

## VIRUS DE HEPATITIS B. UN PROBLEMA DE SALUD PUBLICA EN VENEZUELA<sup>1</sup>

Irma Machado B.,<sup>2</sup> María de Monzón,<sup>3</sup> Raúl Fernández,<sup>4</sup> Alejandro Mondolfi,<sup>4</sup> José R. Hernández,<sup>4</sup> Rafael Vetencourt,<sup>5</sup> Carlos Golindano,<sup>6</sup> Miguel Garassini,<sup>7</sup> Pedro Grases, h.,<sup>8</sup> Stephen Hadler<sup>9</sup> y Nicolás E. Bianco<sup>2</sup>

*En la actualidad la hepatitis vírica B se controla con eficacia mediante la vigilancia epidemiológica y el inmunodiagnóstico, el cual permite la detección de marcadores serológicos específicos del virus. En consecuencia, se dan pautas precisas para la profilaxis y el control de la infección en diferentes grupos de población.*

### Introducción

La hepatitis vírica B constituye un problema importante de salud pública a nivel mundial. La relevancia epidemiológica de esta infección radica fundamentalmente en las diferentes fases evolutivas de

la enfermedad (aguda y crónica) y en la existencia de portadores, quienes sin manifestaciones clínicas ni bioquímicas de enfermedad hepática mantienen en el suero el antígeno superficial de la hepatitis B (AgHBs). Estos portadores, por tanto, son capaces de transmitir su carga antigénica y pueden, además, presentar hepatopatías en algún momento de la vida (1).

Dentro de este contexto es ilustrativo el reciente informe sobre cerca de 200 millones de portadores de AgHBs distribuidos geográficamente en forma heterogénea (2). La prevalencia es elevada en Africa y en el este de Asia, mientras que en el continente americano varía de muy elevada en las islas del Caribe como la República Dominicana, a baja en países de América del Sur como Chile (3, 4). En Venezuela se han hecho estimaciones aisladas que indican 2,8% de positividad de AgHBs en donantes de sangre voluntarios de la zona oeste de Caracas (3). Por otra parte, no solo han aumentado los casos clínicos de hepatitis informados por la Dirección de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en los últimos años, sino

<sup>1</sup> Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, 1984. Trabajo financiado por el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de Venezuela y la Fundación Centro de Estudios Biológicos sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (FUNDACREDESA). Conclusiones del taller "Virus de hepatitis B. Un problema de salud pública" celebrado en Caracas, Venezuela del 13 al 14 de mayo de 1983.

<sup>2</sup> Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica, sede del Centro Colaborador de la OMS en Inmunología Clínica. Dirección postal: Apartado postal 50647, Sabana Grande, Caracas 1051, Venezuela.

<sup>3</sup> Dirección Regional de Salud del Estado Zulia, División de Epidemiología.

<sup>4</sup> Dirección de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, División de Epidemiología, Caracas.

<sup>5</sup> Hospital "Antonio M. Pineda", Servicio de Gastroenterología, Barquisimeto, Estado Lara.

<sup>6</sup> Hospital Universitario de Caracas, Servicio de Gastroenterología.

<sup>7</sup> Hospital "Carlos Arvelo", Salud Militar, Servicio de Gastroenterología, Caracas.

<sup>8</sup> Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Instituto Anatomopatológico, Sección de Patología Digestiva, Caracas.

<sup>9</sup> Centros para el Control de Enfermedades, Phoenix, Arizona, EUA.

que se ha detectado endemidad elevada en grupos indígenas venezolanos (5-7).

Por consiguiente, la Dirección de Salud Pública encargó al Centro Nacional de Referencia en Inmunología Clínica, sede del Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Inmunología Clínica, la preparación de un taller de trabajo con objeto de discutir tres aspectos fundamentales de la hepatitis B en Venezuela: a) inmunoepidemiología del virus de la hepatitis B, b) espectro clinicomorfológico de la enfermedad, y c) programa nacional de vacunación (políticas, indicaciones, etc.) (8). El presente estudio recoge un resumen de las discusiones y conclusiones realizadas durante el taller, con especial interés en los estudios inmunoepidemiológicos practicados por el Centro Nacional de Referencia y el Centro Colaborador de la OMS, los cuales se tomaron como referencia para establecer políticas de prevención de la hepatitis vírica B en Venezuela.

