

SEROPREVALENCIA DE HEPATITIS B EN EL TOCUYO ESTADO LARA: ¿NUEVA ZONA DE RIESGO?

Vizcaya Teodoro (*), González Floreima (**), Colmenares Pedro (**), Gutiérrez Oscar (***)

(* Hospital Dr. Egidio Montesinos. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPSS); (**) Universidad Politécnica Territorial Andrés Bello Blanco; (IPTAEB) (***) Universidad Pedagógica Experimental Libertador. (UPEL-IPB)

RESUMEN

El virus de la Hepatitis tipo B (VHB) es un virus de DNA de la familia Hepadnaviridae. Los mecanismos de transmisión son las vías sexual, parenteral y perinatal. Los sujetos que sufren la infección a edades tempranas permanecen asintomáticos durante la fase aguda; pero tienen un mayor riesgo de convertirse en portadores crónicos de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de seropositividad a la Hepatitis B en la población de donantes voluntarios que asisten al Banco de sangre del Hospital Dr. Egidio Montesinos de la ciudad de El Tocuyo, discriminada por edad, género y procedencia. Para ello se estudiaron 9344 sueros para detectar anticuerpos contra el antígeno de superficie (antiHBsAg) y contra el antígeno del núcleo (antiHBcAg) del VHB, analizados en el laboratorio de Bioanálisis del citado Hospital, a través de un método de inmunoensayo de micropartículas de tercera generación. Se calculó la prevalencia porcentual de casos seropositivos y se estratificó por edad, sexo, procedencia del donante seropositivo y causas más comunes de rechazo o diferimiento como donante. Se consiguió una seroprevalencia de 7,87. La razón por Género de 10/9 prevaleciendo la masculina, la razón de hombres seropositivos fue 9,8 mayor que las mujeres y un grupo etario con mayor seropositividad para el grupo de 36 a 40 años. Los resultados de este estudio sugieren una alta prevalencia de Hepatitis B entre la población de donantes que acuden a este centro asistencial, la cual es catalogada como alta o de riesgo, situación atípica para la región lo que la equipara a otras zonas endémicas del país.

Palabras Clave: seroprevalencia, hepatitis B, donantes voluntarios

HEPATITIS B SEROPREVALENCIA FROM EL TOCUYO IN LARA STATE: ¿A NEW RISK ZONE?

ABSTRACT

The Hepatitis B virus (HBV) is one of the DNA Hepadnaviridae family. The mechanisms of transmission are sexual, perinatal and parenteral ones. The subjects suffering from the infection at an early age remain asymptomatic during the acute phase; but they have an increased risk of becoming chronic carriers of the disease. The objective of this study was determine the prevalence of seropositivity for Hepatitis B of donors attending voluntarily the blood bank at the Hospital "Dr. Egidio Montesinos" from El Tocuyo, discriminated against by age, gender and origin. A sample of 9344 serums were studied to detect antibodies against the surface antigen (antiHBsAg) and core antigen (antiHBcAg) of HBV. They were analyzed in the laboratory of the aforementioned Hospital, through an immunoassay method of microparticles of third generation. The percentage prevalence for serumpositive cases was calculated and was stratified by age, sex and origin of the positive donor. The most common causes for rejection or deferral as a donor were also calculated. A seroprevalence of 7,87 was obtained. The rate by gender 10/9 prevailing the male. The rate for seropositive men was 9.8 greater than women and an age group with higher seropositivity for the 36 to 40 age group. Conclusion: the results of this study suggest a high prevalence of Hepatitis B among donors who attended to this service, which is catalogued as high or risk. This situation is atypical for the region which equated it to other endemic areas of the country.

Key words: seroprevalence, Hepatitis B, volunteer donors

INTRODUCCIÓN

Actualmente se estima que existen por lo menos una docena de virus capaces de producir un cuadro clínico de Hepatitis y entre los virus reconocidamente hepatótrofos más comunes e importantes causantes de la misma, está el virus de la Hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y el virus de la Hepatitis A (VHA), cada uno de ellos con modos de transmisión, tiempo de incubación y patrones clínicos diferentes. Su importancia epidemiológica y económica es muy superior a la del Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA); y el aumento de su incidencia precede al aumento de incidencia del SIDA ¹.

