

ARTÍCULO ORIGINAL

ANTICUERPOS CONTRA LA HEPATITIS B EN NIÑOS ESCOLARES DE UNA ESCUELA PÚBLICA DE ASUNCIÓN. AÑO 2012¹

*ANTIBODIES AGAINST HEPATITIS B IN
SCHOOL CHILDREN FROM A PUBLIC
SCHOOL OF ASUNCIÓN. 2012¹*

Estela Picagua²

Cristina Rovira³

Lorena Ferreira³

Vivian Gimenez³

Maria Mercedes Carpinelli³

1 Trabajo presentado por el Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud y financiado por el Rectorado de la Universidad Nacional de Asunción durante el año 2012.

2 Doctora en Bioquímica, Investigador principal, Docente Investigador del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción.

3 Doctoras en Bioquímica, Docentes Investigadores del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción.

RESUMEN

La hepatitis B es una infección hepática causada por el virus de la hepatitis B potencialmente mortal. El objetivo fue determinar el nivel protector contra la hepatitis B en niños escolares de 4 a 12 años de edad, de ambos sexos, en una escuela pública de Asunción. En este estudio observacional descriptivo, se cuantificaron anticuerpos contra el virus de la hepatitis B por el método ELISA.

De 107 escolares estudiados, 47 % (50/107) pertenecían al sexo femenino con edades entre 4 y 12 años. Respecto a la vacunación contra el virus de la hepatitis B, 25% (27/107) de los niños refirieron estar vacunados. De los 27 niños vacunados solo 44 % (12/27) tuvieron un nivel de anticuerpo superior a 10 mUI/mL y entre los que refirieron no estar vacunados o no saberlo el 20% (16/80) presentó títulos superiores a 10 mUI/mL.

Los que presentaron valores de anticuerpo mayor a 10 mUI/mL fueron 26% (28/107) y 74% (79/107) valores igual o inferior 10 mUI/mL.

Este estudio encontró una cantidad elevada de niños con niveles de anticuerpos considerados no protectivos, de allí la importancia del dosaje del mismo en una población escolar, para tomar medidas preventivas como la vacuna, que reduciría la infección crónica, evitando secuelas graves para la vida adulta.

PALABRAS CLAVE: Anticuerpos contra la hepatitis B, Niños escolares, Nivel protector

ABSTRACT

Hepatitis B is a liver infection caused by hepatitis B virus that is potentially mortal. The aim of this study was to determine the levels of antibodies against hepatitis B in school children from 4 to 12 years, of both sexes, in a public school of Asuncion. In this observational descriptive study, antibodies against hepatitis B virus were quantified by ELISA technique.

From the total of 107 school children studied, 47% (50/107) were females, with ages from 4 to 12 years. Regarding vaccination against hepatitis B, 25% (27/107) referred being vaccinated. From the 27 vaccinated children only 44% (12/27) had antibodies levels above 10 mUI/mL; among the ones that referred not being vaccinated or not knowing it, 20% (16/80) presented levels above 10 mUI/mL.

The children that presented antibodies above 10 mUI/mL were 26% (28/107) and 74% (79/107) presented levels of 10 mUI/mL or below.

This study found a high number of children with antibodies levels considered not protective, hence the importance of the dosage of these antibodies in a school population to take preventive measures such as vaccination, and reduce chronic infection, often not apparent in children, preventing serious consequences for adult life.

KEYWORDS: Antibodies against hepatitis B, School children, Protective level

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud mundial y es el tipo más grave de hepatitis vírica. Cada año el VHB infecta de 10 a 30 millones de personas en todo el mundo. La mayoría son niños y adolescentes. Dichas infecciones pueden ocurrir durante el parto, al compartir agujas infectadas o por transfusiones de sangre infectada (WHO, 2005; WHO, 2009; WHO, 2012; CDC, 2011 y OPS, 2006).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), cerca de un tercio de la población mundial alrededor de 2 mil millones de personas han estado expuestas al VHB a través del contacto con sangre o con fluidos orgánicos infectados. La OMS estima que la hepatitis B causa la muerte de 1.3 a 1.5 millones de niños y adultos por año en todo el mundo (ROPERO ET AL., 2005; CDC, 2004a y PKID, 2003).

