

SEROPOSITIVIDAD DE HBsAg Y ANTICUERPOS ANTI-HBc EN DONANTES DEL BANCO DE SANGRE DEL HOSPITAL GENERAL DE MEDELLÍN

Melissa Cano Ortiz¹ y Ana María Medina Ocampo¹

¹Estudiante de Bacteriología y Laboratorio Clínico

Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia, Carrera 78 # 65 – 46,
meli_can92@hotmail.com, anammo_6@hotmail.com Medellín, Colombia

Abstract: The HBV infection is one of the most important infections for screening in Blood Banks for reduce the risk of HBV infection post transfusion. In the Blood Bank of the Hospital General de Medellín HBV infection is detected through HBsAg and anti-HBc, however the detection of anti-HBc is applied since March 2014, for this reason isn't known the behavior of this serologic markers since this date. From March 2014 to August 2015, 170 donors presented positivity for one of the two markers, where the 95,3% were reactive for anti-HBc while the 5,9% for HBsAg, for which the 2,5% of reactive samples for anti-HBc were positive for the confirmatory test and the 37,5% of reactive samples for HBsAg were positive. The high reactivity for anti-HBc is an atypical profile due to high sensibility of the test, false positives, long immunological window period or occult hepatitis B. For this reason , de advantages of anti-HBc test is the reduction of transfusion of infected unities, however this is a marker little studied that must to be analyzed its sensibility and specificity for discard false positives and reduce economic expenses because the waste of reactive units.

Keywords: Anti-HBc, HBsAg, Prueba confirmatoria, Prueba tamiz, Transfusión de sangre, Virus de la Hepatitis B

1. INTRODUCCIÓN

La transfusión sanguínea ha constituido una herramienta terapéutica fundamental de uso amplio y frecuente en la actualidad, la cual, empleada correctamente, puede mejorar la salud y salvar la vida del paciente a transfundir. Para el año 2006 en Colombia, se estimó una demanda de 900.000 unidades de sangre anuales en una población de 43 millones de colombianos y con la captación de 552.421 unidades [1], sin embargo, esta disponibilidad se ha visto reducida al desechar unidades positivas para marcadores infecciosos, disminuyendo así las infecciones transmisibles por transfusión (ITT). Es en este punto donde la seguridad de los hemocomponentes dependerá de los criterios de selección del donante y de las pruebas biológicas de tamizaje de agentes infecciosos de importancia [2].

Dentro de las principales agentes implicados en las ITT se encuentra el virus de la hepatitis B (VHB), infección que constituye un problema importante de salud pública en el ámbito mundial, donde más de 2.000 millones de personas han sido infectadas. En Colombia, prevalece una endemicidad intermedia, de 2 a 5%, sin embargo, en regiones como La Guajira, Guainía, Huila, Santa Marta, Tolima y Vaupés, la prevalencia es mayor a 8% [3][4]. Es por esto que en Colombia, desde el Instituto Nacional de Salud (INS) y la Red Nacional de Bancos de Sangre, se plantean las pautas que aseguran la seguridad en toda la cadena transfusional, desde la selección del donante, en donde se pretende identificar factores de riesgo como prácticas sexuales poco seguras, uso de drogas parenterales, transfusiones de sangre antes de 1992, hasta la confirmación de las pruebas de marcadores infecciosos VHB.

En el Banco de Sangre del Hospital General de Medellín, los eventos de hepatitis B son determinados a través de la detección cualitativa del antígeno de superficie (HBsAg) y de anticuerpos contra el antígeno core (anti-HBc), tal como se establecen desde el INS y la Red Nacional de Bancos de Sangre en la Circular No. 0082 [5]. El HBsAg es detectable a partir de 3-6 semanas después de la infección, sin embargo, en infecciones autolimitadas desaparece tras 1-2 meses de la aparición de los síntomas. Por otra parte anti-HBc es detectable desde el periodo de ventana y permanecen en altos título varios meses después de la primoinfección, constituyendo el principal marcador de la infección aguda con una alta sensibilidad [6].