La detección oficial y regular de Hepatitis B en donantes de sangre se inició en el país en el año 1978 para cumplir con la Ley de Transfusión y Bancos de sangre, por consiguiente cabe suponer que hubo transfusión y contaminación por el virus a receptores de sangre y hemoderivados antes de esta acción apoyada por la Organización Mundial de la Salud.

La infección por el Virus de Hepatitis B (VHB) es una de las más importantes desde el punto de vista clínico y epidemiológico ^{2,3} representando un problema de salud pública a escala mundial, estimándose que más de dos millones de personas en el mundo se han infectado, de los cuales aproximadamente 350 millones son portadores crónicos del virus y el principal reservorio viral a partir del cual se propaga la infección.

La transmisión del VHB es principalmente horizontal: parenteral o referido a transfusiones

sanguíneas y derivados, adictos a drogas endovenosas, contacto con sangre luego de un accidente laboral, así como por vía sexual y perinatal.

En virtud de ello, el estudio de anticuerpos circulantes contra algunas enfermedades hemotransmisibles no es nuevo, y con esto se pretende descartar desde la atención inicial del posible donante, la propagación de las mismas a otros seres humanos. De allí la importancia de identificar el comportamiento específico de los donantes de sangre que acuden al Hospital Dr. Egidio Montesinos, por ser éste, uno de los tres centros receptores públicos de tejidos del estado Lara y cuyo perfil epidemiológico en este aspecto no se ha determinado, razón por la cual el objetivo del estudio se centró en establecer la seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la Hepatitis B en la población de donantes que acudieron a este centro asistencial durante el período 1995-2009 y así proporcionar elementos que permitan reevaluar los planes de prevención señalados para la atención primaria en salud.

Al revisar la prevalencia de Hepatitis B en el mundo, se consigue mayor en países orientales y africanos globalmente hablando. La prevalencia de la infección a nivel mundial varía dramáticamente en algunas zonas. Así, se observa como África tropical, China y sudeste de Asia y los países del Cono sur de Latinoamérica con sus genotipos E, C y F respectivamente, pertenecen a zonas de alta endemicidad para la infección por el VHB, con prevalencia que oscila entre un 8 y 20%. El este de Europa y los Estados Unidos de

Norteamérica con genotipos A y D, pertenecen a la zona de baja endemicidad que refleja una prevalencia entre 0,2 a 1 %, mientras que Asia central, la India, con genotipos B y C, el oeste de Europa, la costa del Mediterráneo con el genotipo D y América central y países del Caribe con el genotipo F, presentan niveles de prevalencia intermedia que oscila entre 2 a 7 % en general. ⁴

Epidemiología de la Hepatitis B en Venezuela.

Respecto a la situación en el país, más de medio millón de venezolanos se hallan infectados con el VHB y alrededor del 40% de los mismos es portador crónico ⁵ los cuales deben ser detectados antes de ser considerados como donantes de órganos. En Venezuela los niveles de prevalencia para la infección por VHB, reportan arrojan datos diversos según las ciudades y comunidades estudiadas. Existen tres focos de alta endemicidad reportados en comunidades indígenas: etnias indígenas del sur en los estados Amazonas y Barinas ⁶ indígenas del Delta Amacuro e indígenas del estado Zulia, como la etnia Yukpa donde la prevalencia oscila entre 5,6 y 9,6% ^{7,8}.

