



Hepatitis B en pacientes pediátricos odontológicos atendidos en el Centro Integral de Atención al Niño y el Adolescente

Alba Papa^{1}, Mariluz Benito-Urdaneta², Marisol Benito-Urdaneta³,
Thaís Rojas-Morales⁴ y Leticia Porto⁵*

¹Doctora en Ciencias Médicas. División de Estudios para Graduados.

²Odontopediatra. Instituto de Investigaciones.

³Periodoncista. División de Estudios para Graduados.

⁴Doctora en Odontología. Instituto de Investigaciones.

⁵Mgs. en Microbiología. Supervisora del Laboratorio de Referencia Viroológica.
Instituto de Investigaciones Clínicas Dr. Américo Negrette.

^{1,2,3,4}Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

⁵Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

*mabp1995@hotmail.com, mariluzbenito76@gmail.com, mluzbenito76@hotmail.com,
moralesrojas@cantv.net, letiporto@yahoo.com*

Resumen

Objetivo: Establecer la frecuencia de los marcadores serológicos del virus de hepatitis B (VHB) en niños sanos atendidos en el Centro Integral de Atención al Niño y el Adolescente (CIAN) de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia (Maracaibo, Venezuela). **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 50 niños atendidos en el CIAN. Se investigaron antecedentes personales y familiares de hepatitis y esquema de vacunación contra el VHB. Se tomó muestra de sangre venosa para investigar HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. **Resultados:** En ninguno se recogió el antecedente personal de hepatitis, en 26 (52%) se administró la vacuna y de éstos el esquema fue incompleto en el 34,6%. 9 (18%) niños reportaron el antecedente familiar de hepatitis y solo 3 (33,3%) de ellos no recibieron la vacuna. Ningún caso resultó positivo para el anti-HBc y HBsAg. **Conclusiones:** Los resultados no evidencian infección para VHB, a pesar de que cerca del 50% (24 niños) no habían sido inmunizados y 18% presentaron antecedentes familiares de hepatitis. Se recomienda realizar estudio serológico para VHB antes de iniciar procedimientos odontológicos, principalmente en aquellos que no han sido vacunados o que re-

* Autor para la correspondencia. Teléfono: 0261 7597350.

fieran antecedentes personales y/o familiares de Hepatitis. Se sugiere también efectuar seguimiento a través del anti-HBs en los niños después de recibir la inmunización, a fin de conocer la respuesta serológica.

Palabras clave: Hepatitis B, niños, marcadores serológicos.

Hepatitis B in Pediatric Dental Patients Treated at the Integral Treatment Center for Children and Adolescents

Abstract

Objective: To establish the frequency of serologic markers for the hepatitis B virus (HBV) in healthy children treated at the Integral Treatment Center for Children and Adolescents (CIAN), School of Dentistry at the University of Zulia (Maracaibo, Venezuela). **Subjects and methods:** Fifty children were studied at the Integral Treatment Center for Children and Adolescents. The history of personal and family hepatitis and the vaccination schedule against HBV were investigated. Venous blood samples were taken to investigate HBsAg, Anticore and Anti-HBs. **Results:** No personal history of hepatitis was found; in 26 (52%) the vaccine was administered and of these, the schedule was incomplete in 34.6%. Nine (18%) children reported a family antecedent of hepatitis and only 3 (33.3%) of them did not receive the vaccine. No case proved positive for the Anticore and HBsAg. **Conclusions:** The results do not show HBV infection, although 50% (24 children) had not been immunized and 18% had a family history of hepatitis. HBV serological study is recommended before beginning dental procedures, mainly for those that have not been vaccinated or who have personal and/or family history of hepatitis. It is also suggested that the Anti- HBsAg in children be monitored after they receive immunization in order to determine the serologic response.

Key words: Hepatitis B, children, serologic markers.

