssen R, Heyward W, Bennett S, Nordyke R. Cost-effectiveness of hepatitis B vaccination using HEPLISAV™ in selected adult populations compared to Engerix-B® vaccine. *Vaccine.* 2013 Aug 20;31(37):4024–32.
38. Yates TA, Paranthaman K, Yu L-M, Davis E, Lang S, Hackett SJ, et al. UK vaccination schedule: persistence of immunity to hepatitis B in children vaccinated after perinatal exposure. *Arch Dis Child.* 2013 Jun;98(6):429–33.
39. Boccalini S, Taddei C, Ceccherini V, Bechini A, Levi M, Bartolozzi D, et al. Economic analysis of the first 20 years of universal hepatitis B vaccination program in Italy: an a posteriori evaluation and forecast of future benefits. *Hum Vaccines Immunother.* 2013 May;9(5):1119–28.
40. Schönberger K, Riedel C, Rückinger S, Mansmann U, Jilg W, Kries RV. Determinants of Long-term protection after hepatitis B vaccination in infancy: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):307–13.
41. Chen SC-C, Toy M, Yeh JM, Wang J-D, Resch S. Cost-effectiveness of augmenting universal hepatitis B vaccination with immunoglobulin treatment. *Pediatrics.* 2013 Apr;131(4):e1135–43.

42. Cheang HK, Wong HT, Ho SC, Chew KS, Lee WS. Immune response in infants after universal hepatitis B vaccination: a community-based study in Malaysia. *Singapore Med J.* 2013 Apr;54(4):224–6.
43. Lahariya C, Subramanya BP, Sosler S. An assessment of hepatitis B vaccine introduction in India: Lessons for roll out and scale up of new vaccines in immunization programs. *Indian J Public Health.* 2013 Mar;57(1):8–14.
44. Miralha AL, Malheiro A, Miranda AE, Rutherford GW, Alecrim M das GC. Response to the complete hepatitis B vaccine regimen in infants under 12 months of age: a case series. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2013 Feb;17(1):82–5.
45. Teoharov P, Kevorkyan A, Petrova N, Baltadzhiev I, Van Damme P. Immune memory and immune response in children from Bulgaria 5-15 years after primary hepatitis B vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jan;32(1):51–3.
46. Bah E, Carrieri MP, Hainaut P, Bah Y, Nyan O, Taal M. 20-years of population-based cancer registration in hepatitis B and liver cancer prevention in the Gambia, West Africa. *PloS One.* 2013;8(9):e75775.
47. Ay P, Torunoglu MA, Com S, Çipil Z, Mollahaliloğlu S, Erkoç Y, et al. Trends of hepatitis B notification rates in Turkey, 1990 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(47).
48. Lin Y-M, Jow G-M, Mu S-C, Chen B-F. Naturally occurring hepatitis B virus B-cell and T-cell epitope mutants in hepatitis B vaccinated children. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:571875.
49. Fiestas Solórzano V, Gonzáles Noriega M, Fiestas F, Cabezudo E, Suárez M, Suárez V. Evaluación de la seroprotección contra sarampión, rubéola y hepatitis B en niños menores de cinco años del Perú, 2011. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2012 Dec;29(4):437–43.
50. Aypak C, Yüce A, Yıkılkan H, Görpelioğlu S. Persistence of protection of hepatitis B vaccine and response to booster immunization in 2- to 12-year-old children. *Eur J Pediatr.* 2012 Dec;171(12):1761–6.

51. Shen L, Wang F, Wang F, Cui F, Zhang S, Zheng H, et al. Efficacy of yeast-derived recombinant hepatitis B vaccine after being used for 12 years in highly endemic areas in China. *Vaccine*. 2012 Oct 19;30(47):6623–7.
52. Aquino AGB, Brito MG, Doniz CEA, Herrera JFG, Macias M, Zambrano B, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012 Oct 5;30(45):6492–500.
53. Xiao J, Zhang J, Wu C, Shao X, Peng G, Peng Z, et al. Impact of hepatitis B vaccination among children in Guangdong Province, China. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2012 Sep;16(9):e692–6.
54. Wu Q, Zhuang G, Wang X, Hou T, Shah DP, Wei X, et al. Comparison of long-term immunogenicity (23 years) of 10 µg and 20 µg doses of hepatitis B vaccine in healthy children. *Hum Vaccines Immunother*. 2012 Aug;8(8):1071–6.
55. Acosta Ramírez N, Rodríguez García J. Inequity in infant vaccination coverage in Colombia 2000 and 2003. *Rev Salud Pública*. 2006 May;8:102–15.
56. Guerra GP. Hepatocarcinoma en niños: 15 años de experiencia del Grupo Oncológico Pediátrico EsSalud Rebagliati–Almenara, Lima Perú. *Horiz Méd [Internet]*. 2013 [cited 2015 Sep 6]; Available from:  
<http://internet.redalyc.org/articulo.oa?id=371637131002>
57. Ramirez M, Hichi M, Aguilar E, Pezo J. Seroprevalencia de hepatitis viral B en estudiantes universitarios de Abancay, Perú. *Rev Per Med Exp Salud Publica*. 2011;28(3):513-17.
58. Da Costa CA, Kimura LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus among the indigenous population of the Curuçá and Itaquai Rivers, Javari Valley, State of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Aug;45(4):457–62.
59. Smith EA, Jacques-Carroll L, Walker TY, Sirotkin B, Murphy TV. The national Perinatal Hepatitis B Prevention Program, 1994-2008. *Pediatrics*. 2012 Apr;129(4):609–16.

60. Børresen ML, Koch A, Biggar RJ, Ladefoged K, Melbye M, Wohlfahrt J, et al. Effectiveness of the Targeted Hepatitis B Vaccination Program in Greenland. *Am J Public Health*. 2012 Feb;102(2):277–84.
61. Rodríguez Rodríguez M del C, Rodríguez Sarmiento JV, Vera Santos C, García Isasi L. Prevalencia de hepatitis B en donantes de sangre normal y específicos en el Banco de Sangre Provincial de Matanzas. *Rev Médica Electrónica*. 2012;34(5):548–55.
62. Dias ALB, Oliveira CM da C, Castilho M da C, da Silva M do SP, Braga WSM. Molecular characterization of the hepatitis B virus in autochthonous and endogenous populations in the Western Brazilian Amazon. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012 Feb;45(1):9–12.
63. Odusanya OO, Alufohai E, Meurice FP, Ahonkhai VI. Five-year post vaccination efficacy of hepatitis B vaccine in rural Nigeria. *Hum Vaccin*. 2011 Jun;7(6):625–9.
64. Hontelez JAC, Hahné S, Koedijk FHD, de Melker HE. Effectiveness and impact of hepatitis B virus vaccination of children with at least one parent born in a hepatitis B virus endemic country: an early assessment. *J Epidemiol Community Health*. 2010 Oct;64(10):890–4.
65. Pedroso Flaquet P, Díaz González M, Rodríguez Lay L. Eficacia protectora de la vacuna Heberbiovac HB® a diferentes dosis en niños impedidos físicos y mentales. *Rev Cubana Med Trop*. 2010 Apr;62(1):82–92.
66. Zhang L, Xu A, Yan B, Song L, Li M, Xiao Z, et al. A significant reduction in hepatitis B virus infection among the children of Shandong Province, China: the effect of 15 years of universal infant hepatitis B vaccination. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010 Jun;14(6):e483–8.
67. Moraes JC de, Luna EJ de A, Grimaldi RA. Immunogenicity of the Brazilian hepatitis B vaccine in adults. *Rev Saúde Pública*. 2010 Apr;44(2):353–9.

68. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, Fotouhi A. Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis. *Vaccine*. 2010 Jan 8;28(3):623–31.
69. O’Leary C, Hong Z, Zhang F, Dawood M, Smart G, Kaita K, et al. A mathematical model to study the effect of hepatitis B virus vaccine and antiviral treatment among the Canadian Inuit population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2010 Jan;29(1):63–72.
70. Hutton DW, So SK, Brandeau ML. Cost-effectiveness of nationwide hepatitis B catch-up vaccination among children and adolescents in China. *Hepatology*. 2010 Feb;51(2):405–14.
71. Luna EJ de A, Moraes JC de, Silveira L, Salinas HSN. [Efficacy and safety of the Brazilian vaccine against hepatitis B in newborns]. *Rev Saúde Pública*. 2009 Dec;43(6):1014–20.
72. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200(9):1390–6.
73. Magoni M, Ekra KD, Aka LN, Sita KS, Kanga K. Effectiveness of hepatitis-B vaccination in Ivory Coast: the case of the Grand Bassam health district. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009 Sep;103(6):519–27.
74. Liang X, Bi S, Yang W, Wang L, Cui G, Cui F, et al. Evaluation of the impact of hepatitis B vaccination among children born during 1992-2005 in China. *J Infect Dis*. 2009 Jul 1;200(1):39–47.
75. Juon H-S, Choi KS, Park E-C, Kwak M-S, Lee S. Hepatitis B vaccinations among Koreans: Results from 2005 Korea National Cancer Screening Survey. *BMC Infect Dis*. 2009;9:185.
76. López CE, González I. Impacto de la disminución de la carga viral en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes pediátricos. *G E N*. 2008 Dec;62(4):278–81.

77. Capeding MR, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP approximately T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. *Bull World Health Organ.* 2008 Jun;86(6):443–51.
78. Sabidó M, Gavaldà L, Olona N, Ramon JM. Timing of hepatitis B vaccination: its effect on vaccine response in health care workers. *Vaccine.* 2007 Oct 23;25(43):7568–72.
79. Wang L, Li J, Chen H, Li F, Armstrong GL, Nelson C, et al. Hepatitis B vaccination of newborn infants in rural China: evaluation of a village-based, out-of-cold-chain delivery strategy. *Bull World Health Organ.* 2007 Sep;85(9):688–94.
80. Perz JF, Elm JL, Fiore AE, Huggler JI, Kuhnert WL, Effler PV. Near elimination of hepatitis B virus infections among Hawaii elementary school children after universal infant hepatitis B vaccination. *Pediatrics.* 2006 Oct;118(4):1403–8.
81. Coz Yataco A, Lozano Miranda A, Samalvides Cuba F, Antunez de Mayolo Ramis E. Significado del Patrón Serológico “Anti-HBc Aislado” Determinado por la Respuesta Serológica a la Vacunación Contra Hepatitis B. *Rev Gastroenterol Perú.* 2005 Jul;25(3):254–8.
82. Conde SRS da S, Mória L de JP, Barbosa MSB, Amaral I do SA, Miranda ECB de M, Soares M do CP, et al. Prevalence of hepatitis B virus genotypes and the occurrence of precore mutation A-1896 and to correlate them with the clinical presentation of chronic hepatitis, in a population group of the eastern Amazon region. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37:33–9.
83. Schoub BD, Matai U, Singh B, Blackburn NK, Levin JB. Universal immunization of infants with low doses of a low-cost, plasma-derived hepatitis B vaccine in South Africa. *Bull World Health Organ.* 2002;80(4):277–81.
84. Cabezas Sanchez CA, Ramos F, Vega M, Suárez M, Romero G, Carrillo Parodi C, et al. Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HVB) íntegrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994-1997. *Rev Gastroenterol Perú.* 2000;20(3):201–12.

85. Al-Owais A, al-Suwaidi K, Amiri N, Carter AO, Hossain MM, Sheek-Hussein MM. Use of existing data for public health planning: a study of the prevalence of hepatitis B surface antigen and core antibody in Al Ain Medical District, United Arab Emirates. *Bull World Health Organ.* 2000;78(11):1324–9.
86. Thollot F., Scheifele D., Pankow-Culot H., Cheuvart B., Leyssen M., Ulianov L., et-al. A Randomized Study to Evaluate the Immunogenicity and Safety of a Heptavalent Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae b, and Meningococcal Serogroup C Combination Vaccine Administered to Infants at 2, 4 and 12 Months of Age. *The Pediatric J Infect Dis .* 2014 Dec 33; (12):1246-1254
87. Amponsah-Dacosta E, Lebelo R, Nare- Rakgole J, Burnett R.J, Selabe G, Mphahlele J. Evidence for a Change in the Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection After Nearly Two Decades of Universal Hepatitis B Vaccination in South Africa. *J Medi Virol.* 2014; 86:918–924
88. Rezaei M, Nooripoor S, Ghorbani R, Ramezanshams F, MaMiShi S, Mahmoudi S. Seroprotection after hepatitis B vaccination in children aged 1 to 15 years in central province of Iran, Semnan . *J prev med hyg* 2014; 55:(8) 1-3
89. Escobedo-Melendez G, Panduro A, Nora A Fierro NA, Román S1. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. *Menm Inst Oswaldo Cruz.*2014 sep; 109(6): 728-737.
90. Stroffolini T, Guadagnino V, Caroleo B, De Sarro G, Foca A, Liberto MC et-al Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination in children and adolescents in a southern Italian town. *Infección* 2012 [ citado el 28 de agosto del 2015 ] 40:299–302 .Disponible en :DOI 10.1007/s15010-011-0233-2.

91. Roesch F, Remes J, Troche, Ramos de la Medina A. Gastroenterología clínica 2da edición. Mexico.D.F. Editorial Alfil ; 2008. p 315-330 citado el 29 de Agosto Disponible en : [www.rinconmedico.net](http://www.rinconmedico.net)
92. Domínguez A, Soldevila N, Sallerasa L. Vacunación frente a la hepatitis B España VACUNAS ( 5-9-15) 2014.5/9/15; (Supl 1):43-50. [WWW.elsevier.es/vac](http://WWW.elsevier.es/vac) 5/9/15
93. Vargas Dominguez. Gastroenterología. 2da edición. México. MG Grow-Hill Interamericana;1998 p30
94. Montoro M, Garcí C, Gastroenterología y hepatología Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª ed . Madrid : Jarpyo Editores S.A; 2012 p. 723-725
95. Ramos J. Infectología clínica .2da ed.Mexico: Editorial Moderno; 2013 [29 agosto 2015] Disponible en :ProQuest ebrary.web
96. Panduro A, Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Ruiz-Madrigal B, Zepeda-Carrillo EA, Román S. Epidemiología de las hepatitis virales en México. Salud Publica Mex 2011;53 supl 1:S37-S45
97. Cassidy A, Mossman S, Olivieri A, De Ridder M, Leroux-Roels G. Hepatitis B Vaccine effectiveness in the face of global HBV genotype diversity. Expert Rev. Vaccines. 2011;10(12): 1709–1715.
98. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection.2015 Marzo.(citado 5 setiembre 2015) p87.Disponible en: [www.who.int](http://www.who.int)
99. Manju R, Baoping Y ,Nesbit R. Hepatitis B control by 2012 in the WHO Western Pacific Region: rationale and implications.Bull World Health Organ 2009 [ 25 Agosto 2015] ;87:707–713 . Disponible en : doi:10.2471/BLT.08.059220

100. Perú Ministerio de Salud . Norma técnica de salud que establece el esquema nacional de vacunación . NTN ° 080 - MINSA/DGSP v.03. 15 de Agosto 2013. [Internet] . [ visitado 30 agosto 2015]. Disponible en : WWW. minsa.gob.pe.

