

PREVALENCIA DE MARCADORES SEROLÓGICOS PARA HEPATITIS B Y DELTA E INFECCIÓN INTRAFAMILIAR EN EL VALLE DEL RÍO PAMPAS, PERÚ*

Gualberto Segovia M¹, Ketty Galván¹, Vanesa García A¹, Luis Huamani², Eduardo Gotuzzo H³

¹ Dirección Regional de Salud Ayacucho. Ayacucho - Perú.

² Microrred de Ocros – Huamanga – Dirección Regional de Salud Ayacucho. Ayacucho - Perú.

³ Instituto de Medicina Tropical «Alexander von Humboldt» – Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima - Perú.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis viral B (HBV) y Delta (HDV) en la población escolar de las localidades del valle del Río Pampas y evaluar el riesgo de transmisión intrafamiliar de HBV. **Materiales y métodos:** Esta investigación fue realizada en 8 localidades del valle del Río Pampas (Ayacucho-Andahuaylas) de marzo a noviembre de 2000 y estuvo compuesta por dos fases: En la primera fase (seroprevalencia), se seleccionó una muestra en forma aleatoria y estratificada de 130 del total de escolares registrados, quienes fueron evaluados para identificar la presencia de HBsAg, anticuerpos anti-HBcAg y anti-HDV (sólo a los HBsAg positivos). En la segunda fase (riesgo de transmisión intrafamiliar), se anidó un estudio caso-control, en el cual los casos fueron los familiares de los niños reactivos al HBsAg y los controles fueron los familiares de los escolares no reactivos (relación 1/1). En todos se evaluó la presencia de anticuerpos anti-HBcAg, HBsAg y HbeAg. **Resultados:** 18 (13,8%) escolares resultaron ser portadores de HBsAg, 93 (71,5%) tuvieron anticuerpos anti-HBcAg y 3 (16,7%) de 18 portadores de HBsAg tuvieron anticuerpos anti-HDV. No se encontró diferencias significativas en los marcadores serológicos de HBV entre los casos y controles. **Conclusión:** Las localidades del valle del río Pampas (Ayacucho-Andahuaylas), presentan una alta endemicidad para el HBV y una endemicidad intermedia para el HDV. No se halló riesgo de transmisión intrafamiliar.

Palabras clave: Hepatitis B; Hepatitis D; Prevalencia; Perú (fuente: BIREME).

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of serum markers in infection by B (HBV) and Delta (HDV) hepatitis virus in school population of the Pampas River valley, and to assess the risk for familial transmission of HBV. **Materials and methods:** This research was carried out in eight sites in Pampas River valley (Ayacucho-Andahuaylas) between March and November 2000, and it had two phases: In the first phase (prevalence), we selected a randomly stratified sample comprising 130 subjects from the total school population. The subjects were assessed in order to determine the presence of HBsAg, anti-HBcAg and anti-HDV antibodies (the latter test was performed only in the subjects found to be positive for HBsAg). In the second phase (familial transmission), we performed a case-control study. The cases were families of the HBsAg reactive students and controls were families of non-HBsAg reactive students (1/1 relation). In all of them, we determined the presence of anti-HBcAg, HBsAg, and HbeAg. **Results:** 18 (13,8%) students were found to be HBsAg carriers, 93 (71,5%) had anti-HBcAg antibodies and 3 (16,7%) of the 18 HBsAg carriers had anti-HDV antibodies. There were no significant differences for the prevalence of serologic markers for HBV between cases and controls. **Conclusions:** The sites at Pampas River valley (Ayacucho-Andahuaylas), have high endemicity for HBV and intermediate endemicity for HDV. No risk for familial transmission was found.

Key words: Hepatitis B; Hepatitis D; Prevalence; Peru (source: BIREME).

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una de las causas importantes de enfermedad aguda, enfermedad crónica y mortalidad

elevada¹. Se estima que en el mundo existen aproximadamente 350 millones de personas portadoras crónicas del virus de la hepatitis B (HBV) y que tres cuartas partes de la población mundial vive en zonas con significativos niveles de infección. Los portadores del virus tienen elevado riesgo de fallecer por hepatitis crónica, cirrosis y/o hepatocarcinoma, debido a lo cual, uno a dos millones de muertes en un año están relacionadas directamente a infección por HBV².