En comunidades no indígenas como en el estado Barinas, se observa igualmente alta prevalencia. En donantes de sangre del Banco Municipal de Sangre de la ciudad de Caracas se ha reportado una prevalencia de 5,8% para los anticuerpos frente a las proteínas nucleares del virus de la Hepatitis B (antiHBcAg) y 0,71% para los anticuerpos frente al antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B (antiHBsAg); en indígenas que habitan el Centro de Atención Luis Ordaz, también en Caracas, se mostró una prevalencia

intermedia del 2,1% para antiHBsAg. Por otra parte, en el estado Anzoátegui, la prevalencia del 0,4% para antiHBsAg se ubica por debajo de la obtenida en otras ciudades de Venezuela.

Dada la variabilidad de datos entre zonas endémicas, zonas rurales y urbanas, los datos permiten sugerir que el nivel de prevalencia promedio en Venezuela es intermedio y varía entre el 2 al 7% ⁹. Así mismo su portación crónica y el riesgo de infección durante la vida, de 20 a 60%, es similar a lo encontrado en Haití, República Dominicana, Guatemala, Honduras, norte de Brasil, parte de Colombia y Perú. Más recientemente en un estudio realizado en un Banco de sangre del estado Zulia y estrechamente relacionado con esta investigación, se obtuvo un 3,09% para los anticuerpos frente al antígeno del núcleo del virus de Hepatitis B (antiHBcAg), lo que corresponde a la seroprevalencia real, ya que el marcador encontrado en este grupo indica infección pasada; así también evidenció un 0,208% para antiHBsAg ¹⁰.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo con pacientes donantes voluntarios de sangre mayores de edad de ambos sexos que acudieron al Banco de sangre del Hospital Dr. Egidio Montesinos de la ciudad de El Tocuyo, en el estado Lara, Venezuela, durante el período 1995 a 2009 lo que constituyó un universo de 9344 pacientes. La población estudiada cubrió un protocolo de admisión que incluyó datos personales, examen de autoexclusión, examen médico, antecedentes familiares, preferencias

sexuales, número de donaciones previas y conductas de riesgo.

Todos los sujetos del estudio respondieron al cuestionario normado para la donación y se les practicó la evaluación física en búsqueda de signos que revelaran un riesgo adicional al acto de donación, tanto para el donante como para el receptor. De la misma manera fueron informados del estudio al que podrían incorporarse sus resultados serológicos y en el cual se conservaría su anonimato. Se aceptó un 82,5% de los donantes que asistieron puesto que el porcentaje restante fue rechazado por presentar causas que podían considerarse como peligrosas al acto de donación.

La sangre se tomó por venopunción al vacío, posteriormente se almacenó en refrigeración a 4°C por no más de 5 días, la cual fue procesada por la técnica seleccionada. Se buscó identificar la presencia de esta enfermedad viral a través de la detección de anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus (antiHBsAg) así como también los anticuerpos contra el antígeno del núcleo (antiHBcAg) del virus de la Hepatitis ya descrita presentes en el suero.

Se utilizó equipo automatizado y el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de tercera generación que es un método inmunoenzimático competitivo para la determinación de anticuerpos contra el HBsAg o el HBcAg en suero humano. El ensayo está basado en la competencia entre anticuerpos humanos presentes en la muestra y anticuerpos IgG de conejo antiHBsAg y antiHBcAg conjugados con

peroxidasa cuando se incuban simultáneamente en los pocillos de una microplaca recubierta con el antígeno de superficie (HBsAg) o el antígeno del núcleo (HBcAg) recombinante para el virus de la Hepatitis B.

El criterio de seropositividad a la infección derivó directamente de una prueba reactiva a cualquiera de estos marcadores virales, expresado por el valor de corte de la lectura del analizador que es ≥ 1 derivado del cociente de la lectura de la muestra dividida entre la lectura del patrón positivo. Se calculó la seropositividad porcentual. El proceso se realizó en el Laboratorio de Bioanálisis del Hospital Dr. Egidio Montesinos. Los donantes se estratificaron por edad, género, sitio de procedencia del donante, se calculó la seroprevalencia global de seropositivos y prevalencia por edad, sexo y origen y se reportaron en los respectivos libros de control.