101. Cobertura.Vacunal [Internet]. 2015 [cited 2015 set 25]. Report No.: Nota descriptiva N°378 . Available from:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/es/>

102. Organización Panamericana de la Salud. Plan de acción para la documentación y verificación de la eliminación de sarampión, síndrome rubéola congénita en la región de las Américas .Washintong DC:OPS/OMS;2009.

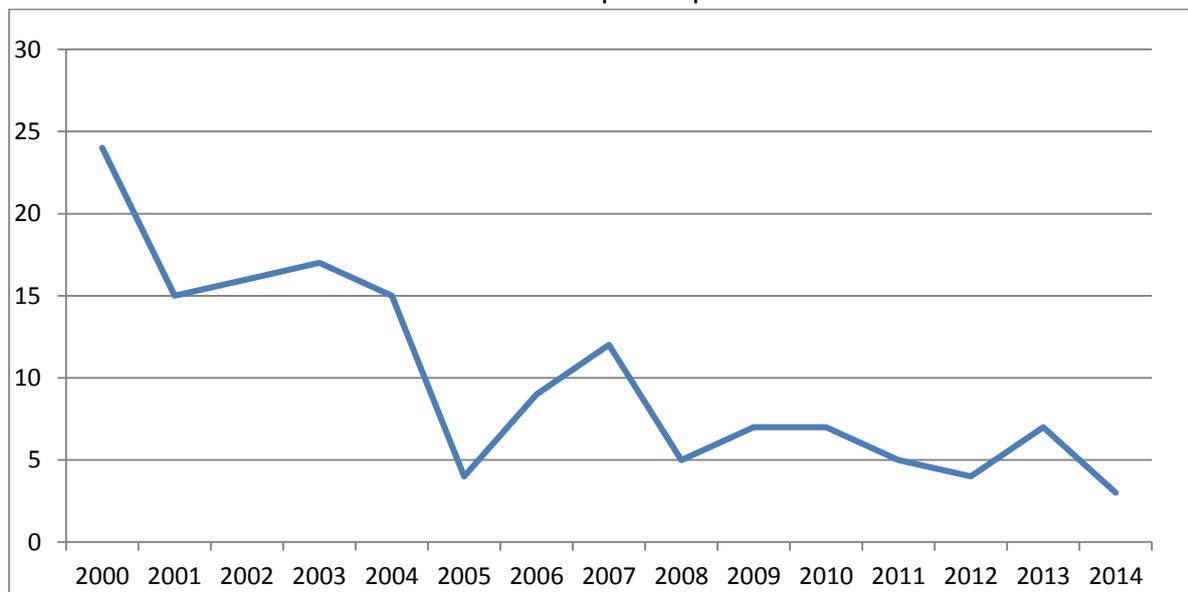




**ANEXOS**

## Anexo 1. Estadísticas complementarias

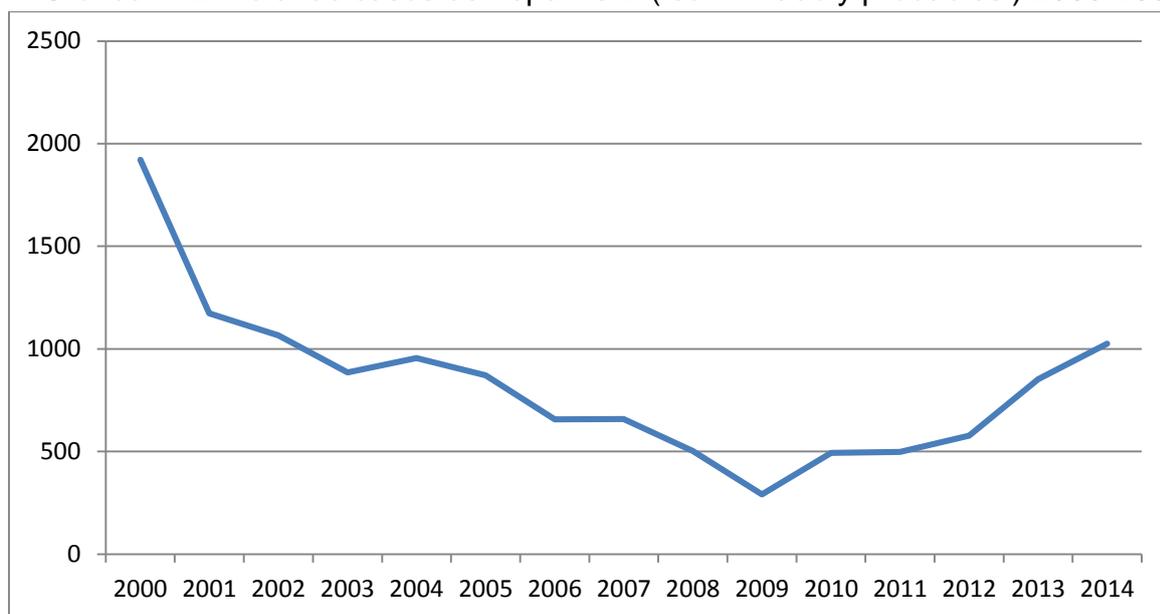
Gráfico n° 1 Mortalidad por hepatitis B 2000-2014



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Se observa tendencia a la disminución de la mortalidad por hepatitis B .

Gráfico n° 2 Total de casos de hepatitis B ( confirmado y probables ) 2000-2014



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Se observa tendencia a la disminución de los casos por hepatitis B .