Correspondencia: Gualberto Segovia Meza. Hospital de Apoyo de Huamanga. Av. Independencia 355; Huamanga - Ayacucho.
Telf.: (064) 812180
E-mail: gualbertosegovia@hotmail.com

* Este estudio contó con el apoyo técnico - financiero del Proyecto Vigía "Enfrentando las amenazas de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes". MINSa - USAID.

La Hepatitis Viral Delta (HDV) está asociada al HBV y juega un rol importante en las formas fulminantes y

crónicas de la enfermedad, así 82,0% de portadores del antígeno de superficie del HBV (HBsAg) y hepatitis crónica activa y 52,0% con cirrosis tienen antígeno Delta, comparado con aquellos portadores de HBsAg sin enfermedad hepática en quienes no se detecta antígeno Delta^{3,4}. El virus Delta puede ser adquirido como una coinfección primaria junto con la HBV, o como una superinfección en un portador del virus de la HBV; ambas asociadas tanto a hepatitis fulminante como a formas crónicas de la enfermedad^{5,6}.

El Perú está ubicado entre los países de endemicidad intermedia para el HBV, con un promedio de prevalencia para el HBsAg entre 1,0-2,0% y de 20,0-30,0% para anticuerpos contra HBcAg; sin embargo, por su variada geografía, hábitat y grupos de población, la distribución del HBV en nuestro país no es uniforme, existiendo marcadas diferencias entre las distintas regiones y departamentos⁷. Es así que se cuenta con zonas hiperendémicas en la región de la selva alta, zonas rurales de la selva baja⁸ y en algunos valles de la vertiente oriental de la Cordillera de los Andes, como Abancay^{9,10} y Huanta¹¹.

Respecto a los mecanismos de transmisión del HBV, están bien definidas las formas de transmisión parenteral, sexual y perinatal¹²⁻¹⁴; sin embargo, en diferentes áreas del mundo, sobre todo en población infantil de zonas hiperendémicas y áreas de baja endemicidad que reciben migrantes de áreas hiperendémicas, los mecanismos clásicamente descritos no constituyen los más importantes, postulándose como más trascendente la transmisión

horizontal e intrafamiliar en presencia de portadores crónicos y susceptibles¹⁵⁻¹⁸.

El valle del Río Pampas es un área de clima cálido, ubicado entre 2300 a 2600 msnm y cuenta con una gran cantidad de vegetación y una importante producción de frutales. En él se diferencian dos zonas: una ubicada al margen izquierdo del Río Pampas (zona de Ayacucho) y otra en su margen derecho (zona de Andahuaylas).

Tanto su ubicación, características geográficas y demográficas, similares a otras regiones en las que se ha demostrado una alta incidencia de infección por el HBV y HDV⁹⁻¹¹, como el reporte de tres casos fallecidos por síndrome febril icterico en 1999 en las localidades de Ahuayro y Ayrabamba¹⁹, sugerían a este valle como un área endémica para Hepatitis B y D; por lo que se diseñó el presente estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de la infección por HBV y la coinfección con HDV en la población escolar del valle del Río Pampas, así como evaluar el riesgo de transmisión intrafamiliar del HBV en este grupo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó de marzo a noviembre de 2000, en 8 localidades ubicadas en el valle del Río Pampas: 5 localidades al margen izquierdo del río, pertenecientes a Ayacucho (Llawecamarca, Vacahuasi, Ninabamba, Ayrabamba y Hatuncusi) y 3 al margen derecho, pertenecientes a Andahuaylas (Chuyama, Río Blanco y Ahuayro) (Figura N° 1).

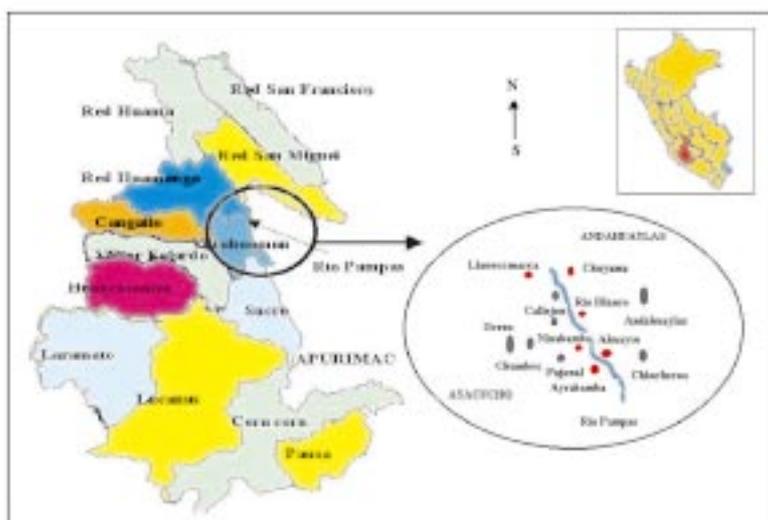


Figura N° 1. Lugar del estudio - Valle del Río Pampas (Ayacucho - Andahuaylas).