Los pacientes fueron informados de la probabilidad de utilizar los resultados obtenidos del estudio de sus tejidos con fines terapéuticos o de investigación en conformidad con lo expresado en los artículos 7 y 10 de la Ley de Transfusión y Bancos de sangre de Venezuela ¹¹ y la Declaración de Helsinki, así expresado por escrito en la declaración del donante estandarizada por la Dirección General Sectorial de Salud Poblacional.

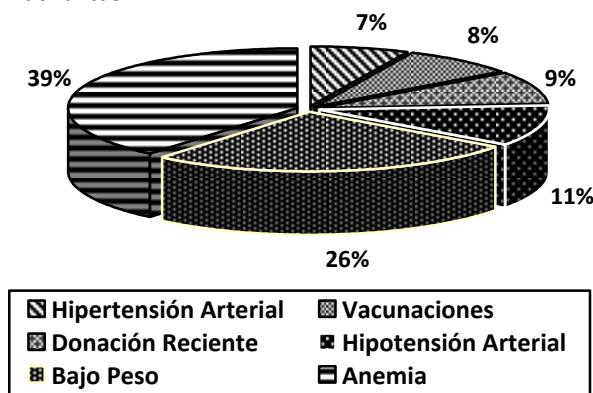
Los aspectos expresados a través del protocolo de investigación obtuvieron la aprobación del Comité de Bioética de la institución que vela por el cumplimiento de las normas establecidas para la confidencialidad y respeto a los datos derivados de la actividad de

investigación en salud pública. Si bien los sujetos no recibieron un beneficio directo de este trabajo, los resultados obtenidos pueden servir de guía para aplicar criterios de medicina preventiva en la población.

RESULTADOS

Las causas más comunes de rechazo a los potenciales donantes fueron la hipertensión arterial (Gráfico 1) y las vacunaciones recientes que se contraindican para la donación por la posible transferencia de partículas antigénicas. La causa determinante de rechazo definitivo al posible donante fue la seropositividad manifiesta a los marcadores para el virus linfotrópico de células T humanas (HTLV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Hepatitis B o C, Chagas o Sífilis (Gráfico 2) así como los tatuajes y piercings que pudieran significar transmisión parenteral de enfermedades virales por fómites o intercambio de fluidos.

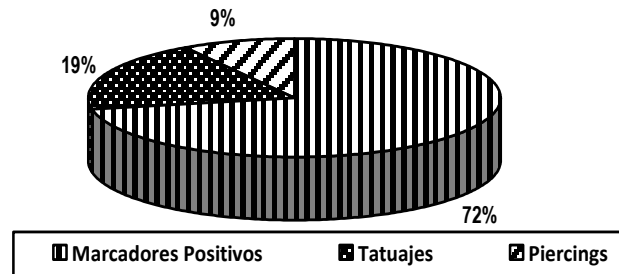
Gráfico 1. Causas de diferimiento temporal como donantes.



Por otra parte los resultados obtenidos en el presente estudio se expresaron mediante la prevalencia como indicador, la cual se determinó siguiendo la siguiente fórmula: Prevalencia = Número total de casos positivos x 100. Es así como se

observó que más del 75% de los potenciales donantes seropositivos a la Hepatitis B, presentaron una edad mayor a los 20 años.

Gráfico 2. Pacientes diferidos permanentemente como donantes.



La Razón por Género fue de 10/9 prevaleciendo la masculina, mientras que la Razón de hombres seropositivos fue de 9,8 mayor que las mujeres. Al totalizar los análisis realizados, de los 9344 sueros estudiados, se encontró un total de 736 pacientes con anticuerpos contra algunos de los marcadores, por lo que la seroprevalencia fue de 7,87% que es el principal indicador de riesgo para este centro asistencial, mostrándose mayor para las mujeres con un 8,67% que para los hombres quienes evidenciaron un 7,80%. Cuando se describe este indicador por grupo etario se encuentra que la menor prevalencia es de 26 a 30 años con un 4,62% y la mayor seropositividad es para el grupo de 36 a 40 años que presenta un 18,9%.