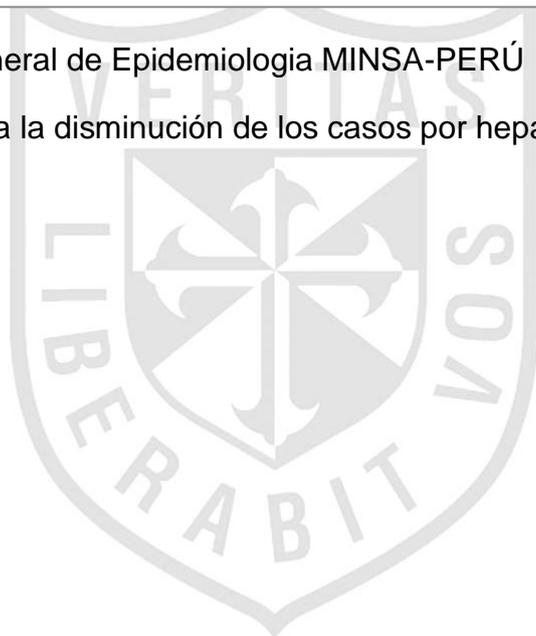
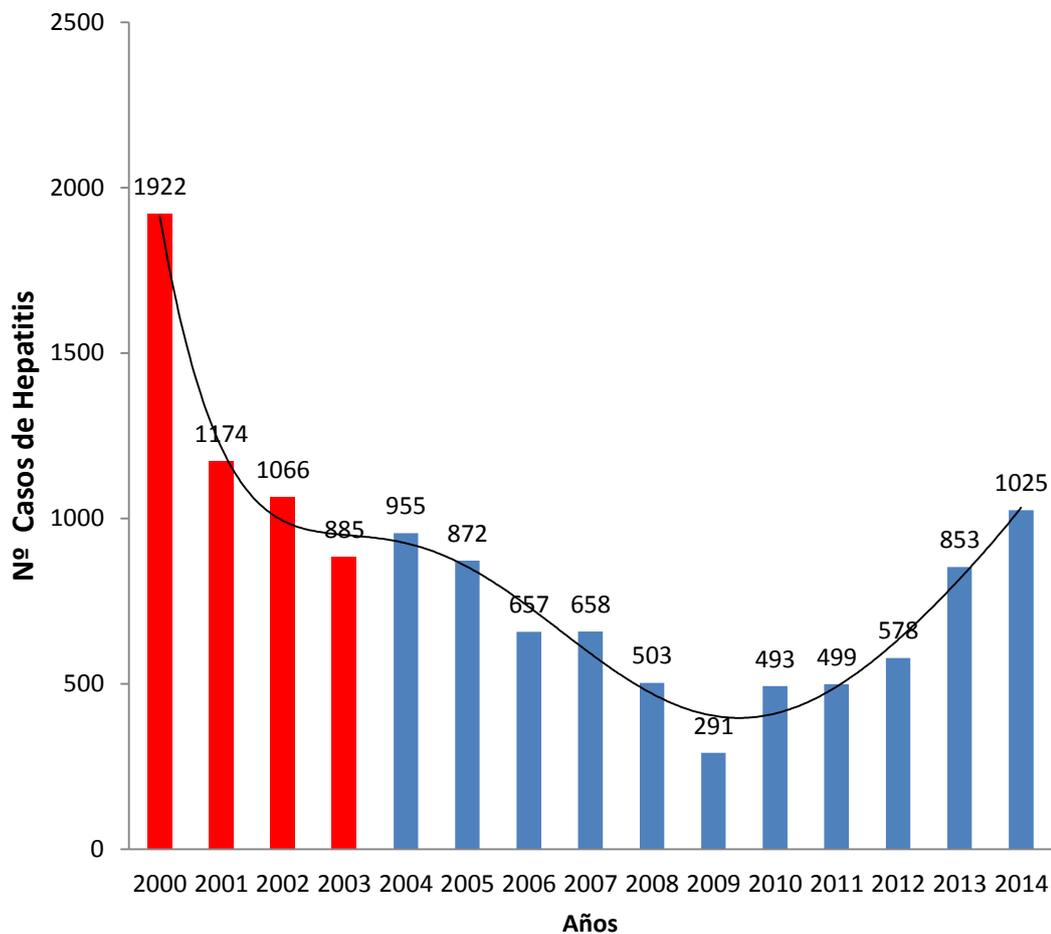


Gráfico n° 3 Hepatitis Pre - Post vacunación. Total de casos ( confirmados y probables) Período 2000-2004

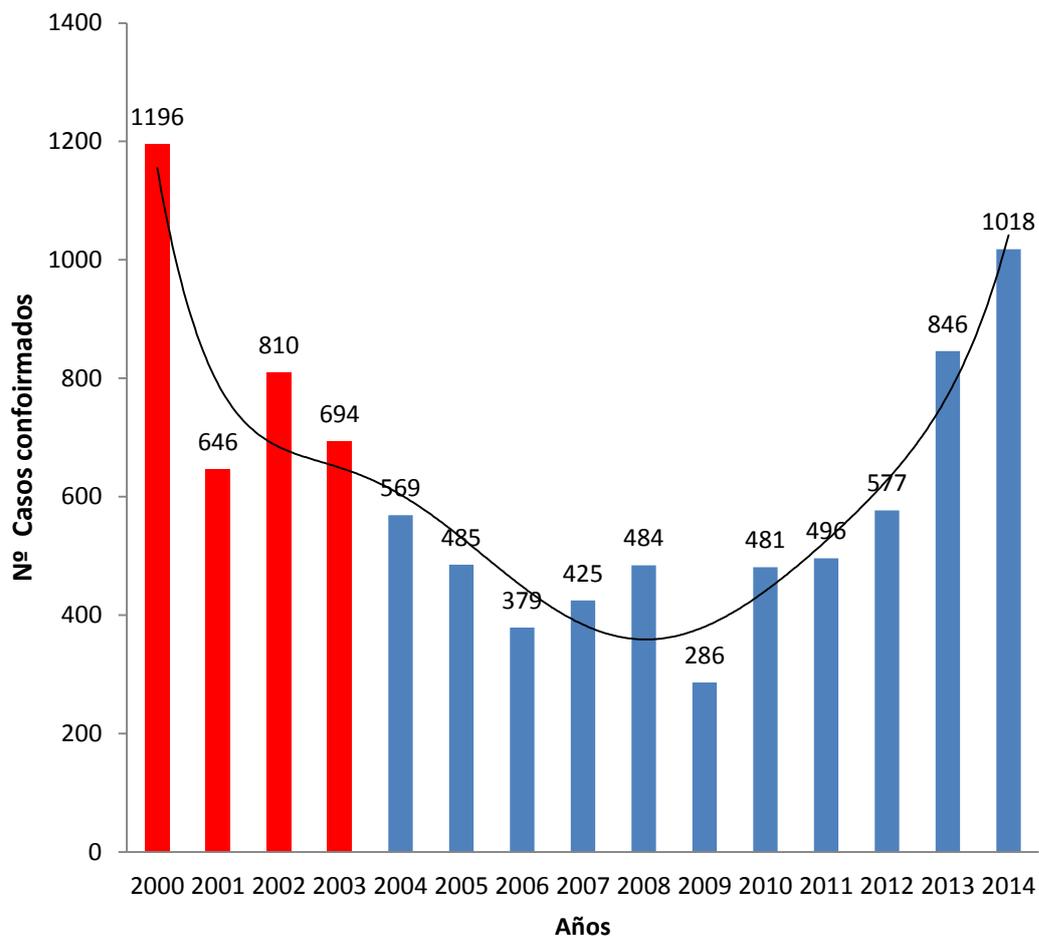


Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Pre Vacuna   
Post Vacuna 

Se observa tendencia a disminución del total de los casos luego de la implementación de la vacunación universal en menores de 1 año. En el año 2014 se observa incremento de los casos.