Introducción

De los virus responsables de ocasionar hepatitis, el Virus de Hepatitis B (VHB) es uno de los más estudiados, por los alcances que la infección produce. Así se estima que cerca de 350 millones de personas a nivel mundial, están infectadas de forma crónica y alrededor de 620.000 mueren anualmente por enfermedad hepática asociada a este virus^{1,2}. Al respecto, se señala que cerca del 45% de la población mundial reside en países con una alta prevalencia de infección crónica, correspondiendo entre el 5 al 10% a adultos, 25 al 50% preescola-

res y 90% neonatos³. En Venezuela algunos autores revelan que el nivel de prevalencia promedio es intermedio entre 2-7%^{4,5}, otros indican que va entre 0,4 a 5,8%^{6,7}; y Silveira y col.⁸, en 1999 la ubica en 3,2%. Los focos de alta endemividad se ubican en los estados Zulia, Barinas, Amazonas y Delta Amacuro y en sus comunidades indígenas^{4,5}, cuyo valor oscila entre 5,6 y 9,6%⁹⁻¹².

En la mayoría de los niños, la hepatitis B aguda es asintomática, sin embargo, el riesgo de desarrollar infección crónica es inversamente proporcional a la edad¹³. En la población infantil venezolana, los datos encontra-

dos indican una prevalencia del 55,8% en niños con cáncer¹⁴, 94% en niños cuyas madres estaban infectadas con VHB¹⁵ y 39,39%¹⁶ en niños cuyo antecedente principal era la infección con el VHB de un miembro de su entorno. En los odontólogos el riesgo de infección por VHB se describe en 7% en Berlín, 9% en los EE.UU, en Brasil se ubica entre 10,8% y 17,9%; en Venezuela no se reporta una cifra al respecto. En todos estos casos, se enfatiza que en los fluidos corporales están contenidas altas concentraciones de partículas virales, representando la saliva y la sangre, una vía importante de contaminación^{13,17,26}; en ese sentido, el VHB puede presentarse luego de una contaminación inicial del tejido ocular¹⁸.

Como puede notarse, las cifras de seropositividad para VHB en la población son altas y por ende, también el riesgo de infección tanto para el personal de salud como para los pacientes que son atendidos en el momento que sea requerido. Esta situación podría ser un factor importante a considerar en Venezuela, pues la única política que realmente existe es la vacunación en niños sanos, pero no se ejecuta seguimiento serológico, a fin de conocer la respuesta inmunitaria¹⁹⁻²¹, tampoco se practica la administración de esta inmunización en el personal que labora en centros de salud antes de que estos comiencen a tener contacto con pacientes. Este estudio se realiza a través de la detección en sangre del antígeno de superficie (HBsAg), anticuerpos frente al antígeno de la cápside del VHB (anti-HBc total IgG e Ig M), antígeno "e" y su anticuerpo (HBeAg y Anti-HBe) y anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBs)^{2, 22-25}.

Por ello, a fin de prevenir infecciones cruzadas entre odontólogos y sus pacientes y viceversa, se recomienda la realización de pruebas serológicas para VHB, tanto en pacientes como en el personal odontológico. Sin embargo, esta conducta supone un costo elevado, de

allí que las normas de bioseguridad sobre prevención, deben seguirse con rigurosidad; no obstante, en la práctica diaria se puede observar que esta no se lleva a cabo de manera rutinaria^{26,27}.

El objetivo de esta investigación fue establecer la frecuencia de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis B en niños sanos, atendidos en el Centro Integral de Atención del Niño y Adolescente de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia. El CIAN es un centro de salud en donde se atiende pacientes que presenten como única patología aquella que afecta el área bucal; se encuentra ubicado en el área universitaria de la ciudad de Maracaibo, la cual es la segunda más importante de Venezuela, después de la capital. El trabajo que se lleva a cabo es de atención odontológica de los pacientes según su nivel de complejidad, tomando como base al individuo como un ser bio-psico-socio-cultural, atendidos por profesionales expertos en el área, cuyo propósito es garantizar la atención integral al niño y al adolescente, cumpliendo así su razón de ser como un organismo público perteneciente a la red de salud de Venezuela.

Material y métodos

El tipo y diseño del presente estudio es descriptivo, prospectivo y transversal, que se realizó en la consulta de Odontopediatría del Centro Integral de Atención del Niño y Adolescente (CIAN) de la Facultad de Odontología de la Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela.