La población total del estudio estuvo constituida por 1086 escolares, de 5 a 17 años de edad, pertenecientes a 11 centros educativos ubicados en las localidades del valle del Río Pampas (zona Ayacucho: 5 colegios con 359 niños, y zona

Andahuaylas: 6 colegios con 727 niños). Fueron excluidos aquellos niños que tenían el antecedente de haber viajado a zonas de riesgo para la infección por HBV, tales como Huanta, Abancay o zonas de selva por más de 6 meses.

La investigación estuvo compuesta por dos fases: estudio de la prevalencia de marcadores serológicos para HBV y HDV en escolares (primera fase) y estudio caso-control para evaluar el riesgo de transmisión intrafamiliar (segunda fase).

ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA (PRIMERA FASE)

Se calculó un tamaño muestral mínimo de 123 escolares, considerando una prevalencia esperada de portadores de HBsAg de 10,0%, un nivel de confianza de 95,0% y un error de 5% utilizando el programa EPI-INFO 6,0. Dicha muestra se seleccionó de manera aleatoria, estratificada según el centro educativo y el grado de estudio.

Previo consentimiento informado y llenado de una ficha de datos generales, se tomaron muestras de sangre venosa de los escolares seleccionados. Se evaluó la presencia de HBsAg y Anti-HBcAg mediante la técnica de ELISA (Kits Lab. Abbott®) en el Laboratorio Regional Referencial de Ayacucho. Las muestras positivas a HBsAg fueron enviadas al Laboratorio de Virología del Instituto Nacional de Salud para la búsqueda de anticuerpos Anti-HDV, también mediante la técnica de ELISA (Kits Lab. Abbott®).

ESTUDIO DE TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR (SEGUNDA FASE)

Con la finalidad de evaluar el riesgo de infección intrafamiliar por el HBV, se diseñó un estudio tipo caso-control. Se definió como casos a la totalidad de los familiares mayores de 5 años de los escolares con serología positiva para HBsAg (detectados en la primera fase del estudio), que hayan vivido en el domicilio del niño por más de 6 meses y que acepten participar en el estudio. Los controles fueron elegidos entre los familiares de los escolares con serología para HBsAg no reactiva (detectados en la primera fase del estudio). Dicha selección se realizó de manera aleatoria en una relación de 1/1 con los casos.

Previo consentimiento informado de los padres y llenado de una ficha de datos generales, se tomaron muestras de sangre venosa a todos los familiares que se encontraban en el domicilio y que cumplieran con los criterios establecidos tanto para casos como controles. Las muestras fueron enviadas al Laboratorio Regional Referencial de Ayacucho para la búsqueda HBsAg y Anti-

HBcAg mediante la técnica de ELISA. Las muestras positivas a HBsAg fueron enviadas al Instituto Nacional de Salud para la detección del HbeAg (marcador de alta infectividad) (Kits Lab. Abbott®).

La información fue ingresada a una base de datos previamente diseñada. Los resultados fueron expresados en frecuencias absolutas y relativas. Mediante análisis bivariado a través de pruebas no paramétricas (Chi-cuadrado) se evaluó la existencia de asociación entre la presencia de los marcadores serológicos y las variables relacionadas a la edad, sexo, zona del valle (Ayacucho o Andahuaylas) y condición (caso o control); calculándose el Odds ratio (OR) respectivo con intervalos de confianza al 95,0%. En el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el programa EPI-INFO 2000 para Windows.

RESULTADOS

ESTUDIO DE SEROPREVALENCIA (PRIMERA FASE)

De marzo a noviembre de 2000 se incluyó una muestra de 130 escolares de un total de 1086 escolares registrados en los diferentes centros educativos de las localidades del valle del Río Pampas: 44 (33,8%) escolares de la zona de Ayacucho y 86 (66,2%) de la zona de Andahuaylas.