Gráfico n° 4 Hepatitis Pre - Post vacunación Casos Confirmados 2000-2014

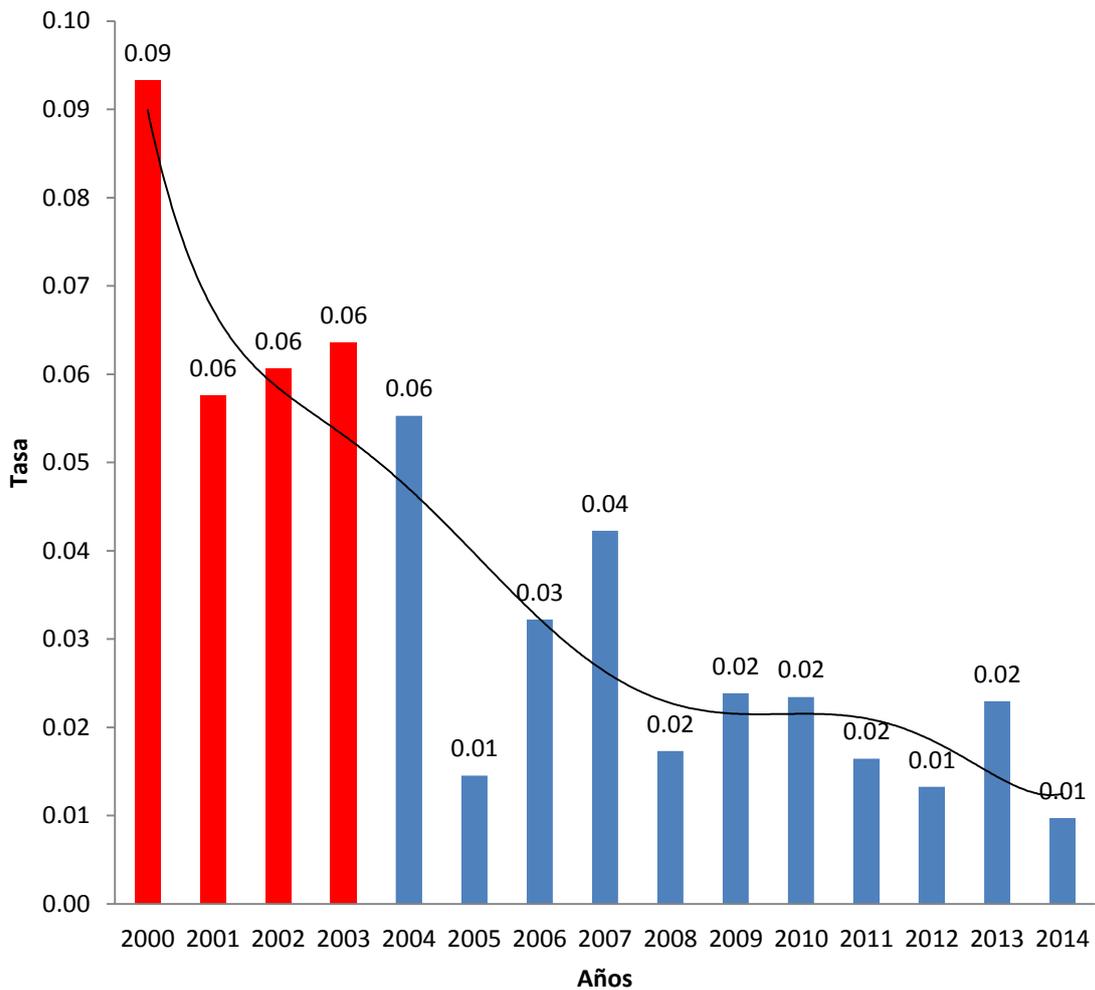


Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Pre Vacuna   
Post Vacuna 

Se encuentra tendencia a la disminución de los casos confirmados luego de la implementación de la vacunación en el 2003.

Gráfico n° 5 Hepatitis Pre - Post vacunación. Tasa de Mortalidad 2000-2014



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Se encuentra una tendencia de la disminución de la tasa de mortalidad en el período post vacunal.

- Pre Vacuna 
- Post Vacuna 

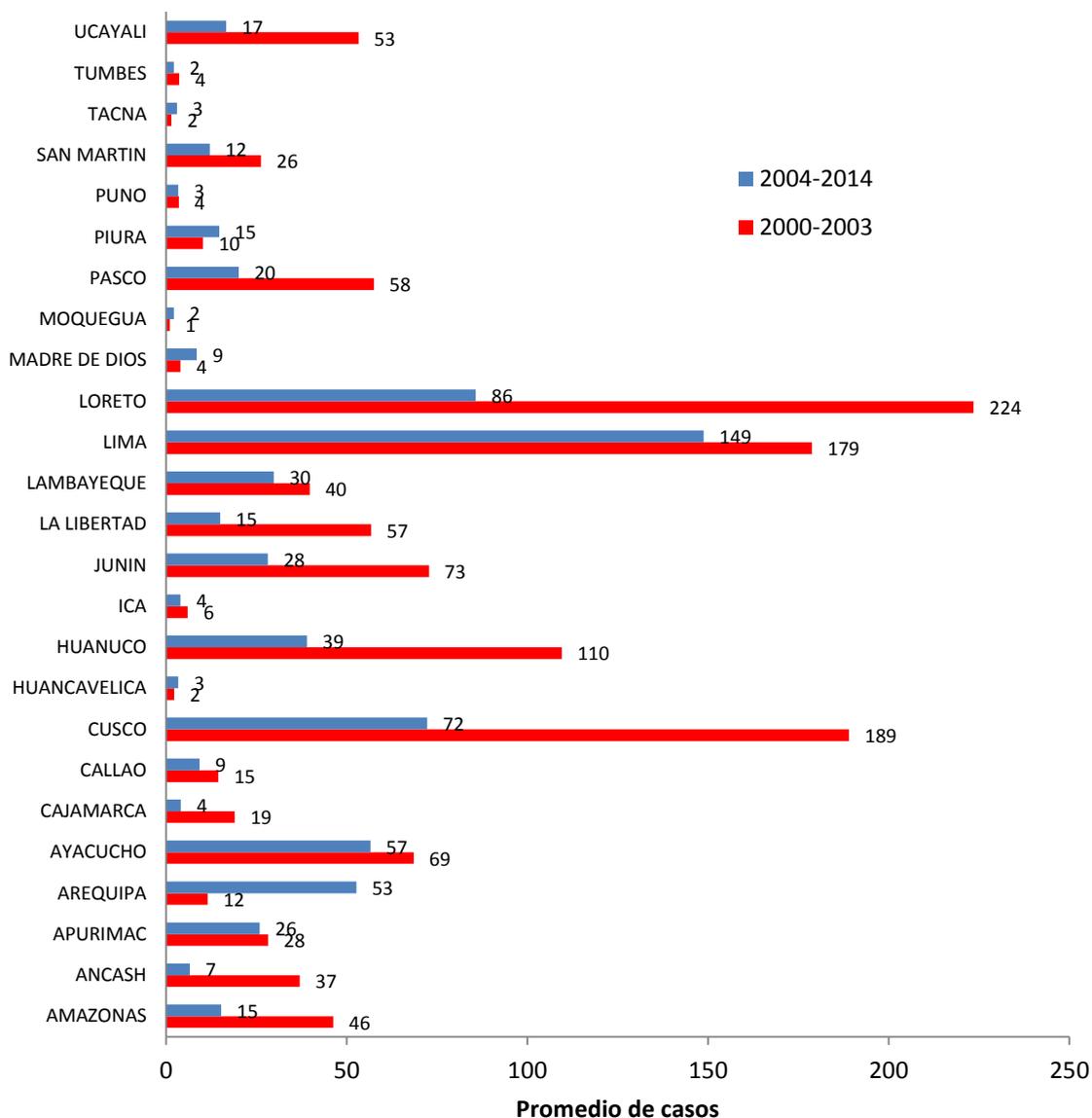
Tabla n°1. Coeficiente de Correlación de Pearson Inverso entre cobertura de vacunación y tasa de incidencia, por regiones, en menores de 1 año

Región	C.Pearson	Valor p
Apurímac	-0,0062	0,9864
Ayacucho	-0,1049	0,7731
Cajamarca	-0,1330	0,7141
Callao	-0,4658	0,1748
Junín	-0,1351	0,7097
Lambayeque	-0,2454	0,4944
Lima	-0,0655	0,8573
Pasco	-0,1281	0,7243
Piura	-0,9710	0,0000
San Martín	-0,1922	0,5947
Ucayali	-0,5135	0,1290

Fuente : Dirección General de Epidemiología, Oficina General de Estadística e Informática MINSA-PERÚ. INEI Perú

El coeficiente de Pearson con nivel alto y valor p estadísticamente significativo lo alcanzo la región Piura , en el resto de regiones es bajo no significativo.