La mínima seropositividad para los hombres es también para el grupo de 26 a 30 años que evidenció un 6,58% y la mayor es para el grupo de 36 a 40 años con un 18,9%, mientras que para las mujeres la mínima seropositividad estuvo en el grupo de los 46 a 50 años el cual reveló 8,16% y la máxima en el grupo de los 36-40 que reporta un 9,30%. (Tabla I).

Tabla I. Frecuencia de VHB por género y grupo etario.

Grupo etario	Sexo	Población estudiada	Seropositivos	
			Frecuencia VHB	Porcentaje
20 o <	Masculino	1.014	74	7,29
	Femenino	93	8	8,60
	Total	1.107	82	7,40
21-25	Masculino	1.712	123	7,18
	Femenino	157	14	8,91
	Total	1.869	137	7,33
26-30	Masculino	2.892	123	6,58
	Femenino	264	23	8,71
	Total	3.156	146	4,62
31-35	Masculino	1.166	95	8,14
	Femenino	107	9	8,41
	Total	1.273	104	8,16
36-40	Masculino	469	93	19,8
	Femenino	43	4	9,30
	Total	512	97	18,9
41-45	Masculino	392	75	19,13
	Femenino	36	3	8,33
	Total	428	78	18,22
46-50	Masculino	534	49	9,17
	Femenino	49	4	8,16
	Total	583	53	9
50 o mas	Masculino	381	36	9,44
	Femenino	35	3	8,57
	Total	416	39	9,37

La mínima prevalencia por procedencia se registró para donantes procedentes del municipio Iribarren del estado Lara, en el grupo de 20 o menos años que no presentó algún caso y la máxima cifra se registró para los donantes procedentes del municipio Andrés Eloy Blanco del mismo estado, en el grupo de los 36 a 40 años con el 40% del total. (Tabla II).

Tabla II. Prevalencia de VHB por grupo etario y zona geográfica.

Grupo etario	Municipios	Población Estudiada	Seropositivos	
			Frecuencia VHB	Porcentaje
20 o menos	Jiménez	81	6	7,40
	Iribarren	6	0	0
	A.E.Blanco	22	2	9,09
	Morán	998	74	7,41
	Total	1.107	82	7,40
21-25	Jiménez	217	16	7,37
	Iribarren	27	2	7,40
	A.E.Blanco	123	9	7,31
	Morán	1.502	110	7,32
	Total	1.869	137	7,33

21-25	Total	1.869	137	7,33
	Jiménez	508	24	4,72
	Iribarren	108	5	4,62
	A.E.Blanco	173	8	4,62
	Morán	2.367	109	4,60
26-30	Total	3.156	146	4,62
	Jiménez	209	18	8,61
	Iribarren	20	1	5
	A.E.Blanco	77	6	7,79
	Morán	967	79	8,16
31-35	Total	1.273	104	8,16
	Jiménez	50	9	18
	Iribarren	6	1	16,6
	A.E.Blanco	5	2	40
	Morán	451	85	18,8
36-40	Total	512	97	18,9
	Jiménez	8	1	12,5
	Iribarren	4	1	25
	A.E.Blanco	39	7	17,9
	Morán	377	69	18,3
41-45	Total	428	78	18,22
	Jiménez	77	7	9,09
	Iribarren	7	1	14,2
	A.E.Blanco	15	1	6,66
	Morán	484	44	9,09
46-50	Total	583	53	9
	Jiménez	19	2	9,09
	Iribarren	10	1	10
	A.E.Blanco	46	4	8,69
	Morán	341	32	9,38
50 >	Total	416	39	9,37

DISCUSIÓN

La aceptación del donante voluntario de sangre en esta institución requiere de un protocolo para garantizar la calidad del producto que puede ser transfundido, un proceso de admisión que consta de: registro de datos generales, historial médico (somatometría, citometría hemática, grupo sanguíneo y exploración física), cuestionario de autoexclusión, serie de pruebas serológicas postdonación para descartar infecciones transmisibles por sangre como la enfermedad de Chagas, Hepatitis B, Hepatitis C, sífilis, VIH y HTLV. Así mismo los criterios de rechazo del posible donante son los mismos practicados en la mayoría de países del orbe.