Es fundamental tener en cuenta que la positividad para uno u otro de estos marcadores serológicos determinará la inmunidad y etapa de la infección. En el caso de negatividad para HBsAg y positividad para anti-HBc, el individuo presenta inmunidad natural e infección por VHB resuelta. Por otro lado, la positividad para ambos marcadores indica infección aguda o crónica. La determinación de anti-HBc tipo IgM es la prueba confirmatoria de positividad de anti-HBc que ratifica infección aguda de VHB. La determinación de anti-HBc ha sido implementada en este Banco de Sangre desde Marzo de 2014, siendo una prueba de aplicación reciente. Sin embargo, el Hospital General de Medellín no cuenta con la seropositividad actual de HBsAg y anti-HBc en donantes de sangre a partir de la implementación de esta prueba, factor importante dentro del conocimiento del comportamiento epidemiológico y fundamental en el momento de tomar decisiones destinadas a mitigar un evento de salud importante como la infección por VHB transmitida por transfusión sanguínea. Es por esto que objetivo de este estudio fue determinar la seropositividad de HBsAg y anti-HBc en donantes del Banco de Sangre del Hospital General de Medellín durante Marzo de 2014 a Agosto de 2015.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio consistió revisar los registros del Banco de Sangre del Hospital General de Medellín de 11.567 donantes entre Marzo del 2014 a Agosto de 2015; se seleccionaron los donantes con positividad para cualquiera de los dos marcadores serológicos para infección por VHB. (Figura 1.) Así mismo, se gestionó ante el Comité de Investigaciones del Hospital el permiso para acceder a la base de datos.

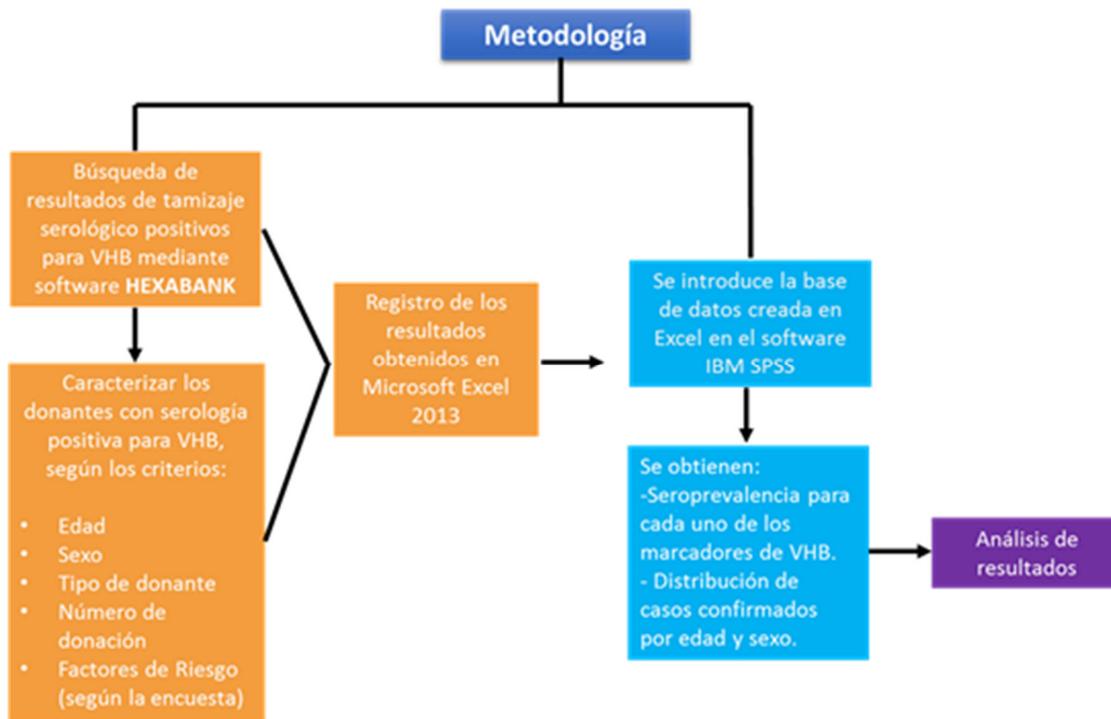
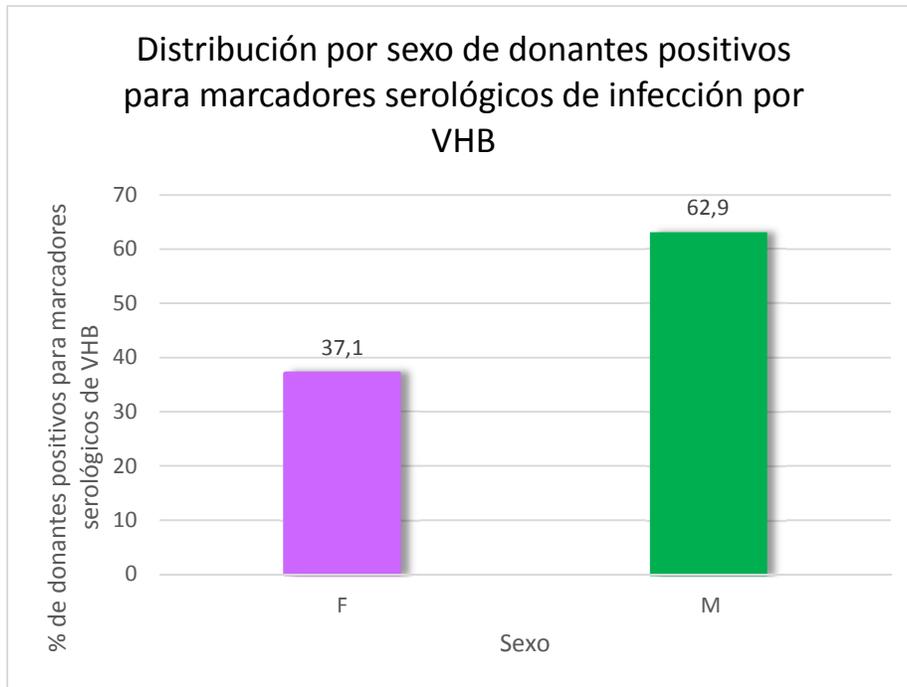