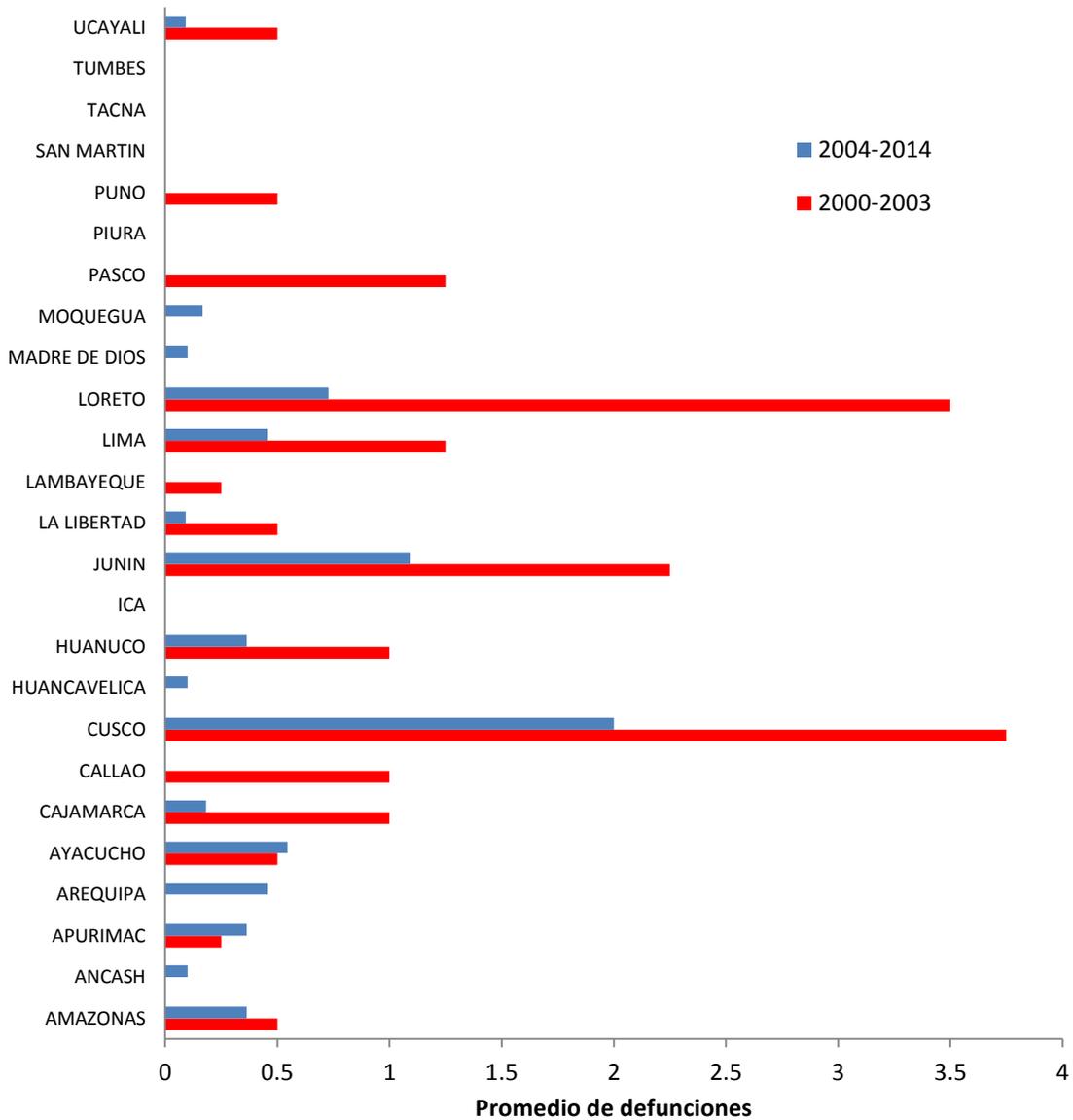
Gráfico n° 6 Promedio de casos de hepatitis B ( confirmados) antes y después de la vacunación por regiones



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

Se observa disminución del promedio de los casos luego de la implementación de la vacunación.

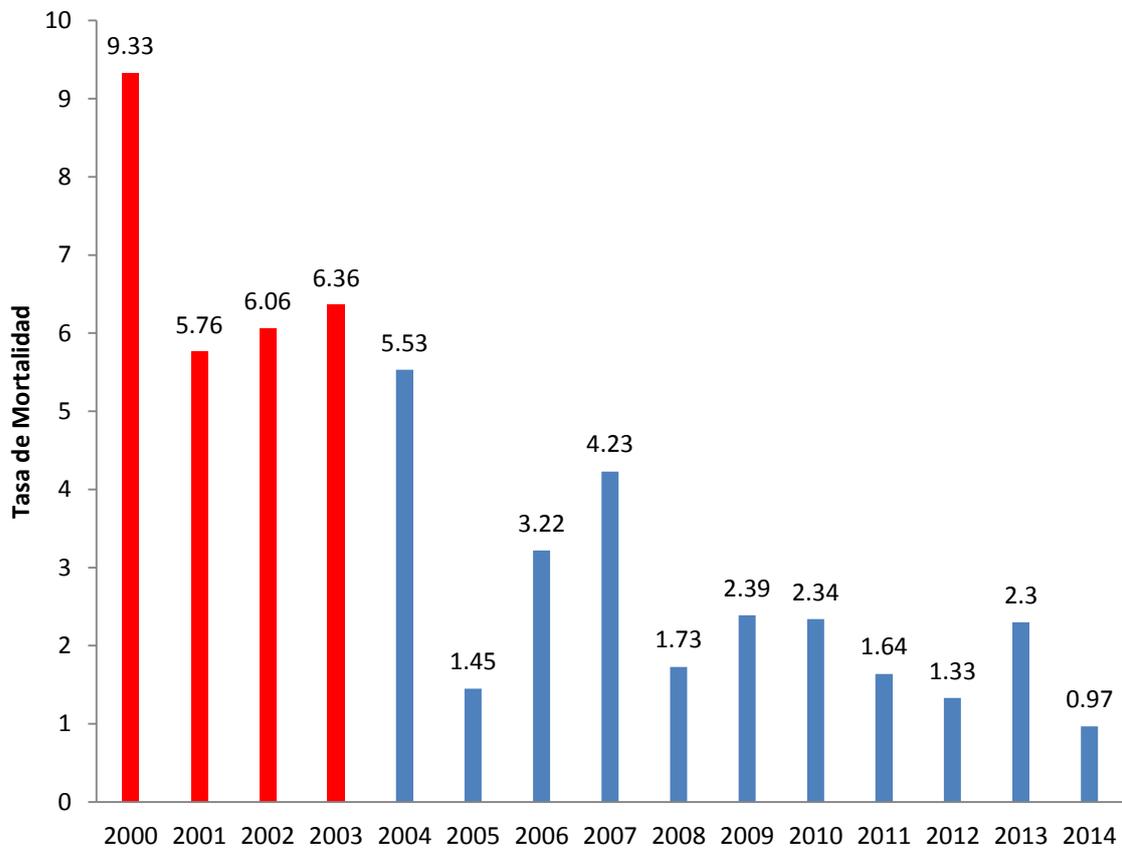
Gráfico n° 7 Promedio de defunciones por Hepatitis B antes y después de la vacunación. Por regiones.