Así pues se contempla que el uso de drogas endovenosas, la realización de tatuajes, el riesgo ocupacional y la conducta promiscua heterosexual se encuentran entre los factores de riesgo. Por otra parte, se ha establecido que al reducir el número de transfusiones se minimiza la probabilidad de infección por el virus de Hepatitis y las otras enfermedades hemotransfundibles ¹².

En esta investigación la población masculina es quien mayor representa a los pacientes donantes tal y como se ha observado internacionalmente ¹³, la proporción de hombres que son aceptados como donantes de sangre es mayor que la de mujeres, por lo que tal predominio usualmente incide en un porcentaje mayor de donantes masculinos infectados tal y como se observa en éste con un 90,7% y en otros Bancos de sangre, ¹⁰ sin embargo, para esta comunidad inusualmente la prevalencia de infección es mayor en las mujeres con un 8,67% de su grupo.

Por otra parte la seroprevalencia encontrada, coincide con los resultados reportados por diversos investigadores en cuanto a prevalencia real, sexo, y marcador más frecuente ^{14, 15, 16}. Se observó la presencia del VHB en su mayoría, el 75,6%, en personas con edad superior a los veinte años, igual que otro trabajo similar relacionado con la ciudad de Maracaibo, lo que concuerda con la literatura que señala que la Hepatitis B tiene mayor incidencia a medida que la edad aumenta. La mayor prevalencia con un 45,28%, oscila en donantes con edades comprendidas entre 31 y 45 años.

En términos generales, la prevalencia de los anticuerpos estudiados en donantes de sangre ha sido explicada en relación con los desplazamientos de la población, sobre todo la adulta joven, el crecimiento de las ciudades hacia zonas rurales, las conductas de riesgo, el hacinamiento y otras características propias de cada región ¹⁷. Los resultados de este estudio sugieren una alta prevalencia de Hepatitis B entre la población de donantes que acuden a este centro asistencial, es catalogada como alta o de riesgo junto con otras zonas del país, tal como se reporta en diferentes trabajos de investigación ¹⁸.

La alta prevalencia descrita en estos hallazgos es diferente a la promedio del país pero más que ello, alarmante para un primer nivel de atención que sigue las mismas pautas de trabajo a nivel nacional, especialmente en algunos grupos etarios y determinadas zonas de procedencia, lo que debe llevar a la revisión de los planes y programas preventivos del municipio sanitario.

Estos datos en una región no reconocida como de riesgo alto debe dirigir esfuerzos a detectar otros factores que están influyendo en la zona para la alta prevalencia de la Hepatitis B, probablemente por transmisión sexual oral o algunas prácticas de sexo riesgoso ^{19,20}.

La identificación de esta prevalencia en donantes de sangre con anticuerpos circulantes para la Hepatitis B potencialmente transmisible por vía parenteral, permite establecer un perfil epidemiológico propio del Banco de sangre del Hospital Dr. Egidio Montesinos.