Figura 1. Materiales y métodos

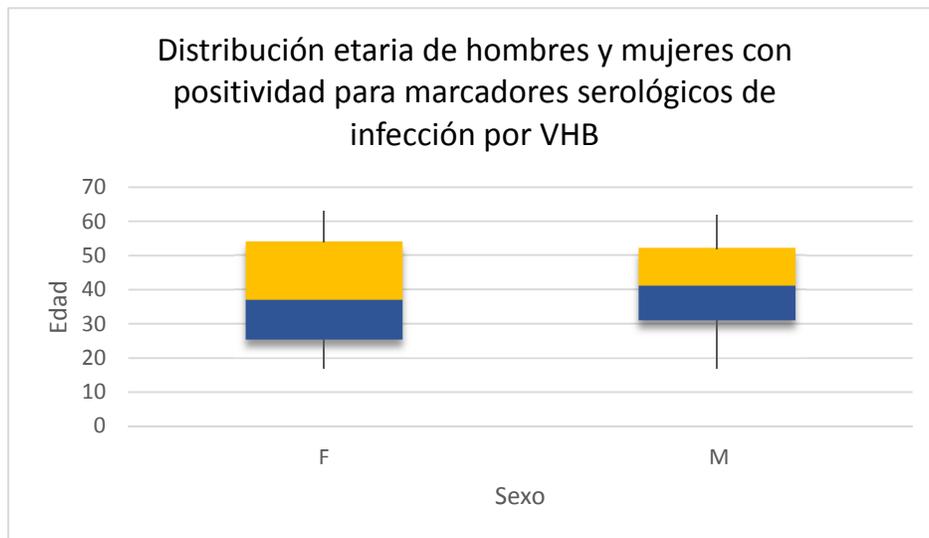
3. RESULTADOS

Durante Marzo de 2014 a Agosto de 2015, en el Banco de Sangre del Hospital General de Medellín se captaron 11.567 donantes, de los cuales 170 presentaron reactividad para uno o ambos marcadores serológicos evaluados en este Banco de Sangre relacionados con infección por VHB (HBsAg y anti-HBc), constituyendo una seropositividad del 1,5% respecto a la población total de donantes, así como reactividad de 0,1% y 1,4% para HBsAg y anti-HBc, respectivamente.

El porcentaje de mujeres con reactividad para alguno de los marcadores fue de 37,1% con una mediana de edad de 37 años, mientras que para hombres fue de 62,9% con una mediana de edad de 41 años (Gráfica 1. y 2.)