La edad promedio de los escolares fue $9,2 \pm 2,9$ años: 76 (58,5%) de 5 a 11 años y 54 (41,5%) de 12 a 17 años. 73 (56,2%) fueron mujeres. 18 (13,8%) resultaron ser portadores de HBsAg y 93 (71,5%) presentaron anticuerpos anti-Core (Anti-HBcAg). En 3 de 18 portadores de HBsAg (16,7%) se encontró infección por el virus Delta (HDV) (Tabla N° 1).

La Tabla N° 2 muestra la mayor presencia de marcadores serológicos de HBV y HDV en la zona de Andahuaylas respecto a la zona de Ayacucho; sin embargo, sólo en la presencia de anticuerpos anti-HBcAg se encontró diferencia significativa ($p < 0,001$). Así, los escolares de la zona de Andahuaylas tuvieron 5,6 veces mayor probabilidad de tener anticuerpos anti-HBcAg que aquellos de la zona de Ayacucho. No se encontró diferencias en la presencia de marcadores serológicos para HBV (HBsAg y Anti-HBcAg) según sexo, ni grupo étnico (Tablas N° 3 y N° 4).

Tabla N° 1. Características generales y prevalencia de marcadores serológicos para HBV y HDV. Valle del Río Pampas, 2000.

		Frecuencia	Porcentaje (%)
Zona del valle	Zona de Ayacucho	44	33,8
	Zona de Andahuaylas	86	66,2
Sexo	Masculino	57	43,8
	Femenino	73	56,2
Edad	5-11 años	76	58,5
	12-17 años	54	41,5
Marcador serológico	HBsAg	18	13,8
	Anti-HBcAg	93	71,5
	Anti-HDV	3	16,7*

* Porcentaje del total de escolares con HBsAg positivo.

Tabla N° 2. Presencia de marcadores serológicos para HBV y HDV según zona. Valle del Río Pampas, 2000.

Marcador serológico	Zona del Valle		p*	OR* (IC 95%)
	Ayacucho (n=44)	Andahuaylas (n=86)		
HBsAg	5 (11,4%)	13 (15,1%)	0,550	0,7 (0,2<OR<2,4)
Anti-HBcAg	21 (47,7%)	72 (83,7%)	< 0,001	5,6 (2,3<OR<14,3)
Anti HDV	0 (0,0%)	3 (3,5%)	0,550	0,0 (0,0<OR<4,43)

* p y OR obtenidos al comparar ambas zonas.

Tabla N° 3. Presencia de marcadores serológicos para HBV según sexo. Valle del Río Pampas, 2000.

Marcador serológico	Sexo		p*	OR* (IC 95%)
	Masculino (n=57)	Femenino (n=73)		
HBsAg	7 (12,2%)	11 (15,1%)	0,65	0,8 (0,3<OR<2,4)
Anti-HBcAg	40 (70,2%)	53 (72,6%)	0,76	0,9 (0,4<OR<2,1)

* p y OR obtenidos al comparar ambos sexos.

Tabla N° 4. Presencia de marcadores serológicos para HBV según edad. Valle del Río Pampas, 2000.

Marcador serológico	Edad		p*	OR* (IC 95%)
	5-11 años (n=76)	12-17 años (n=54)		
HBsAg	14 (18,4%)	4 (7,4%)	0,08	2,8 (0,8<OR<10,9)
Anti-HBcAg	50 (65,8%)	43 (79,6%)	0,09	0,49 (0,2<OR<1,2)

* p y OR obtenidos al comparar ambos grupos etáreos.

ESTUDIO DE TRANSMISIÓN INTRAFAMILIAR (SEGUNDA FASE)

Para el estudio de infectividad intrafamiliar fueron incluidos 50 familiares de los escolares con serología positiva para HBsAg (casos) y 56 familiares de los escolares con serología para HBsAg no reactiva (controles). La Tabla N° 5 muestra que no existieron diferencias entre los casos y controles de acuerdo a la zona del valle a la que pertenecían, a sus edades y al sexo.

Se encontró que 13 (26,0%) de los casos y 18 (32,1%) de los controles resultaron ser portadores de HBsAg. 35 (70,0%) de los casos y 47 (83,9%) de los controles tuvieron anticuerpos anti-HBcAg. Sólo en 3 (6,0%) de los casos y 1 (1,7%) de los controles presentaron HBeAg positivo. No se encontró diferencia significativa entre casos y controles para ninguno de los marcadores serológicos de HBV (Tabla N° 6).