### Inmunoepidemiología

#### *Hepatitis vírica B en poblaciones indígenas occidentales*

Entre 1979 y 1981 se manifestó entre los indios yucpas de Venezuela una epidemia de hepatitis aguda grave de corta evolución, que no tardó en hacerse crónica y que ocasionó una mortalidad significativa. Los estudios realizados para determinar el agente específico causal de estos cuadros graves confirmaron la presencia de una elevada prevalencia de portadores del virus de la hepatitis B, con coexistencia de marcadores del agente vírico Delta (6, 7, 9).

Los yucpas, cuya población total es de unos 5 000 individuos que habitan en 21 comunidades en la sierra de Perijá al oeste del Estado Zulia, en la frontera venezolana con Colombia, presentan síntomas graves de escabiosis con lesiones abiertas en la piel, las que posiblemente contribuyen a la persistencia de la infección por virus B. En

un período de tres años ocurrieron 149 casos de hepatitis vírica con 34 muertes y por lo menos 22 casos de hepatitis crónica. En el 84% de los casos AgHBs positivos se observó elevada endemidad del virus de hepatitis B con manifestaciones de superinfección por el agente vírico Delta (5).

En la unidad piloto del Centro Nacional de Referencia y Centro Colaborador de la OMS en Inmunología Clínica de Caracas se examinaron por radioinmunoensayo con equipos proporcionados por la División Diagnóstico, de los Laboratorios Abbott, Caracas, 20 muestras de suero seleccionadas de la comunidad, pertenecientes a núcleos familiares en los cuales habían ocurrido casos de hepatitis por virus B. Del total de muestras 13 (65%) fueron positivas a AgHBs, 10 (50%) fueron positivas a anticuerpos contra el antígeno superficial (anti-HBs) y 19 (95%) demostraron fuerte positividad a anticuerpos contra el antígeno central (anti-HBc).

Para efectos de comparación se presentan también los resultados obtenidos en 25 muestras de un grupo indígena diferente. Las muestras fueron seleccionadas al azar por médicos del Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales entre individuos de la comunidad indígena yanomami, situada a nivel de la sierra de Parima en el Territorio Federal Amazonas, al sur de Venezuela, en la frontera con Brasil. Mientras los yucpas son indígenas de extracción caribe, la etnia yanomami pertenece al grupo amerindio. Los resultados obtenidos en esta comunidad contrastan con los señalados para los yucpas, dado que lo prevalente es la presencia de anticuerpos (80% anti-HBs y 84% anti-HBc) con solo un caso positivo a AgHBs (cuadro 1).

#### *Encuesta en la población de riesgo*

En el Centro Nacional de Referencia y Centro Colaborador de la OMS en Inmunología clínica se ha iniciado una encuesta

CUADRO 1—Prevalencia de los marcadores serológicos del VHB en los diferentes grupos de riesgo.

Grupos	AgHBs			Anti-HBs			Anti-HBc			AgHBe		
	Muestras estudiadas	Muestras positivas		Muestras estudiadas	Muestras positivas		Muestras estudiadas	Muestras positivas		Muestras estudiadas	Muestras positivas	
		Nº	% <sup>a</sup>		Nº	% <sup>a</sup>		Nº	% <sup>a</sup>		Nº	% <sup>a</sup>
Bajo riesgo <sup>b</sup>	662	9	1,3	662	87	13,1	662	60	9,0			
Riesgo intermedio	87	5	5,7	74	9	12,1	80	15	18,7			
Riesgo elevado (grupos indígenas)												
Yucpa	20	13	65,0	20	10	50,0	20	19	95,0	10	2	20,0
Yanomami	25	1	4,0	25	20	80,0	25	21	84,0	1	0	0,0
Inmunodiagnóstico <sup>c</sup>	485	112	23,0	424	85	20,0	430	227	52,7	112	14	12,5

<sup>a</sup> Prevalencia.<sup>b</sup> En 112 muestras se encontraron uno o más marcadores (16,9%).<sup>c</sup> De 251 muestras AgHBs negativas, 128 (50,1%) fueron anti-HBc positivas.

inmunoepidemiológica para determinar la prevalencia de los marcadores serológicos del virus B en grupos de poblaciones de riesgo, tanto en el área metropolitana como en zonas del interior del país. Por radioinmunoensayo se han investigado hasta el momento 662 muestras provenientes de individuos aparentemente sanos seleccionados mediante un protocolo elaborado por el Centro de Estudios Biológicos sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (10). Asimismo, se integraron al estudio 87 muestras del personal médico y paramédico fijo o temporero del laboratorio, por considerar que dicha población estaba expuesta a un riesgo intermedio de infección por virus B (11).