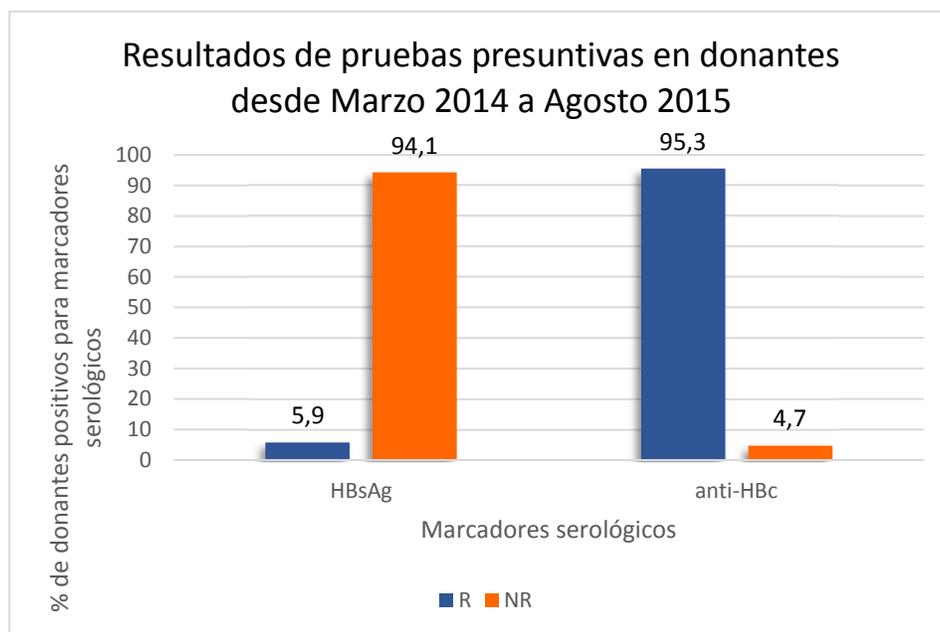


Gráfica 1. Distribución por sexo de donantes positivos para marcadores serológicos de infección por VHB

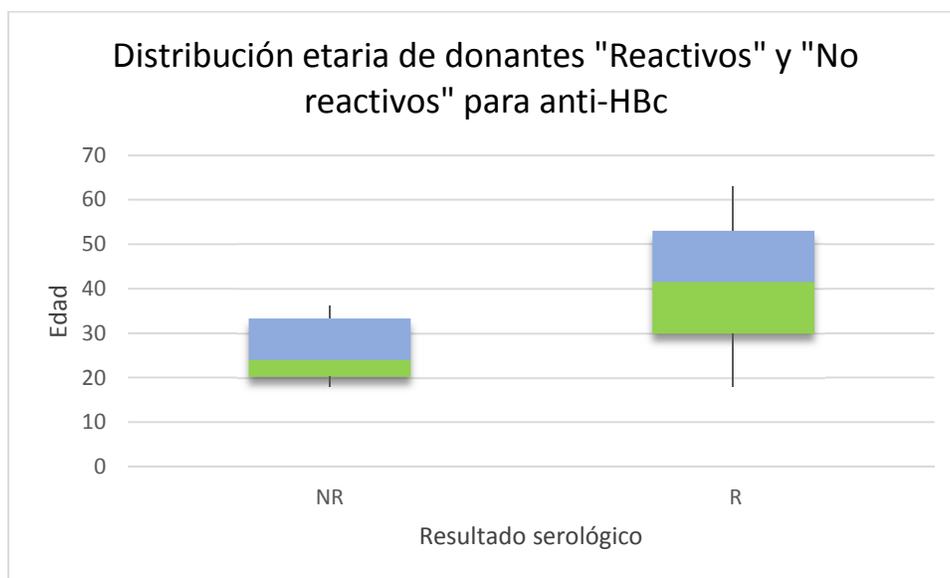


Gráfica 1. Distribución etaria de hombres y mujeres con positividad para marcadores serológicos de infección por VHB