La población estuvo representada por todos los niños atendidos en el CIAN. La muestra fue seleccionada de manera no aleatoria e intencionada y correspondió a 50 niños, aparentemente sanos, entre 5 y 15 años (\bar{X} : 9,58 \pm 2,9), 22 (44%) masculinos y 28 (56%) femeni-

nos. Para disminuir el sesgo en la muestra, los niños fueron seleccionados al azar, correspondiendo a los primeros que se atendieron en la consulta hasta completar el número deseado.

Los niños tenían la característica de ser sanos, cuya única patología se refería al área bucal, no se encontraban recibiendo ningún tipo de medicamento por lo menos dos meses antes del estudio y asistían por primera vez a esta consulta. El 71,4% de los representantes de los niños y adolescentes tenían un nivel de instrucción de educación media y universitaria, el resto a primaria completa. No se incluyó ningún indígena.

La siguiente investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la institución. A todos los padres y representantes de los menores incluidos en el presente estudio, se les informó sobre el objetivo y alcance del presente trabajo y se les solicitó su consentimiento por escrito para la inclusión en el mismo, utilizando como modelo el propuesto por el IVIC²⁸.

El procedimiento que se llevó a cabo para la realización de esta investigación consistió en el llenado de una historia clínica donde se registró la información concerniente a datos de identificación, antecedentes personales y familiares de hepatitis enfatizando madres infectadas con VHB y el examen clínico y de laboratorio, buscando signos y síntomas de enfermedad hepática, como: fiebre, fatiga, náuseas, pérdida de apetito, coluria, acolia e ictericia en piel y mucosas.

El examen odontológico realizado pretendía diagnosticar la patología bucal existente, para indicar el tratamiento requerido. Antes del abordaje odontológico, se extrajo una muestra en ayunas, que consistió en 3 mL de sangre venosa antecubital, la cual se dispuso en un tubo de vidrio seco y estéril, centrifugándose a temperatura ambiente para obtener suero, el cual se mantuvo en refrigeración a menos 20°C hasta la determinación de

los marcadores serológicos para VHB: Antígeno de superficie (HBsAg), anti-HBc y dependiendo del marcador reportado se evaluaría IgG e IgM, antígeno "e" y su anticuerpo (HBeAg y anti-HBe) y anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBs), utilizando para ello la técnica de inmunoanálisis enzimático de micropartículas, a través del sistema IMX (ABBOTT Diagnostics Division)²⁹.

Los resultados se muestran en valores absolutos, porcentajes, promedios y desviación estándar y para la comparación de las variables estudiadas se utilizó el χ^2 , usando $p < 0.05$ como la menor probabilidad.

Resultados

En los 50 niños estudiados se encontró que 26 casos (52%) habían sido inmunizados contra el VHB y la edad promedio de estos niños fue $8,8 \pm 2,7$ años; y en los casos restantes (48%) que no recibieron la inmunización, la edad promedio fue de $9,9 \pm 3,2$ años. De igual manera, se evidenció que 24/50 casos (48%) resultaron seropositivos para el anticuerpo contra el antígeno de superficie, mientras que el anti-HBc y el antígeno de superficie para el VHB resultaron negativos para todos los niños estudiados.

En la Tabla 1 se refleja la positividad para el anticuerpo contra el antígeno de superficie para el VHB en los pacientes estudiados según el sexo, mostrando un porcentaje similar para ambos $P = 0,80$ No Significante (OR = 1,15. Intervalo de confianza 0,37 a 3,52).

En la Tabla 2 puede evidenciarse el antecedente familiar de hepatitis y la administración o no de la vacuna contra el VHB en los niños estudiados; sólo el 6% de estos no habían sido inmunizados contra el virus de la hepatitis B, pero no se encontró asociación entre estas variables $P=0,33$ No Significante (OR =2,1. Intervalo de confianza 0,46 a 9,5).

En la Tabla 3 se reseña el esquema de vacunación cumplida contra el Virus de Hepatitis B y la presencia del anticuerpo contra el antígeno de superficie, en los niños estudiados. Nótese que el mayor porcentaje de positividad para el anti HBs fue para aquellos niños que habían recibido el esquema completo de inmunización, no obstante, no se evidenció asociación entre estas variables. $P=0,08$ No Significante (OR =0,14. Intervalo de confianza 0,01 a 1,65).