Los resultados obtenidos se presentan en los cuadros 1 y 2. El 1,3% de las 662 muestras de sujetos sanos y 5,7% de las 87 muestras del grupo de riesgo intermedio fueron positivas a AgHBs. De las 662 muestras de bajo riesgo 195 provenían de adolescentes; ninguna de ellas fue positiva. Es importante hacer notar que en todos los grupos de población analizados se encontró anti-HBs en porcentaje variable, lo que indica una prevalencia significativa de umbrales de inmunidad adquirida. En el personal de laboratorio (riesgo intermedio) la mayor prevalencia se observó a nivel del anti-HBc total.

Por último, se examinaron 485 muestras de pacientes con enfermedad hepática en es-

CUADRO 2—Marcadores serológicos del VHB en 662 muestras de bajo riesgo.

Grupos	AgHBs			Anti-HBs			Anti-HBc		
	Muestras estudiadas	Muestras positivas		Muestras estudiadas	Muestras positivas		Muestras estudiadas	Muestras positivas	
		Nº	% <sup>a</sup>		Nº	% <sup>a</sup>		Nº	%
Región Occidental	197	1	0,5	197	21	10,6	197	22	11,1
Región Central	170	1	0,6	170	34	20,0	170	19	11,1
Distrito Federal	100	7	7,0 <sup>b</sup>	100	17	17,0	100	13	13,0
Adolescentes	195 <sup>c</sup>	0	0,0	195	11	7,1	195	6	3,0

<sup>a</sup> Prevalencia.<sup>b</sup> Zona este metropolitana (Petare, en 25 muestras (25%) se encontraron uno o más marcadores).<sup>c</sup> Muestras de adolescentes con edad promedio de 16 años; en 18 muestras se encontraron uno o más marcadores (9,2%).

**CUADRO 3—Prevalencia porcentual del virus de hepatitis B a nivel mundial.**

	Ag-HBs	Ags, Anti-HBs, Anti-HBc
Africa	15,0	
Arabia Saudita	10,0	+ 40,0
Chile	0,3	6,7
Estados Unidos		
de América	0,3	3,0-5,0
Gran Bretaña	0,1-0,2	
Grecia	3,0	
Italia (sur)	3,0	
Venezuela	1,3	16,9

tudio (inmunodiagnóstico), de las cuales 112 fueron positivas para AgHBs y 12,5% demostraron antígeno e (AgHBe) positivo (cuadro 1). En este grupo, el 50,0% de muestras con AgHBs indetectable presentaron anti-HBc total positivo.

En el cuadro 3 se muestra la prevalencia de hepatitis vírica B en diferentes países (2, 4, 11-13). En lo que se refiere a Venezuela, la encuesta indica que en el país existen grupos comunitarios de comportamiento epidemiológico diferente, y que la endemidad de la enfermedad es alta en poblaciones indígenas como los yucpas, intermedia en el personal médico y paramédico, y baja en grupos de sujetos aparentemente sanos. En este último grupo la mayor prevalencia de marcadores serológicos del virus B se encuentra en grupos marginales de población.

#### **Espectro clinicomorfológico de la infección por virus de hepatitis B en Venezuela**

Durante el taller se presentó el seguimiento clínico de 108 casos de hepatitis vírica aguda con marcadores serológicos positivos para virus de hepatitis B, estudiados en centros hospitalarios urbanos del interior del país (Estado Lara) y en el área capitalina. El seguimiento indicó prevalencia preponderante de la infección aguda por virus B en sujetos entre 30 y 40 años

de edad, sin predominio del sexo. El curso clinicobioquímico (aminotransferasas, bilirrubina) varió de 8 a 12 semanas y el componente colestático fue la expresión clínica dominante. La persistencia de AgHBs se observó solo en siete pacientes; en el resto la presencia de AgHBs fue negativa en los primeros seis meses de enfermedad. Morfológicamente, las observaciones informadas en el taller sugieren que en Venezuela los casos con actividad intensa de hepatitis crónica activa inducida por el virus B son la excepción; asimismo, tanto en portadores como en las diversas modalidades evolutivas de la enfermedad se observó con menor frecuencia hepatocitos con protoplasma en vidrio esmerilado, representativos de AgHBs. Hasta la fecha no se ha logrado explicar el porqué de estas diferencias; ante todo se hace necesario un estudio comparativo bien controlado.