REFERENCIAS

1. Rovira, C., Picaguá, E., Ferreira, L., Giménez, V., Carpinelli, M., Granado, E. Prevalencia de marcadores serológicos de Hepatitis virales en una población seleccionada. Experiencia de un servicio universitario. Años 2000-2007. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* 2009; 7 (1): 20-26.
2. Devesa, M., Loureiro, C. Variabilidad genética del virus de la Hepatitis B y sus implicaciones. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec* 2000; 6 (1-2): 13-28.
3. Gutiérrez, C. Infección oculta por el virus de la Hepatitis B (VHB). *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec* 2000; 6 (1-2): 29-38.
4. Serrano Machuca, J., Villarreal Ríos, E., Galicia Rodríguez, L., Vargas Daza, E., Martínez González, L., Mejía Damián, A. Detección de anticuerpos circulantes en donantes de sangre en México. *Rev. Panam. Salud Públ.* 2009; 26 (4): 355-359.
5. Gutiérrez, C., León, G., Liprandi, F., Pujol, F. Bajo impacto de la infección silente por el virus de la Hepatitis B en la incidencia de Hepatitis postransfusional en Venezuela. *Rev. Panam. Salud Públ.* 2001; 10 (6): 382-387.
6. Torres, J. La infección por el virus de la Hepatitis B y Delta en Sur América. *Bol Venez Infectol.* 1996; 6: 68-79.
7. Echevarría, J., Blitz Dorfman, L., Pujol, F. Infección por los virus causantes de Hepatitis en poblaciones indígenas de Suramérica: Una revisión del problema. *Invest Clin.* 1996; 37 (3): 1991-2000.
8. Blitz, L., Monsalve, F., Atencio, R., Porto, L., Monzon, M., Faradov, M., et al. Serological survey of markers of infection with viral Hepatitis among the Yukpa amerindians from western Venezuela. *Ann Trop Med Parasitol.* 1996; 90 (6): 655-657.
9. Martinez Mendez, D., Barboza, L., Hernandez Valles, R. Genotipos de Hepatitis B: Importancia clínica. *RSVM* 2007; 27 (1): 349-363.
10. Pozo, E., Chaparro, M., Padron, A. Seroprevalencia de Hepatitis B en donantes de sangre de la ciudad de Maracaibo, estado Zulia: Periodo 2000-2005. *Kasmera* 2007; 35 (1): 49-55.
11. Ley de Transfusión y Bancos de sangre. *Gaceta Oficial de la República de Venezuela.* Caracas, martes 8 de noviembre de 1977. Número 31.356
12. Carreto Vélez, M., Carrada Bravo, T., Martínez Magdaleno, A. Seroprevalencia de VHB, VHC y VIH en donadores de sangre en Irapuato, México. *Salud Publica Mex.* 2003; 45 (5): 690-693.
13. Navarro, L., Villalba, S., Panchuck, P., Zalazar, F. Evaluación de los resultados serológicos para Hepatitis B y C en un Banco de sangre de Corrientes entre 1998 y 2002. *Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina,* 2005; 144: 4-6.
14. Castillo, C.; Cabrera, J.; Medina, A.; Tálamo, F. Seropositividad a la Hepatitis B en donantes de sangre del estado Trujillo. Hospital José Gregorio Hernández. *Academia.* 2002; 1 (1): 28-32.
15. Chacón, P.; Aponte, C. Marcadores serológicos en las hepatitis virales. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec* 2000; 6 (1-2): 53-65.
16. Zuckerman, A. More than one third of World's population has been infected with hepatitis B virus. *BMJ.* 1999; 318 (7192): 1213.
17. Taylor, M.; García, Z.; Holst, I.; Somogye, T.; Cunningham, L.; Bisoña, K. Seroprevalencia de los virus de la Hepatitis A y B en grupos etarios de Costa Rica. *Acta méd. costarric.* 2001; 43 (4): 125-132.
18. Suarez, E., De Freitas, H., Hannaoui, E., Gómez, L. Prevalencia de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea en donantes que asisten al Banco de sangre del Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá", Cumaná, estado Sucre. *Kasmera,* 2007; 35 (1): 56-64.
19. Mandell, G., Douglas, G., Bennett, J. *Principles And Practice Of Infectious Diseases.* Churchill Livingstone. Usa. Elsevier. 2010; 1652-1685. 7th Edition
20. Monsalve Castillo, F., Echeverría, J., Atencio, R., Suarez, A., Estevez, J., Costa León, L. et al. Alta prevalencia de la infección por el virus de Hepatitis B en la comunidad indígena Japreira, estado Zulia, Venezuela. *Cad. Saúde Pública* 2008; 24 (5): 1183-1186.