Discusión

La Hepatitis B en la infancia, en la mayoría de las veces es asintomática, por lo que el personal de la salud que los atiende, en particular aquellos responsables del área bucal como los odontólogos, pueden encontrarse con portadores silenciosos y cualquier procedimiento oral se convierte en fuente de contagio, dado que se ha demostrado que en los líquidos corporales, como la saliva, está presen-

Tabla 1. Anticuerpo contra el antígeno de superficie para el VHB en los niños estudiados, según el sexo.

Sexo	Anti-HBs*		Total
	Positivo	Negativo	
Femenino	13 (54,2%)	15 (57,7%)	28 (56%)
Masculino	11 (45,8%)	11 (42,3%)	22 (44%)
Total	24 (48%)	26 (52%)	50 (100%)**

*Anti-HBs: Anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

** P= 0,80 No Significante. (OR =1,15. Intervalo de confianza 0,37 a 3,52).

Tabla 2. Antecedente familiar de Hepatitis y la administración o no de la vacuna contra el VHB, en los niños estudiados.

Antecedente Familiar de Hepatitis	Con Vacuna contra el VHB		Total
	Sí	No	
Sí	6 (12%)	3 (6%)	9 (18%)
No	20 (40%)	21 (42%)	41 (82%)
Total	26 (52%)	24 (48%)	50 (100%) *

* P=0,33 No Significante (OR =2,1. Intervalo de confianza 0,46 a 9,5).

Tabla 3. Esquema de vacunación cumplida contra el Virus de Hepatitis B y la presencia del anticuerpo contra el antígeno de superficie, en los niños estudiados.

Esquema de Vacunación contra el VHB	Anti-HBs		Total
	Positivo	Negativo	
Completo	17 (70,8%)	0	17 (65,4%)
Incompleto	7 (29,2%)	2 (100%)	9 (34,6%)
Total	24 (92,3%)	2 (7,7%)	26 (100%)*

*P=0,08 No Significante (OR =0,14. Intervalo de confianza 0,01 a 1,65).

te el VHB^{17, 26}. Este es el agente patógeno sanguíneo más frecuente a nivel mundial, correspondiendo la infección crónica a la población infantil entre 25 y 50% en preescolares y 90% en neonatos³; en niños asintomáticos y aparentemente sanos se describe una prevalencia de 59,38% en Senegal³⁰, 11,1% en Brasil³¹. En Venezuela la prevalencia es de 55,8% en niños con cáncer¹⁴, 94% en niños producto de madres con VHB¹⁵ y 39,39%¹⁶ en niños que conviven en un entorno contaminado con VHB.

En el presente trabajo, los niños estudiados correspondieron a niños sanos que ameritaban atención odontológica y se encontró que el 52% recibió la vacuna contra el VHB, sin embargo sólo 24 de éstos (92,3%) mostraron seropositividad para anti-HBs y dos casos (7,7%) no tuvieron respuesta inmunitaria ante la vacuna. Esta última cifra es aceptable si se considera que se reseña que entre el 4 a 10% de los adultos sanos inmunocompetentes, no desarrollan concentraciones protectoras de este anticuerpo, desconociéndose aún hoy el mecanismo responsable de esta respuesta³². En este sentido se ha descrito que la vacunación con el antígeno de superficie para el VHB, es considerada como el único medio de controlar de manera eficaz y efectiva la epidemia de la hepatitis B y erradicar el virus. Su eficacia protectora radica en el desarrollo de anticuerpo contra el antígeno de superficie y aquellos sujetos que producen títulos mayores de 10 mIU/mL estarán protegidos en un 100%³³.

En el 48% de los pacientes a los cuales no se administró la vacuna contra el VHB no se evidenció respuesta serológica que indicara infección por este virus; al respecto, se describe que la respuesta humoral ante la presencia del antígeno de superficie es la producción del anticuerpo contra este antígeno, el cual aparece generalmente a los 3 meses de evolución de la infección con el VHB. Una concentración elevada y estable es signo de curación, si se

mantiene infinitamente y en los individuos vacunados es el único marcador que se hace positivo^{2, 22-5}.