Según CDC (Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades), la hepatitis B es 100 veces más infecciosa que el VIH (virus de inmunodeficiencia humana). Hay una concentración mucho mayor de virus de hepatitis B que de partículas del VIH en una muestra determinada de sangre (PKID, 2003). Al contrario del VIH, el VHB puede sobrevivir fuera del cuerpo humano durante 7 días como mínimo, periodo en el que todavía puede causar infección si penetra en el organismo de una persona no infectada. Además, las estadísticas de las organizaciones internacionales sostienen que unas 500 millones de

personas en el mundo están actualmente infectadas con hepatitis B y C, cifra 10 veces mayor que la cantidad de personas infectadas con HIV/sida (WHO, 2009; ALFONSO RUIZ Y QUIJANO, 2003).

La primera vacuna disponible para prevenir hepatitis viral fue contra el VHB, desde 1982. La vacuna tiene una eficacia del 95% en la prevención de la infección por VHB y sus consecuencias crónicas, y fue la primera vacuna contra uno de los principales cánceres humanos (WHO, 2012; FERREIRA y DA SILVEIRA, 2006).

En 1992, la OMS recomendó que todos los países introdujesen la vacuna contra la hepatitis B en los programas pediátricos de rutina, había en aquel entonces 31 países cuyos programas nacionales de vacunación incluían la vacunación de los lactantes contra la hepatitis B. En diciembre de 2006 ese número era de 164 países, lo cual representa un aumento espectacular (WHO, 2009). Más que prevenir la hepatitis aguda, la finalidad era reducir la infección crónica, frecuentemente desapercibida en niños y prevenir así secuelas graves en la vida adulta, (FERREIRA Y DA SILVEIRA, 2006) pues la tasa de evolución de la hepatitis B a la cronicidad es inversamente proporcional a la edad, por tanto, debe recomendarse vacunación universal a la población infanto-juvenil (DE LA VEGA BUENO, 2003).

La vacunación completa induce anticuerpos que alcanzan concentraciones protectoras en más del 95% de los lactantes, niños y adultos jóvenes. Cuan-

do la vacunación primaria se produce después de los 40 años, la protección disminuye al 90%, y después de los 60 años al 65% a 75%. La protección dura al menos 20 años y debería persistir toda la vida. Se debe vacunar a todos los niños y adolescentes de menos de 18 años que no hayan sido vacunados con anterioridad (WHO, 2009). Desde 1982 se han administrado más de 1.000 millones de dosis.

En muchos países que tenían un 8% a 15% de niños con infección crónica por el VHB, la vacunación ha reducido las tasas de infección crónica entre los niños vacunados a menos del 1% (WHO, 2009). En nuestro país en un trabajo realizado en 40 lactantes vacunados con la pentavalente, entre los niveles de anticuerpos evaluados post vacuna se observó una buena respuesta de anticuerpos contra el VHB (ACHUCARRO et al., 2009).

En Paraguay en el año 2003, fue aprobada la ley de vacunas (Nº:2310) donde se garantiza el presupuesto para la compra de vacunas del programa regular. Oficialmente en el 2004 se adopta la circular que exige que todos los menores de 5 años, sin antecedentes de vacunación con la pentavalente (contra difteria, tos convulsa, tétano, hepatitis B y meningitis) debieran ser vacunados, iniciándose el esquema básico actualmente en uso implementado por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSP y BS) (Ley 2310, 2003).

La distribución de este virus es mundial. En los países donde el virus de la HB es altamente endémico (prevalen-

cia de 8% o mayor), la mayor parte de las infecciones se producen durante la lactancia y la primera infancia. En los países donde el virus de la HB es medianamente endémico (prevalencia del 2% a 7%), las infecciones por lo común afectan a todos los grupos de edad, si bien la elevada tasa de infección crónica se mantiene fundamentalmente debido a la transmisión durante la lactancia y la primera infancia. En países de baja endemia (prevalencia del HBsAg menor de 2%), casi todas las infecciones se presentan en adultos jóvenes. Sin embargo aun en los países con una baja endemicidad de VHB, una elevada proporción de las infecciones crónicas quizá se contraigan durante la niñez, porque la aparición de infección crónica depende de la edad de la infección. La mayor parte de dichas infecciones podrían prevenirse mediante la vacunación perinatal de todos los recién nacidos o lactantes contra la hepatitis B (OPS, 2006; ROPERO et al., 2005; FERREIRA Y DA SILVEIRA, 2006; HEYMANN, 2005 y CDC, 2005).