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ

En la mayoría de regiones se observa disminución de la mortalidad luego de la implementación vacunación.

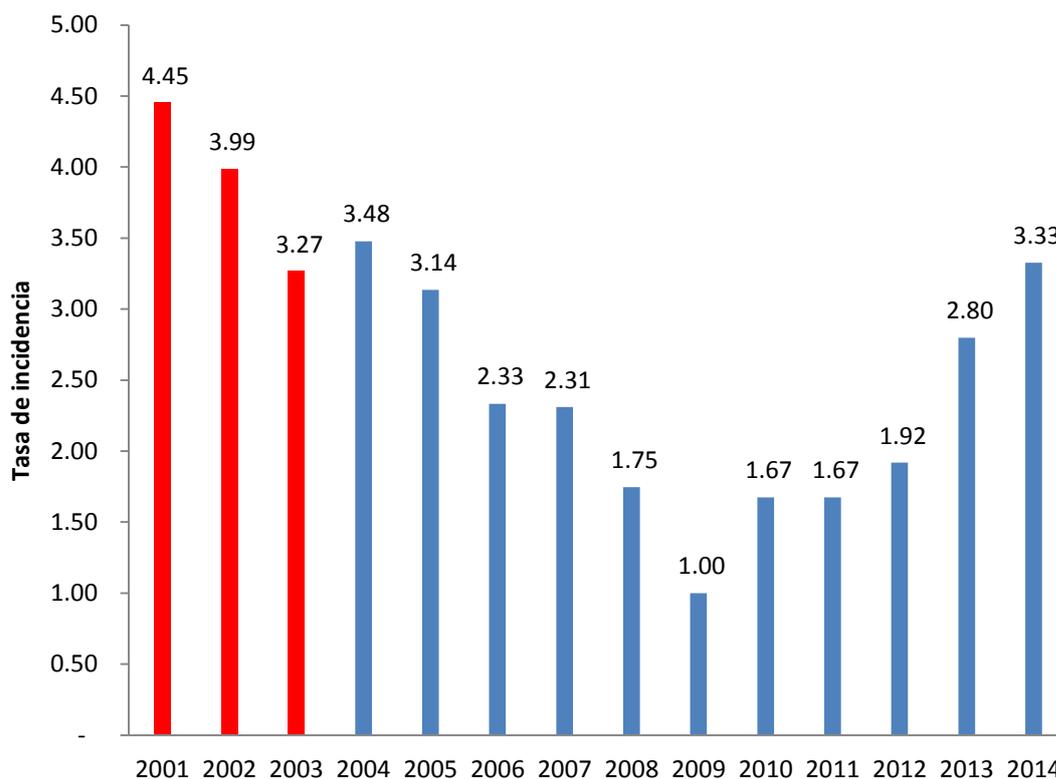
Gráfico n° 8 Mortalidad por Hepatitis B en población total



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ-INEI

Se observa mayor disminución de la mortalidad hepatitis B en el año 2014.

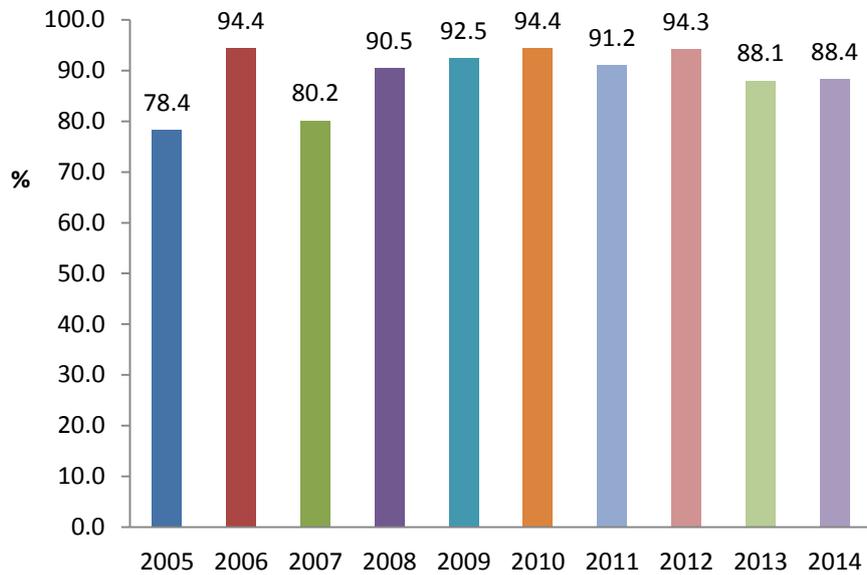
Gráfico n° 9 Tasa de incidencia en población total, antes y después de la vacunación



Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ-INEI

La menor tasa de incidencia se observó en el 2009. En el 2013 y 2014, se registra incremento de la incidencia .

Gráfico n° 10 Cobertura de vacunación en menores de un año total Perú



Fuente : Oficina General de Estadística e Informática .

En el año 2013 se observa disminución de la cobertura de vacunación , la que se ha mantenido en el 2014.

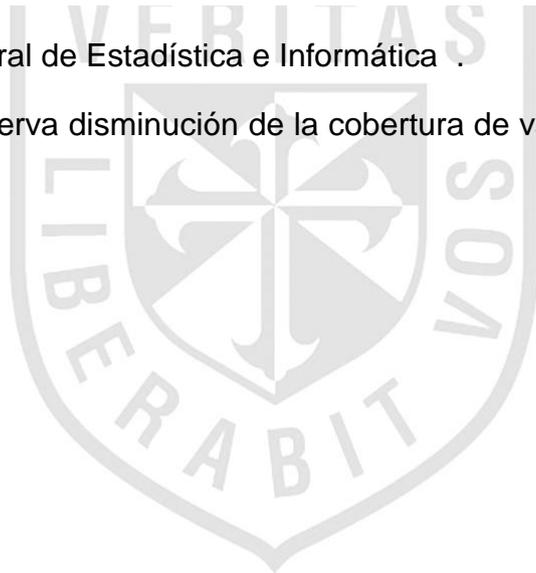
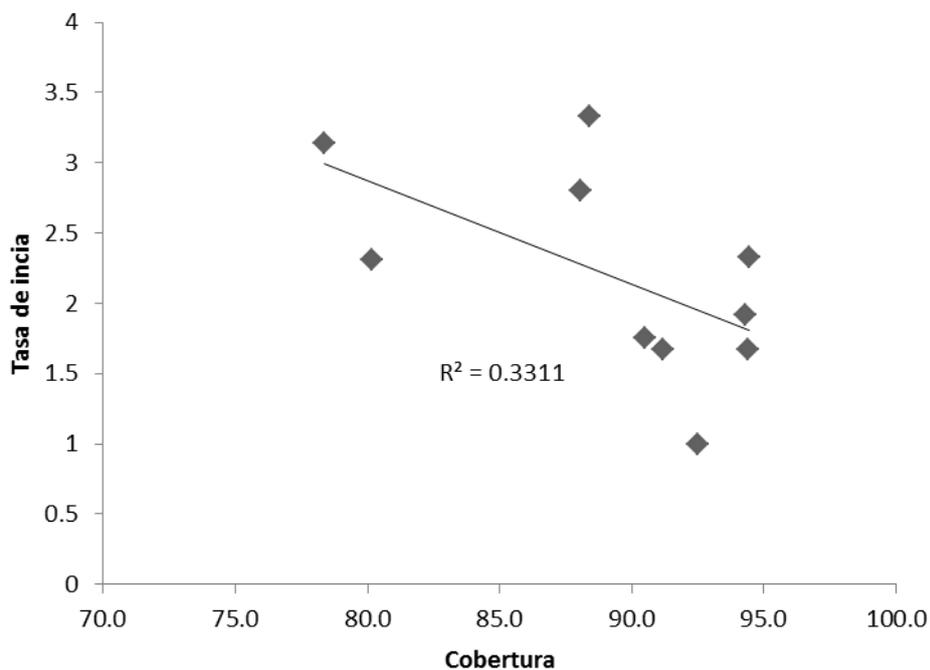