El 18% de los pacientes (9 casos) durante el interrogatorio refirieron el antecedente familiar de hepatitis, desconociéndose el tipo de virus hepatotrópico responsable de la infección; de estos en 6 casos se había administrado la vacuna contra el VHB, lo que pudo probablemente proteger al niño, si el agente etiológico responsable hubiese sido el VHB; en el resto (3 casos) no se había cumplido la inmunización contra este virus, por lo que tenían el riesgo de infectarse; posiblemente el agente causal de la hepatitis no fue el VHB, pues de lo contrario el anti-HBc habría resultado positivo y los niños estudiados resultaron negativos para dicho marcador^{2,22,23}.

Otro aspecto a considerar es el elevado porcentaje de los niños que no habían sido inmunizados contra el VHB (48%), lo que debe llamar la atención a los entes responsables de la salud pública, especialmente porque para Diciembre de 2006, 168 países vacunaron a la población pediátrica contra el VHB durante los programas de inmunización mundial, lo que resultó en un incremento si se compara con 31 países para el año 1992, año en que la Asamblea Mundial de Salud emitió una resolución que recomienda la vacunación global contra el VHB³⁴.

El presente estudio, muestra resultados alentadores puesto que los marcadores realizados para el VHB resultaron negativos a pesar de que 52% de los niños estaban vacunados y 18% presentaron antecedente familiar de hepatitis. Se recomienda implementar el programa de vacunación en los niños que resultaron seronegativos y realizar el seguimiento serológico a través de la detección del anti-HBs, una vez concluido el esquema requerido, a fin de conocer la respuesta inmunitaria. Es primordial el papel preventivo que

deben tener los centros dispensadores de salud y en los cuales debe estar incluida la Facultad de Odontología, pues el riesgo de contaminación cruzada, debe considerarse especialmente en la población estudiantil que debe atender, como parte de su formación profesional, a los pacientes que acuden a las diferentes clínicas odontológicas

Agradecimientos

Al Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad del Zulia por el cofinanciamiento de esta investigación.

Referencias

1. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K, Kim JP, Margolis HS. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. Sentinel Counties Viral Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1997 Mar 13; 336 (11): 741-6.
2. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep.* 2008 Sep 19; 57 (RR-8):1-20.
3. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis.* 1985 Apr; 151 (4): 599-603.
4. Echezuria ML. Vacuna contra hepatitis B. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría.* 2000. 62(S3): S47-S50.
5. Pozo E., Chaparro M., Padrón A. Seroprevalence of hepatitis in blood donors from Maracaibo Zulia: 2000-2005. *Kasmera.* 2007; 35 (1): 49-55.
6. Pujol F, Rodriguez I. Viral Hepatitis Serological Markers among Pregnant Women in Caracas, Venezuela. Implication for perinatal transmission of Hepatitis B and C. *Gen* 1994. 48: 25-8.
7. Ponce J, Cárdenas L, García F, León G, Blitz-Dorfman L, Monsalve F, Pujol F. Alta Prevalencia de Marcadores de Hepatitis B y C en una Comunidad de Indigentes de Caracas, Venezuela. *Invest Clin.* 1994; 35 (3): 123-9.
8. Silveira TH, da Fonseca JC, Rivera L, Fay O, Tapia R, Santos J, Urdaneta E, Costa S. *Rev Panam Salud Pública.* 1999; 6 (6): 338-383.
9. Torres J, Machado I. Special Aspects of Hepatitis B virus and Delta-Virus. *Infect Dis Clin North Am.* 1994; 8: 13-27.
10. Torres J. Hepatitis B and Hepatitis Delta Virus infection in South America. *Gut.* 1996; 38 (suppl 2): S48-S55.
11. 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): 1991-200.
12. Blitz L, Monsalve F, Atencio R, Porto L, Monzón M, Faradov M, Pujol F, Echevarría J. Serological Survey of Markers of Infection With Viral Hepatitis Among the Yukpa Amerindians From Western Venezuela. *Ann Trop Med Parasitol.* 1996; 90 (6): 655-7.
13. Organización Mundial de la Salud. Boletín: Hepatitis B. 2002.