Tabla N° 5. Características generales de los casos y controles. Valle del Río Pampas, 2000.

		Casos	Controles	p
Zona del valle	Andahuaylas	28 (56,0%)	31 (55,4%)	0,94
	Ayacucho	22 (44,0%)	25 (44,6%)	
Sexo	Masculino	22 (44,0%)	28 (50,0%)	0,53
	Femenino	28 (56,0%)	28 (50,0%)	
Edad	Media	26,53 ± 19,3	25,58 ± 17,7	0,80

Tabla N° 6. Presencia de marcadores serológicos para HBV en casos y controles. Valle del Río Pampas, 2000.

Marcador serológico	Casos (n=50)	Controles (n=56)	p*	OR* (IC 95%)
HBsAg	13 (26,0%)	18 (32,1%)	0,48	0,74 (0,29<OR<1,87)
Anti-HBcAg	35 (70,0%)	47 (83,9%)	0,88	0,94 (0,39<OR<2,28)
HBeAg	3 (6,0%)	1 (1,7%)	0,34	3,51 (0,31<OR<9,07)

* p y OR obtenidos al comparar casos y controles

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos alta endemicidad para el HBV, con prevalencias de portadores de HBsAg y anticuerpos anti-HBcAg de 13,8% y 71,5%, respectivamente. Estas prevalencias de marcadores serológicos en escolares, según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud^{20,21}, confirman la hiperendemicidad de la infección por HBV en las localidades ubicadas en el valle del Río Pampas. En cambio, la prevalencia de anticuerpos anti-HDV de 16,7% en portadores de HBsAg ubica a este valle como un área de endemicidad intermedia para la infección por HDV.

Es posible que la determinación de la endemicidad del HBV y HDV en este valle se deba a sus características geográficas, ecológicas y demográficas; las cuáles son similares a otros valles en los que se ha demostrado una alta prevalencia de infección por HBV y HDV, tales como Abancay y Huanta. En ambos valles interandinos se han reportado prevalencias de marcadores serológicos parecidas a las de nuestro estudio. Así, Indacochea y col., estudiando poblaciones cerradas aparentemente sanas en Abancay, reportó una tasa de portadores de HBsAg de 9,8% y una tasa de anticuerpos anti-HBcAg de 54,0%, además de encontrar una prevalencia de anticuerpos anti-Delta de 18,75% en menores de 9 años¹⁰. Flores y col. también en Abancay²², estudiando población general que incluyó migrantes encontró 4,0% de portadores de HBsAg y en 38,3% antecedente de infección por HBV. Cabezas y col. por su parte, en un estudio hecho en población escolar en Huanta reportó que 16,0% de los escolares eran portadores de HBsAg, 81,8% tenían ya anticuerpos anti-HBcAg y 14,7% anticuerpos anti-Delta¹¹.

Debemos señalar además, que estudios basados en la revisión de certificados de defunción tanto en Abancay como en Huanta demostraron la importancia de las enfermedades hepáticas como causa de muerte en estas ciudades (7,3 y 8,16%, respectivamente)^{23,24}. Aunque no se cuenta con estudios relacionados a la carga de morbilidad y letalidad de la HBV y HDV en el valle del río Pampas, podemos suponer que dichas cargas son también similares a las encontradas en Huanta y Abancay; ubicando a estas enfermedades en las localidades del valle del Río Pampas como un serio problema de salud pública.

Encontramos mayor prevalencia de portadores de HBsAg, anticuerpos anti-HBcAg y anticuerpos anti-HDV en la zona de Andahuaylas (margen derecha del Río Pampas) con respecto a la zona de Ayacucho (margen izquierdo del Río Pampas), siendo solo la diferencia significativa para anticuerpos anti-HBcAg. Así, los escolares de la zona de Andahuaylas tuvieron 5,6 veces mayor probabilidad de tener anticuerpos anti-HBcAg que aquellos de la zona de Ayacucho. Debemos mencionar además que los únicos tres casos de infección por HDV encontrados en Andahuaylas. Dichos hallazgos pueden explicarse por las diferencias en distribución de la población en ambas zonas; así, las comunidades de la zona de Andahuaylas representan aproximadamente 60% de la población del valle del Río Pampas, mientras que las comunidades de la

zona de Ayacucho representan 40,0% de la población del Valle, además que se encuentran más dispersas.