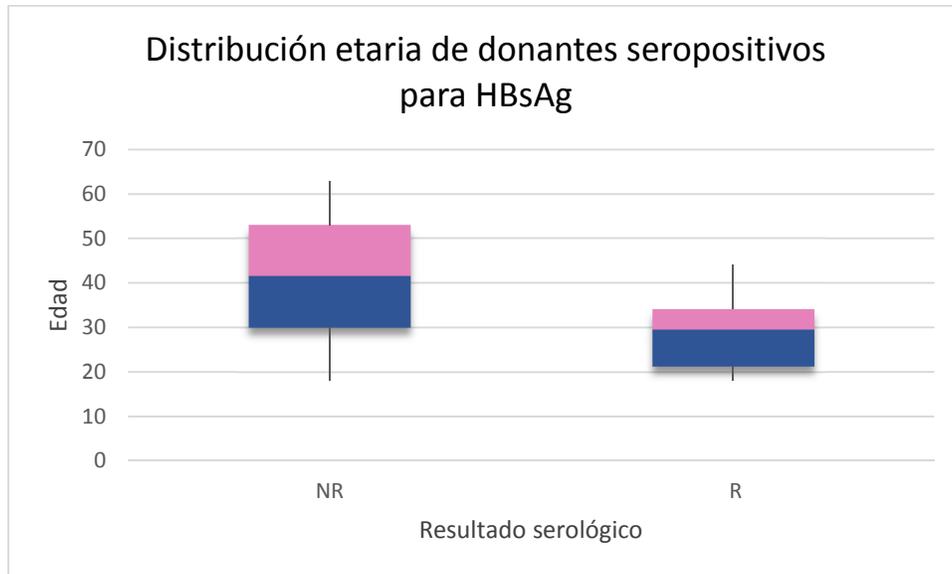
De los 170 donantes que presentaron reactividad para alguno de los dos marcadores serológicos, 10 (5,9%) fueron reactivos para HBsAg, mientras que 162 (95,3%) fueron reactivos para anti-HBc (Tabla 1. y 2.)(Gráfica3.); considerando igualmente que la mediana de edad de los donantes reactivos para HBsAg fue de 29,5 años y para anti-HBc fue de 41,5 años (Gráfica 4. y 5.)



Gráfica 3. Resultados de pruebas presuntivas de donantes entre Marzo de 2014 a Agosto de 2015



Gráfica 4. Distribución etaria de donantes "No reactivos" y "Reactivos" para anti-HBc



Grafica 5. Distribución etaria de donantes “No reactivos” y “Reactivos” para HBsAg

De 162 donantes reactivos en prueba presuntiva para anti-HBc, 160 se confirman por la prueba anti-HBc tipo IgM, y sólo 4 resultan positivas (Tabla 3.). Las otras 2 muestras reactivas para anti-HBc resultaron también reactivas para HBsAg, por lo que no fue necesario confirmar sus resultados ya que se confirma infección aguda, según la Circular No. 0082 de 2011 respecto a la confirmación de pruebas serológicas de donantes de sangre con prueba tamiz reactivas para marcadores infecciosos en Colombia [5].

Resultados de confirmación por anti-HBc tipo IgM			
	Negativo	Positivo	Total
Reactivos para anti-HBc	156	4	160

Tabla 1. Resultados reactivos para anti-HBc confirmados por anti-HBc tipo IgM

De 10 donantes reactivos para la prueba presuntiva de detección de HBsAg, 8 se confirman por la prueba de Neutralización y 3 resultaron positivas, confirmando así infección aguda.

Resultados de Neutralización de HBsAg			
	Negativo	Positivo	Total
Reactivos para HBsAg	5	3	8

Tabla 2. Resultados reactivos para HBsAg confirmados por Neutralización del HBsAg

4. DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 90% de los adolescentes y adultos con sistema inmunológico sano que han estado expuestos al VHB, lo han combatido y no han desarrollado la infección, considerando que el virus es transmitido por contacto con la sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada. Así mismo, a causa de este agente, 240 millones de personas presentan hepatopatía crónica, representando alta mortalidad e importante problema de salud pública mundial [9].

La infección por VHB transmitida por transfusión, hoy en día, no es muy frecuente gracias a la implementación, en la década de 1990 de pruebas de tamizaje como detección de HBsAg [25], sin embargo este marcador es indicativo de infección aguda, por lo cual, se vio la necesidad de implementar otras pruebas como detección de anti-HBc, anticuerpo presente en infección por VHB en cualquiera de sus estadios y cuya implementación es obligatoria en los Bancos de Sangre de Colombia. Igualmente, hay disponibilidad de pruebas confirmatorias de las pruebas presuntivas mencionadas, que ayudan a descartar una infección actual o resultados falsos positivos, estas pruebas son: neutralización del HBsAg y detección de anti-HBc tipo IgM, que confirman reactividad para HBsAg y para anti-HBc, respectivamente.