#### **Vacunación contra la hepatitis vírica B**

En lo que se refiere al Programa Nacional de Vacunación anti hepatitis B, así como al costo efectividad y costo beneficio de dichos programas para prevenir la transmisión de la infección por virus de hepatitis B, cabe hacer notar que dicho programa depende en forma sustancial del valor de las pruebas inmunoserológicas y del costo actual de la vacuna (11, 14), la cual por ser un producto importado no es accesible a todas las comunidades. Si se toma en consideración los resultados obtenidos hasta ahora en la encuesta la transmisión más importante que debe prevenirse parecería ser la de adulto a adulto.

En conclusión, en el taller sobre el virus de la hepatitis B en Venezuela se estableció una prevalencia de AgHBs de 1,3% y de 16,9% para el conjunto de marcadores del virus B en el grupo de venezolanos aparentemente sanos. Asimismo, se hizo hincapié en que la infección aguda por este virus se resuelve a menudo en forma satisfactoria.

La vacunación antiviral B está indicada en Venezuela en los grupos de alto riesgo y riesgo intermedio previa pesquisa de marcadores víricos, y en la actualidad no hay indicación que justifique la aplicación masiva o indiscriminada de la vacuna.

## Resumen

En mayo de 1983 se llevó a cabo en Caracas, Venezuela, un taller con objeto de discutir la hepatitis vírica B y su repercusión como problema de salud pública en el país. Esta jornada de trabajo contribuyó a establecer una prevalencia preliminar de 1,3% de contactos positivos para el antígeno superficial de la hepatitis B en 662 sujetos sanos estudiados. La recopilación de 108 casos de hepatitis B aguda señaló una evolución satisfactoria de la enfermedad, con escasa tendencia a hacerse crónica en la mayoría de los pacientes.

Además, se puso de manifiesto la importancia de la pesquisa de marcadores víricos antes de la vacunación antiviral B, como pauta adecuada dentro del costo beneficio del programa nacional de vacunación, y que dicha vacunación solo debe efectuarse en los grupos con riesgo de contraer la infección. ■

## Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración de diferentes instituciones que organizaron la recolección y el envío de las muestras de sangre y de sus respectivos directores; de los Drs. Hernán Méndez Castellanos (FUNDACREDESA), Rafael Mendoza del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social y Luis Yarzabal del Centro Amazónico para Investigación y Control de Enfermedades Tropicales; de la técnica en inmunología Sra. Merly B. de Márquez, y de la Srta. Amanda González por su participación en la elaboración del manuscrito.

## REFERENCIAS

1. Robinson, W. S. Biology of human hepatitis viruses. In: Zakim, D. y Boyer, T. D. eds. *Hepatology*. Philadelphia, Saunders Co., 1982. pp. 863-910.
2. McCollum, R. W. y Zuckerman, A. J. Viral hepatitis: Report on a WHO informal consultation. *J Med Virol* 8:1-29, 1981.
3. Mazzur, S., Nath, N., Fang, C., Bastiaans, M. J., Molinaris, J. L., Balcaser, M., Beker, G., S., Brunings, E. A., Camerón, A. R. E., Farrel, V., Fay, O. H., Labrador-González, G., González L., G., Gutiérrez, D., A., Jaramillo T., C., Katz, R., Leme López, M. B., Levy-Koenig, E., Morales Ayala, F., Rodríguez Amaya, J., Rodríguez-Moyado, H., de Torres, R. A. y Velasco, M. Distribución de marcadores de virus de hepatitis B (VHB) en la sangre de donadores de 13 países del hemisferio occidental: actas del Taller Latinoamericano de la Cruz Roja sobre Hepatitis B. *Bol Of Sanit Panam* 89(3):239-248, 1980.
4. Velasco, M., González-Cerón, M., de la Fuente, C., Ruiz, A., Donoso, S. y Katz, R. Clinical and pathological study of asymptomatic HBsAg carriers in Chile. *Gut* 19:569-571, 1978.
5. Organización Panamericana de la Salud. Hepatitis grave causada por el virus Delta en Venezuela. *Bol Epidemiol* 3:8, 1982.
6. Popper, H., Thung, S. N., Gerber, M. A., Hadler, S. C., Monzon, M., Ponzetto, A., Anzola, E., Rivera, D., Mondolfi, A., Bracho, A., Francis, D. P., Gerin, J. L., Mainard, J. E. y Purcell, R. H. Histologic studies of severe Delta agent infection in Venezuelan Indians. *Hepatology* 3:906-912, 1983.
7. Hadler, S., Monzón, M., Ponzetto, A., Rivera, D., Anzola, E., Mondolfi, A., Bracho, A., Popper, H., Gerin, J. L. y Purcell, R. Severe outbreak of hepatitis in Venezuela due to  $\delta$  infection. In: *Viral Hepatitis. Second International Max Von Pettenkofer Symposium*. Munich, Marcel Dekker, Inc., 1983. pp. 167-168.
8. Krugman, S. The newly licensed hepatitis B vaccine: Characteristics and indications for use. *JAMA* 247:2012-2015, 1982.
9. Rizzetto, M., Canese, M. G., Arico, S., Crivelli, O., Trepo, C., Bonino, F. y Verme, G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system ( $\delta$ /anti- $\delta$ ) associated to

- hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 18:997-1003, 1977.
10. Méndez, C. H. Presentación. In: *Estudio nacional de crecimiento y desarrollo humanos de la República de Venezuela*. Proyecto Venezuela, Caracas, Editorial FUNDACREDESA, Vol. 1, 1981. pp. 15-23.
  11. Inactivated hepatitis B virus vaccine. *Morb Mort Wkly Rep* 31:317-328, 1982.
  12. Machado, B. I. Inmunopatología e inmunodiagnóstico de hepatitis viral inducida por virus B. In: Bianco, N. E. y Torrigiani, G. eds. *Inmunología Clínica*. Universidad Central de Venezuela, Ediciones de la Biblioteca, 1983. pp. 431-444.
  13. Little, P. J. Hepatitis B vaccination. *Saudi Med J* 7:1-4, 1983.
  14. Francis, D. P. Selective health care: Strategies for control of disease in the developing world. III. Hepatitis B virus and its related diseases. *Rev Infect Dis* 5:322-329, 1983.

### Hepatitis B virus. A public health problem in Venezuela (Summary)

A workshop held in Caracas, Venezuela, in May 1983, discussed viral hepatitis B and its impact on the country as a public health problem. The workshop was helpful in determining a preliminary prevalence of 1.3% of positive contact for the hepatitis B surface antigen in 662 healthy subjects examined. A compilation of 108 cases of acute hepatitis B indicated satisfactory recovery from the disease

and very little tendency for it to become chronic in most of the patients. The importance of investigating viral markers prior to antiviral B vaccination was mentioned as a suitable cost/benefit indicator for the national vaccination program, since such vaccination should only be administered to groups with risk of contracting the infection.

### Vírus de hepatite B. Um problema de saúde pública da Venezuela (Resumo)

Em maio de 1983 reuniu-se um grupo de trabalho em Caracas, Venezuela, que teve como objeto discutir a hepatite B e sua repercussão como problema de saúde pública no país. Essa jornada de trabalho contribuiu para o estabelecimento de uma prevalência preliminar de 1,3% de contatos positivos para o antígeno superficial da hepatite B em 662 sujeitos sadios estudados. A compilação de 108 casos de hepatite aguda indicou uma evolução

satisfatória da doença, com pouca tendência para tornar-se crônica na maioria dos doentes. Além disso ressaltou-se a importância da pesquisa de marcadores virais antes da vacinação antiviral B, como pauta adequada dentro da relação custo-benefício do programa nacional de vacinação, e que essa vacina somente deve ser inoculada nos grupos com risco de contrair a infecção.

### Virus de l'hépatite B. Un problème de santé publique au Venezuela (Résumé)

Afin d'étudier le problème que posent dans le domaine de la santé publique l'hépatite virale B et ses répercussions, une réunion-atelier a eu lieu à Caracas en mai 1983. Les discussions ont conduit à la conclusion préliminaire que sur 662 sujets sains étudiés la prévalence de contacts positifs pour l'antigène superficiel du hépatite B est de 1,3%. La révision de 108 cas d'hépatite B aiguë a permis de constater que la maladie avait évolué de façon satisfaisante n'ayant eu

tendance à la chronicité que chez quelques rares patients. L'importance de la détection de la présence de virus avant toute vaccination antivirale B a été mise en évidence comme élément utile sous l'aspect du coût et des avantages du programme national de vaccination, cette dernière ne devant être effectuée que parmi les groupes exposés à contracter la maladie.