A diferencia de otros estudios, en que se muestra que ser varón es un factor de riesgo para quedar como portador de HBsAg y tener por tanto secuelas de la infección por HBV²⁵, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en relación al sexo, infección previa y estado de portador.

Como ocurre en zonas hiperendémicas, no encontramos diferencias en la presencia de marcadores serológicos para HBV al comparar los grupos etáreos formados. Esto sugeriría una elevada prevalencia de infección por HBV a edades tempranas, lo cual indicaría un mayor riesgo que los infectados queden como portadores crónicos del virus y posteriormente desarrollen formas crónicas de hepatitis, cirrosis o hepatocarcinoma. Es así que se ha estimado que si la infección ocurre en menores de un año la probabilidad de quedar como portador es de 70,0% a 90,0%, si ocurre entre los 2 a 3 años esa probabilidad es de 40,0% a 70,0%, y si ocurre entre los 4 a 6 años es de 10,0% a 40,0%²⁶.

Las vías de transmisión parenteral, sexual y perinatal están bien definidas y correlacionan con el hallazgo de HBV en sangre y derivados, secreciones y excreciones¹²⁻¹⁴; sin embargo, estas formas de transmisión no son consideradas importantes en zonas hiperendémicas, sugiriendo la transmisión horizontal o intrafamiliar como el principal mecanismo¹⁵⁻¹⁸. Por lo tanto, con la finalidad de sugerir la transmisión intradomiciliaria del HBV en el valle del río Pampas, se anidó un estudio de casos y controles partiendo de la muestra previamente descrita, no hallándose diferencias entre casos y controles respecto a la presencia de anticuerpos anti-HBcAg, HBsAg y HBeAg.

A pesar de que nuestros resultados no mostraron un mayor riesgo de infección por HBV en familiares con uno o más escolares portadores del HBsAg, debemos señalar que el diseño de este estudio caso-control anidado, como su pequeño tamaño muestral, no permiten negar la existencia de este riesgo. Tenemos así, que existen múltiples evidencias que sugieren la transmisión horizontal o intrafamiliar del HBV, especialmente en menores de 6 años¹⁵. Aunque el rol de este tipo de transmisión al interior de la vivienda en presencia de un portador crónico no ha sido bien definido, se considera que la relación cercana y prolongada de los sujetos susceptibles con los infectados, los expondría a un mayor riesgo de contacto con lesiones de piel o una transferencia inadvertida de secreciones. También se ha descrito la presencia de HBsAg en juguetes y biberones¹⁶, asumiéndose que la saliva puede jugar un rol muy importante como vehículo en la transmisión horizontal.

Nuestro trabajo permite identificar a las localidades del valle de Río Pampas como zonas de alta endemicidad de infección por HBV y de endemicidad intermedia para HDV, lugares en donde se justifica la inversión en programas de inmunización contra HBV, debido a su eficacia demostrada en la reducción de las tasas de prevalencia de esta infección^{27,28}, que llevaría finalmente a la disminución de

su morbimortalidad. Esperamos además que nuestros hallazgos contribuyan para que futuras investigaciones logren determinar el verdadero papel de la transmisión horizontal e intrafamiliar de la HBV en zonas endémicas, así como los factores de riesgo involucrados en ella.