En este estudio se encontró una seropositividad del 1,4% para anti-HBc mientras que para HBsAg fue de 0,1% frente al total de donantes durante Marzo de 2014 a Agosto de 2015, lo cual es comparable con otros estudios, en donde hallaron una prevalencia de 3,09% para anti-HBc y de 0,2% para HBsAg en donantes de sangre de Maracaibo, Venezuela [25] donde se presenta, así como Colombia, una endemicidad intermedia (1-5%) para infección por VHB. Sin embargo, estos resultados difieren con el primer estudio realizado en Colombia respecto a perfiles serológicos de hepatitis B en donantes de sangre, donde hallaron una seropositividad para anti-HBc en el 10,5% de los donantes y de 0,2% para HBsAg [13].

Este trabajo también muestra que el 62,9% de donantes con reactividad para algún marcador de infección por VHB fueron hombres (Gráfica 1.); lo cual podría explicarse gracias a que, en un país como Colombia, los aspectos socioculturales han hecho que sean los hombres un grupo más vulnerable a contraer infecciones de transmisión sexual como VHB debido a conductas sociales de riesgo. Adicionalmente, la mediana de edad de los donantes reactivos para HBsAg fue de 29,5 años, por el contrario para anti-HBc fue de 41,5 años; así, teniendo en cuenta de HBsAg es un marcador infección aguda o reciente, se puede concluir que alrededor de este grupo de edad se contrae la infección, ya que consiste en un grupo con comportamientos de riesgo como sexo sin métodos preservativos de barrera, uso de alcohol y/o sustancias psicoactivas [23]. En contraposición, anti-HBc como marcador de infección crónica fue detectable, en su mayor parte, en personas de edad más avanzada.

La mayoría de los ensayos comerciales para detección de marcadores de infección por VHB, presentan una sensibilidad del 90 a 99% [26], lo cual puede significar poca probabilidad de falsos negativos, sin embargo la especificidad no alcanza el 100%, por esta razón los resultados reactivos deben someterse a pruebas confirmatorias. En el presente estudio, frente al total de donantes con

pruebas reactivas (170) el 95,3% presentaron reactividad únicamente para el marcador anti-HBc y el 5,9% para HBsAg (Gráfica 3.); donde sólo 4 muestras reactivas para anti-HBc, fueron positivas para la prueba confirmatoria de anti-HBc tipo IgM, lo cual confirma infección por VHB en fase aguda y hace cuestionar sobre el comportamiento del marcador. Por otra parte, de las 8 muestras reactivas para HBsAg, 3 fueron positivas tras su confirmación (Tablas 3. y 4.); además, 2 muestras reactivas para anti-HBc resultaron también reactivas para HBsAg, por lo que no fue necesario confirmar sus resultados.

La reactividad aislada de HBsAg podría significar un falso positivo debido a: presencia de glóbulos rojos, fibrina y lipoproteínas en suero/plasma [28], vacunación durante los 21 días previos al análisis o existencia de variantes de HBsAg por mutaciones en ciertas regiones de su estructura, todo esto traducido en dificultades a la hora de realizar la prueba de tamizaje. Por otro lado, la positividad únicamente para anti-HBc se presenta frecuentemente en infección crónica, sin embargo, la reactividad para este marcador en ausencia de HBsAg y anti-HBs indica un perfil atípico que puede estar causado por: circulación de HBsAg en forma de inmunocomplejos impidiendo su detección a través de métodos convencionales, infección por una cepa con mutaciones en el gen S del VHB, así mismo, puede verse influenciado por la variabilidad en sensibilidad entre los diferentes ensayos comerciales, coinfección con virus de la hepatitis C (VHC) y periodo de ventana inmunológica prolongado, donde ha desaparecido el HBsAg y aún no se sintetizan los anti-HBs [24].

El hecho de que en esta investigación se haya encontrado una alta reactividad aislada para anti-HBc del total de donantes seropositivos (95,3%) demuestra una alta frecuencia de perfil atípico dentro de la infección por VHB, aunque hay estudios a cerca de infección oculta por VHB en personas que presentan positividad únicamente para anti-HBc, donde HBsAg es reportado como negativo porque llega a niveles indetectables. Es por esto que la importancia de la introducción de pruebas tamiz como anti-HBc radica en que se pueden detectar casos de hepatitis B oculta, reduciendo el riesgo residual de infección por VHB post transfusional.