La transmisión es fundamentalmente parenteral (transfusiones, material sanitario no desechable), pero el virus existe también en la saliva, el semen, las secreciones vaginales y la leche materna. La vía de infección predominante varía según la endemicidad en el área. En zonas de alta endemicidad, predomina la vía vertical (madre-hijo) por el contacto de la sangre en el canal del parto, por microtransfusiones materno-fetales durante el parto y también por la leche (grietas del pezón). El VHB no atraviesa la placenta y tampoco produce patología fetal.

En las zonas de endemicidad media, la infección se adquiere más tarde, por contacto intrafamiliar (vía horizontal) por saliva y pequeñas abrasiones, dependiente de las hábitos higiénicos (compartir cepillos, cuchillas de afeitado) y también por vía sexual. En zonas de baja endemicidad, predomina la infección más tardía, por la adicción a drogas por vía intravenosa y contagio sexual (OPS, 1997).

Teniendo en cuenta: la escasez de datos en nuestro país sobre el dosaje de anticuerpos contra la HB en una población escolar, que nuestro país tiene una prevalencia de HB de baja a moderada (2-7%) (FERREIRA Y DA SILVEIRA, 2006), que los niños pequeños corren el mayor riesgo de infección por VHB debido al contagio horizontal de niño a niño y a que la probabilidad de convertirse en un portador crónico aumenta cuando la exposición al virus ocurre durante la infancia y la adolescencia (OPS, 1997), se realiza este trabajo donde se pretende determinar el nivel protector contra la hepatitis B en niños escolares de una escuela pública de Asunción, mediante el dosaje y la cuantificación de sus anticuerpos contra la HB debido a que esta población constituye un grupo de riesgo para adquirir esta infección.

Los resultados de este trabajo de investigación aportarán datos importantes para el conocimiento de la adquisición de inmunidad contra la HB, tanto de tipo natural (debida a la infección por VHB), como en respuesta a la vacuna, de los niños de esta escuela. Considerando que con la vacunación

se previene esta infección y sus consecuencias, se dará conocimiento de los resultados al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) para que se pueda proceder a la vacunación contra la HB según protocolo, pues según la OMS se debe vacunar a todos los niños y adolescentes de menos de 18 años que no hayan sido vacunados con anterioridad (WHO, 2009).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Estudio observacional, descriptivo de corte transversal.

Población estudiada: Niños de ambos sexos, escolares, aparentemente sanos de 4 a 12 años de edad pertenecientes a la Escuela Graduada N° 122 y Colegio Nacional Dr. Vicente Ignacio Iturbe, durante el año 2012.

Obtención de muestra de sangre: A Los niños escolares se les extrajo 5 a 7 cc de sangre venosa sin anticoagulante, se separó el suero correspondiente el cual se mantuvo a -20°C hasta el momento del procesamiento de la muestra en el Departamento de Inmunología del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.

Determinación cuantitativa de los anticuerpos dirigidos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (anti-HBs): Se utilizó el método ELISA (Diapro, Italia).

Interpretación de resultados: Una concentración de anticuerpos menor que 10 mUI/mL indica ausencia de inmunidad. Se considera que una concentración de anti-HBs superior a

10 mUI/mL indica la remisión de la infección o la respuesta a la vacunación. En ambos casos se piensa que el individuo es inmune a la infección por HBV pues el título de anti-HBs mayor a 10 mUI/mL está considerado por la comunidad científica como protector (CDC, 1985; WHO, 1992).

Consideraciones Éticas: Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. La descripción del estudio fue presentada a los padres o tutores de los niños y adolescentes y también a las autoridades de la escuela Vicente Ignacio Iturbe. De este estudio solo participaron aquellos niños y adolescentes con un consentimiento informado firmado por sus padres o tutores.

Las muestras fueron manejadas con un código de manera a mantener la confidencialidad de los datos y resultados en todo momento. El investigador principal y sus colaboradores se trasladaron hasta la escuela Graduada N° 122 y Colegio Nacional Dr. Vicente Ignacio Iturbe de Asunción para la obtención del consentimiento informado, llenado del cuestionario y toma de muestra de sangre periférica que fueron procesadas en el Departamento de Inmunología del IICS. Los resultados fueron entregados a los padres o tutores presentes en el día correspondiente a la entrega de los mismos, por el investigador principal y sus colaboradores del IICS. Los resultados de los niños, cuyos responsables no estuvieron presentes, fueron entregados al Director de la escuela. Se mantuvo en todo momento la con-

fidencialidad de los mismos. Los estudios fueron realizados sin costo para el paciente.