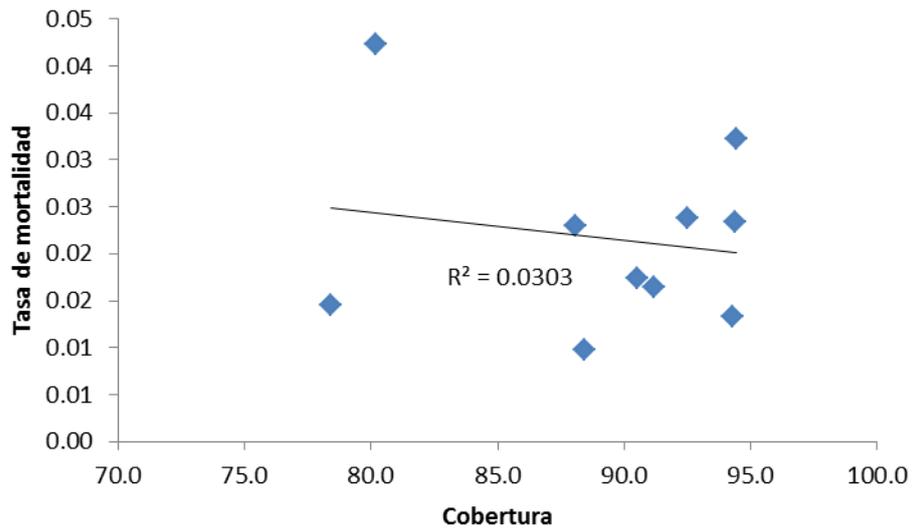
Gráfico n° 11 Cobertura y Tasa de Incidencia en población general



Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ-INEI

El valor de correlación de Pearson entre cobertura de vacunación y la tasa de incidencia en población general es de  $r = -0,57$ , siendo esta inversa, moderada y no significativa ( $p = 0,08$ ).

Gráfico n° 12 Cobertura y Tasa de Mortalidad en población general



Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ-INEI

El valor de correlación de Pearson entre cobertura de vacunación y la tasa de mortalidad en población general es de  $r=-0,129$  siendo esta inversa, muy baja y no significativa ( $p=0,72$ ).

Tabla n°2. Tasa de Incidencia Población Total, por regiones, 2000 - 2014

REGION	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Amazonas	17,65	16,72	9,95	3,29	14,83	11,73	3,72	0,99	6,36	0,73	0,24	0,24	1,68	0,24	0,95
Ancash	5,05	2,46	4,42	2,06	1,39	0,83	0,64	0,36	0,72	0,45	0,09	0,09		0,44	0,96
Apurímac	8,82	4,26	10,12	3,51	3,95	2,54	3,67	28,95	2,72	1,13	4,25	4,01	0,89	6,38	5,91
Arequipa	0,92	0,27	1,61	1,33	0,35	1,99	0,60	0,08	1,09	1,41	2,63	2,44	8,59	14,85	12,41
Ayacucho	11,02	6,57	11,09	18,16	11,11	8,67	5,65	3,67	5,04	2,33	2,31	3,65	5,10	18,26	29,51
Cajamarca	2,63	1,20	0,91	0,63	0,76	0,62	0,41	0,27	0,07	0,07	0,07	0,07	0,13	0,13	0,46
Callao	1,27	2,73	1,83	1,31	1,06	0,81	2,04	2,23	2,30	0,11	0,64	0,73	0,31	0,41	0,60
Cusco	29,22	15,27	9,69	9,61	4,02	4,97	6,14	6,33	5,73	3,40	5,73	4,21	6,19	9,07	6,88
Huancavelica	0,46	0,46	0,90	0,22	0,89	1,10	0,65	0,22	0,86	1,48	0,42		0,21	0,62	0,81
Huánuco	14,99	18,38	13,34	11,00	6,15	8,75	6,78	5,72	5,79	3,42	3,14	4,68	3,45	2,12	2,93
Ica	2,13	0,30	0,59	0,58	2,01	0,28	0,42	0,28		0,14		0,26		0,52	0,51
Junin	10,78	4,96	6,80	1,54	4,26	4,47	2,06	1,88	1,64	1,24	0,61	0,99	1,21	2,03	3,73
La Libertad	11,12	1,68	1,27	0,75	1,73	1,10	1,51	1,07	1,29	0,41	0,52	0,73	0,61	0,22	0,54
Lambayeque	2,49	7,19	2,87	1,86	12,21	8,34	2,92	0,51	0,59	0,08	0,83	0,33	0,08	0,24	2,16
Lima	2,82	1,72	2,64	1,79	2,06	1,69	1,49	1,86	1,56	0,88	1,61	1,66	1,43	1,45	2,50
Loreto	42,84	31,55	14,60	14,71	14,82	11,66	11,81	8,79	1,25	1,75	8,95	8,84	11,62	11,29	7,00
Made de Dios	5,62	3,25	2,10	6,08	0,98		2,77	2,69	11,32	10,17	18,15	3,22	1,57	3,06	15,66
Moquegua		0,65			1,25		0,61				0,58		1,14	2,83	1,12
Pasco	42,28	6,67	13,95	22,19	11,17	12,14	10,26	7,71	5,21	7,92	4,44	4,74	4,37	4,34	4,64
Píura	0,37	0,61	0,30	1,20	2,74	3,30	0,94		0,23	0,06	0,11	0,17	0,06	0,44	0,55
Puno	0,41	0,32	0,16	0,24	0,16	0,31	0,15	0,80	0,30		0,07	0,15	0,22	0,65	0,43
San Martín	0,45	0,74	7,42	6,58	3,94	1,94	2,59	0,54	0,66	0,39	0,51	1,51	0,99	2,20	2,17
Tacna	0,37	0,73				0,34		0,33					0,30	3,00	0,59
Tumbes	0,54		1,56	3,57	1,00				0,47	0,46	0,45	2,67		0,86	
Ucayali	33,82	11,28	5,56	3,13	4,74	10,94	5,49	5,18	4,44	1,09	2,37	1,91	0,42	0,62	2,86
<b>Total Nacional</b>	<b>7,40</b>	<b>4,45</b>	<b>3,99</b>	<b>3,27</b>	<b>3,48</b>	<b>3,14</b>	<b>2,33</b>	<b>2,31</b>	<b>1,75</b>	<b>1,00</b>	<b>1,67</b>	<b>1,67</b>	<b>1,92</b>	<b>2,80</b>	<b>3,33</b>

Fuente : Dirección General de Epidemiología MINSA-PERÚ-INEI

Las tasas de incidencia más altas se registraron en los años antes de la implementación de la vacunación en el año 2003.