En situaciones donde los resultados serológicos para infección por VHB son difíciles de interpretar, debe verificarse la sensibilidad y especificidad de la técnica empleada, repetir el ensayo eligiendo técnicas diferentes u obtener otra muestra, ya que métodos inmunoenzimáticos como los empleados para detección de anti-HBc suelen ser muy sensibles pero su especificidad ha sido poco estudiada, donde pueden resultar gran cantidad de falsos positivos que significa grandes pérdidas económicas y desecho de unidades de sangre en las instituciones de salud, constituyendo un problema en Colombia donde hay gran demanda de hemocomponentes y la cultura de donación voluntaria no está bien establecida.

5. CONCLUSIONES

La seropositividad para anti-HBc entre los donantes con pruebas tamiz reactivas fue de 95,3%, sin embargo, el 2,5% de estas pruebas resultaron positivas en la prueba confirmatoria, por lo cual, debe estudiarse más a fondo la sensibilidad de este marcador poco analizado, para descartar resultados falsos positivos, periodo de incubación prolongado o hepatitis B oculta.

Una de las ventajas de la detección de anti-HBc es su alta sensibilidad, donde puede reducir el riesgo residual de infección post transfusional por VHB, sin embargo, la probabilidad de falsos positivos podría llevar a pérdidas económicas y desecho de gran cantidad de unidades de sangre.

6. AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado con el apoyo de la Institución Universitaria Colegio Mayor de Antioquia y el Hospital General de Medellín. Al personal del Banco de Sangre del Hospital General de Medellín.

REFERENCIAS

- [1] Ministerio de la Protección Social. Política Nacional de Sangre. Bogotá D.C. Ministerio de la Protección Social; 2006. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/LA%20POL%C3%8DTICA%20NACIONAL%20DE%20SANGRE.pdf>. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [2] Beltrán M., Berrio M., Bermúdez MI., Rey G., Camacho B., Forero P., et al. Detección de hepatitis B oculta en donantes de bancos sangre, Colombia 2008-2009. *Biomédica*. 2011; (31); 580-589. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000400013. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [3] Beltrán O., Rosas M., Garzón M. Hepatitis B: Diagnóstico y manejo. *Rev Col Gastroenterol*. 2005; 20(2): 12-33. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572005000200004. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [4] Beltrán M., Navas MC., Arbeláez MP., Donado J., Jaramillo S., De la Hoz F., Estrada C. Seroprevalencia de infección por virus de la hepatitis B y por virus de la inmunodeficiencia humana en una población de pacientes con múltiples transfusiones en cuatro hospitales, Colombia, Sur América. *Biomédica*. 2009; 29(2): 232-243. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012041572009000200008&script=sci_arttext. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [5] Instituto Nacional de Salud. ANEXO TÉCNICO No.1 CIRCULAR No. 0082 de 2011. Bogotá D.C. Instituto Nacional de Salud; 2011. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-deaccion/Red-NacionalLaboratorios/Normatividad%20Red%20nal%20bancos%20de%20sangre/Anexo%20Tecnico%20circular%200082%20de%202011.pdf>. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [6] Balanzó J., Enríquez J. Hepatitis B. Barcelona: Marge Medica Books; 2007. p 33-85
- [7] Alvarado MV., Gutiérrez MF., Gomes MS., De Azevedo R., Carrilho FJ., Rebello JR. Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) and Hepatitis Delta (HDV) Viruses in the Colombian Population: How Is the Epidemiological Situation?. *PLoS ONE*. 2011; 6(4): 1-6. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0018888>. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015