14. Espinoza-Holguin M, Arteaga-Vizcaíno M, Porto L, Montilva R, Atencio R, Callejas Diana, Ferrer O. Frecuencia del virus de hepatitis B en niños con cáncer. *Rev. Gastroenterol Perú* 2006; 26: 259-264.
15. Vetencourt R, Suárez A, Boada J, Oropeza F, Armas J. Estudio clínico y epidemiológico de 256 casos de hepatitis viral aguda. *GEN* 1984 38 (1/2): 1-11.
16. Afazani A, Álvarez E, Badia I. Prevalencia intrafamiliar de la infección por virus de la hepatitis B *GEN* 1994; 48 (2): 131.
17. Infection Control recommendations for the dental office and the dental laboratory. ADA Council on Scientific Affairs and ADA Council on Dental Practice, May 1996; Vol 127: 672-80.
18. Harfst, S.A., 1.991, Protección personal Mediante Barreras, Clínicas Odontológicas de Norteamérica, Edit. Interamericana-Mc Graw-Hill, Mexico, Vol. 2, Pp: 362-63
19. Cedeño J. ¿El personal de salud de Venezuela? ¿Un grupo de alto riesgo para hepatitis? *Antibiot Infec.* 2002; 10 (2): 75-81.
20. Lizarzabal M, Romero G, Rangel R. Características sero-epidemiológicas y factores de riesgo de infección por virus de hepatitis B y C en personal de salud y población general. *GEN* 2002; 89-94.
21. Machado I, De Marcano NB, Rosales A, Rincón R, Carvajal J, Rivero M. Riesgo de exposición ocupacional al virus de la hepatitis B en personal de salud venezolano. Estudio Multicéntrico. *GEN* 1990 44 (1): 1-8.
22. Marcellin P, Castelnau C, Martinot-Peignoux M, Boyer N. Natural History of hepatitis B. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005; 51 (1): 63-75.
23. Sugauchi F, Chutaputti A, Orito E, Kato H, Suzuki S, Ueda R, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and clinical manifestation among hepatitis B carriers in Thailand. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002 Jun; 17 (6): 671-6.
24. Somjee S, Pai S, Parikh P, Banavali S, Kelkar R, Advani S. Passive active prophylaxis against Hepatitis B in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 2002 Nov; 26 (11): 989-92.
25. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Acute exacerbations of chronic hepatitis B are rarely associated with superinfection of hepatitis B virus. *Hepatology* 2001; 34: 817-23.
26. Takata Y, Tominaga K, Naito T, Kurokawa H, Sonoki K, Goto D, Wakisaka M, Fukuda J, Yokota M, Takahashi T. Prevalence of hepatitis viral infection in dental patients with impacted teeth or jaw deformities. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003 Jul; 96 (1): 26-31.
27. Thomas DL, Gruninger SE, Siew C, Joy ED, Quinn TC. Occupational risk of hepatitis C infections among general dentists and oral surgeons in North America. *Am J Med.* 1996 Jan; 100 (1): 41-5.
28. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas. Consentimiento informado. Disponible en: <http://www.ivic.ve/bioetica/?mod=manual.php> Acceso: 20/11/10.
29. Engvall E, Perlman P. Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa). Quantitative assay of immunoglobulin G. *Immunochemistry.* 1971 Sep; 8 (9): 871-4.
30. Sall Diallo A, Sarr M, Fall Y, Diagne C, Kane MO. Hepatitis B infection in infantile population of Senegal. *Dakar Med.* 2004; 49: 136-42.
31. Asis, Sandra Breder; Valente, Joaquim Gonçalves; Fontes, Cor Jesus Fernandes; Gaspar, Ana Maria Coimbra; Souto, Francisco José Dutra. Prevalence of hepatitis B viral markers in

- children 3 to 9 years old in a town in the Brazilian Amazon. *Rev. Panam Salud Pública.* 2004; 15(1): 26-34.
32. Craven DE, Awdeh ZL, Kunches LM, Yunis EJ, Dienstag JL, Werner BG, et al. Nonresponsiveness to hepatitis B vaccine in health care workers. Results of revaccination and genetic typings. *Ann Intern Med.* 1986 Sep; 105 (3): 356-60.
 33. Szmuness W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, Sadovsky R, Morrison JM, Kellner A. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med.* 1980 Oct 9; 303 (15): 833-41.
 34. Zanti A, Van Damme P, Shuval D. The global impact of vaccination against hepatitis B: A historical overview. *Vaccine.* 2008; 26 (49): 6266-6273.