REFERENCIAS

1. **World Health Organization.** Prevention and control of Hepatitis B in the community. Communicable Diseases Series 1996; 1: 17-26.
2. **World Health Organization.** Expanded programme on immunization. Geneva: WHO; Update November 1989.
3. **Colombo M, Cambieri R, Rumi M, Rouchi G, Ninno E, Franchis R.** Long term delta super infection in hepatitis B surface antigen carriers and its relationship to the course of chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1983; 85: 235-9.
4. **Rasshofer R, Buti M, Esteban R, Jordi R, Roggendorf M.** Demonstration of hepatitis D virus RNA in patients with chronic hepatitis. *J Infect Dis* 1988; 157(1): 191-5.
5. **Handler SC, De Monson M, Ponzetto A.** Delta virus infection and severe hepatitis: An epidemi in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 100: 339-44.
6. **Govindarajan S, Chin KP, Redeker AG, Peters RL.** Fulminant viral B Hepatitis: role of delta agent. *Gastroenterology* 1984; 86: 1417-20.
7. **Méndez M, Arce M.** Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol Of Sanit Panam* 1989; 106(2): 127-38.
8. **INS/AIDSESEP.** Prevalencia de marcadores serológicos para hepatitis viral B y Delta en pueblos indígenas de la amazonía peruana. Lima: INS/AIDSESEP; 1997.
9. **Rolando N, Figueroa R, Tacaño J.** Estudio clínico y anatomopatológico de los portadores de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) en Abancay. *Diagnóstico* 1983; 12(1): 15-9.
10. **Indacochea S, Gotuzzo E, De la Fuente J, Philips I, Whignal S.** Elevada prevalencia de hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Revista Médica Herediana* 1991; 2(4): 168-71.
11. **Cabezas C, Gotuzzo E, Escamilla J, Philips I.** Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis virales A,B y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta. *Rev Gastroenterol Perú* 1994; 14(2): 123-34.
12. **Torres JR, Machado I.** Special aspects of hepatitis B infection in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 13-26.
13. **León G, Sore A, Celis S, Semprum O, Acosta V, Gómez O.** Hepatitis posttransfusional. Estudio preliminar. *Sangre* 1991; 36: 93-7.
14. **Machado IV, Deibis L, Zabaleta ME.** Assessment of delta virus infection in Venezuelan high risk population for hepatitis B virus. *Progr Clin Biol Res* 1991; 364: 105-13.
15. **Craxi A, Tiné F, Vinci M.** Hepatitis B and Delta virus spread in the households of HBsAg carriers. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. *Viral Hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 293-6.
16. **Yeoh EK.** Hepatitis B virus infection in children. *Vaccine* 1990; 8 (Suppl): S29-S30.
17. **Villarejos VM, Visona KA, Gutiérrez A, Rodríguez A.** Role of saliva, urine and feces in the transmission type B hepatitis. *N Engl J Med* 1974; 291: 1375-8.
18. **Cabezas C, Anaya E, Bartalesi F, Sánchez J.** Transmisión horizontal de hepatitis viral B en población desplazada de un área hiperendémica a sus contactos en un área de baja endemicidad del Perú. *Rev Gastroenterol Perú* 1997; 17(2): 120-5.
19. **Dirección de Epidemiología DIRES Ayacucho.** Informe de brote de síndrome febril icterico en Ayrabamba/Ahuayro. Ayacucho: DRS Ayacucho; 1999.
20. **Aristegui J, Garrote E, Gonzáles A, Arrate JP, Suárez MD, Goiri MD.** New-born universal immunization against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria, tetanus, pertussis and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0,2 and 6 months of age. *Vaccine* 1995; 13(11): 973-7.
21. **Cabezas C.** Epidemiología de la HBV, correlación con la HDV. *Rev Mad Infect* 1994; 1(1): 6.
22. **Flores A, Gotuzzo E, Cabezas C, Watts D, Holgado W.** Estudio demográfico de la hepatitis B y Delta en la ciudad de Abancay-Apurimac. *Bol Soc Per Infec Trop* 1995; 4: 26.
23. **Indacochea S, Gotuzzo E.** Mortalidad por hepatitis viral B en Abancay. *Rev Gastroenterol Perú* 1993; 13: 173-7.
24. **Cabezas C, Bartalesi F.** Causes of death related to liver diseases in Huanta – Perú, a 32 years evaluation. En: IX. Triennial International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease; 1996 Apr 21-25; Roma, Italy; 1996.
25. **Beasley PR, Hwang LY.** Overview on the epidemiology of hepatocellular carcinoma. En: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS. *Viral Hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991.p. 532-5.
26. **Shapiro CN.** Epidemiology of hepatitis B. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 433-7.
27. **Cabezas C, Echevarría C, Gómez G, Gotuzzo E.** Programa piloto de inmunización contra hepatitis viral B, integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Abancay (PERU). *Rev Gastroenterol Perú* 1995; 15(3): 215-22.
28. **Cabezas C, Ramos F, Vega M, Suárez M, Romero G, Carrillo C, et al.** Impacto del programa de vacunación contra hepatitis viral B (HBV) integrado al programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en Huanta (Perú) 1994 – 1997. *Rev Gastroenterol Perú* 2000; 20(3): 201-12.