- [8] Organización Panamericana de la Salud. Elegibilidad para la donación de sangre: Recomendaciones para la Educación y la Selección de Donantes Potenciales de Sangre. Washington D.C. Organización Panamericana de la Salud; 2009. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/EligiBlood09ESP.pdf>. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [9] Organización Mundial de la Salud [Página principal en Internet]. Hepatitis B. Suiza: Organización Mundial de la Salud; c2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>. Fecha de consulta: 10 de Agosto de 2015
- [10] Jaroszewicz J., Calle B., Wursthorn K., Deterding K., Schlue J., Raupach R., et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)infection: A European perspective. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *Journal of Hepatology*. 2010; 52: 514-522. Disponible en: [http://www.journal-ofhepatology.eu/article/S0168-8278\(10\)00022X/abstract](http://www.journal-ofhepatology.eu/article/S0168-8278(10)00022X/abstract). Fecha de consulta: 21 de Agosto de 2015
- [11] Sánchez D., Nogales P. Interpretación de la serología en las hepatitis virales. *Jano*. 2009; 1722: 39-45. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1722/39/00390045_LR.pdf. Fecha de consulta: 22 de Agosto de 2015
- [12] Bello M., González I., Rodríguez A., Montalvo C., Sariego S., Baly A., et al. Marcadores virales de las hepatitis B y C en niños con VIH. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2010; 23(91): 80-86. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2010/eip101d.pdf>. Fecha de consulta: 22 de Agosto de 2015
- [13] Beltrán M., Berrío M., Bermúdez MI., Cortés AD., Molina GC., Camacho BA., et al. Perfiles serológicos de hepatitis B en donantes de sangre con anti-HBc reactivos. *Rev Salud Pública*. 2014; 16(6): 847-858. Disponible en: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/28848>. Fecha de consulta: 5 de Septiembre de 2015
- [14] Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Hepatitis B, C y coinfección Hepatitis B-Delta. Instituto Nacional de Salud; 2014. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-deaccion/subdireccionvigilancia/sivigila/protocolos%20sivigila/pro%20hepatitis%20b%20c%20y%20delta.pdf>. Fecha de consulta: 5 de Septiembre de 2015
- [15] Jaramillo MC., García MV., Restrepo JC. Serología en hepatitis virales. *Iatreia*. 2011; 24(1): 76-86. Disponible en: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/iatreia/article/view/8433>. Fecha de consulta: 5 de Septiembre de 2015
- [16] Asociación Española de Pediatría [Página principal en Internet]. Hepatitis B. Madrid: Asociación Española de Pediatría; c2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/hepatitis-b>. Fecha de consulta: 15 de Octubre de 2015

- [17] Restrepo JC., Toro AI. Hepatitis B. *Medigraphic*. 2011; 17(7): 311-329. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl2011/myl117-8b.pdf>. Fecha de consulta: 15 de Octubre de 2015
- [18] Almeida C., Strauss E., Sabino EC., Sucupira MC., Chamone D. Significance of isolated Hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 2001; 43(4): 203-208. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003646652001000400005&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [19] Asim M., Ali R., Khan LA., Husain SA., Singla R., Kar P. Significance of anti-HBc screening of blood donors & its association with occult hepatitis B virus infection: Implications for blood transfusion. *Indian J Med Res*. 2010; 132: 312317. Disponible en: <http://www.ijmr.org.in/downloadpdf.asp?issn=09715916;year=2010;volume=132;issue=3;spage=312;epage=317;aulast=Asim;type=2>. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [20] Ramia, S. Ramlaw F., Kanaan M., Klayme S. Naman R. Frequency and significance of antibodies against hepatitis B core (anti-HBc) antigen as the only serological marker for hepatitis B infection in Lebanese blood donors. Cambridge University Press. 2005; 133: 695699. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2870298/>. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [21] Gutiérrez ML., Fernandez CM., Lledo JL., Buhigas I. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(12): 1538-1542. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3070122/>. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [22] Yuen MF., Wong DK., Lee CK., Tanaka Y., Allain JP., Fung J., et al. Transmissibility of Hepatitis B Virus (HBV) Infection through Blood Transfusion from Blood Donors with Occult HBV Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 52(5): 624-632. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/5/624.long>. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [23] Bellis MA., Hughes K., Calafat A., Juan M., Ramon A., Rodríguez JA. Sexual uses of alcohol and drugs and the associated health risks: A cross sectional study of young people in nine European cities. *BMC Public Health*. 2008; 155(8): 1-11. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/8/155>. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [24] García I. Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos del virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(3): 21-28. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pident_articulo=13111834&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=67&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v25nSupl.3a13111834pdf001.pdf. Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015
- [25] Pozo, E., Chaparro M., Padrón A. Seroprevalencia de Hepatitis B en donantes de sangre de la Ciudad de Maracaibo, Estado Zulia. Periodo 2000-2005. *Kasmera*. 2007; 35(1): 4955. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/262628775_Seroprevalencia_de_Hepatitis_B_en_dona

[ntes de sangre de la Ciudad de Maracaibo Estado Zulia Periodo 2000-2005](#). Fecha de consulta: 30 de Octubre de 2015