Análisis de datos: Los datos del cuestionario y los resultados de los estudios serológicos fueron codificados y almacenados en una planilla electrónica (Microsoft Office Excel, 2003) y analizados con un programa estadístico (Epi info versión 3.5.3). El investigador principal y/o sus colaboradores fueron responsables de supervisar la carga de datos asegurando en todo momento la confidencialidad de los mismos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del total de 107 niños escolares estudiados, 47 % (50/107) pertenecían al sexo femenino y 53% (57/107), con edades entre 4 y 12 años. Al momento de la realización del estudio todos vivían en la zona aledaña a la escuela. En cuanto a los antecedentes familiares, 35 % (37/107) manifestaron que parientes (padres, madres, tíos y abuelos) tuvieron hepatitis sin especificar el tipo. Entre los que tuvieron antecedentes familiares 35%(13/37) presentaron valores de anti-HBs superiores a 10 mUI/mL.

Con respecto a la vacunación contra el VHB, 25% (27/107) de los niños refirieron estar vacunados y 75% (80/107) dijeron no estar vacunados o no saberlo.

De los 27 niños vacunados solo 44 % (12/27) tuvieron un nivel de anti-HBs superiores a 10 mUI/mL; en tanto que entre los que refirieron no estar va-

cunados o no saberlo el 20% (16/80) presentaron títulos de anti-HBs superiores a 10 mUI/mL.

Los valores de anti-HBs encontrados oscilaron entre 13.9 y 465.1 mUI/mL con una mediana de 68.5 mUI/mL $IC_{25\%-75\%}$ (29.7-162.2).

Los niños escolares que presentaron anti-HBs mayores a 10 mUI/mL (considerados positivos) fueron 26% (28/107) y 74% (79/107) presentaron valores igual o inferior a 10 mUI/mL (considerados negativos).

Se pudo observar que en el grupo de niños considerados sin respuesta (valores iguales o inferiores a 10 mUI/mL) la cantidad de niños perteneciente al sexo femenino era casi igual al masculino.

Se debe destacar que entre los niños con edad igual o menor a 8 años (47 niños en total) que ya deberían estar vacunados según la ley 2310 que data del año 2003, se observó que solamente el 45% (21/47) tuvieron una respuesta con nivel protector de anti-HBs. Del 55% (26/47) de escolares restantes, no se puede afirmar, si fueron vacunados o no, puesto que los padres o tutores manifestaron no saber si sus hijos estaban o no vacunados. Se puede afirmar que esos 26 niños con título de anticuerpos inferior o igual a 10 mUI/mL no tenían un nivel protector de anticuerpos que los pudiese proteger contra el virus de la hepatitis B y sus consecuencias.

A nivel mundial los programas de inmunización contra la hepatitis B han

demostrado una reducción en las tasas de infección, así se observó que en los Estados Unidos la incidencia de hepatitis B aguda disminuyó en un 94 % entre niños y adolescentes desde 1990 al 2004 (MAST Et al., 2005). Además en Arabia Saudita se observó un impacto positivo del programa de vacunación contra la Hepatitis B, pues se evidenció que la incidencia del carcinoma hepatocelular que era de 2.6 en 1994 descendió a 1.9 por 100.000 habitantes en el 2001 (MADANI, 2005).

Los resultados de este estudio proveen información acerca de la cantidad de escolares inmunes y no inmunes a la HB en un grupo de niños que en su mayoría deberían estar vacunados según la ley de la Nación 2310/03, “De protección infantil contra las enfermedades inmunoprevenibles”, por la cual se debió y se debe incluir en el esquema de vacunación a todos los menores de 5 años sin antecedentes de vacunación contra la HB (Ley 2310, 2003).

En este estudio de un total de 107 niños estudiados, 26 % de ellos presentaron niveles de anticuerpos superiores a 10 mUI/mL. Este resultado difiere ampliamente (por ser inferior) a lo encontrado en un estudio realizado en Blumenau, Brasil en los años 2007 y 2008, en el cual se encontró que de un total de 371 niños y adolescentes estudiados, 49.9% presentaron cantidades de anticuerpos superiores a 10 mUI/mL (LIVRAMENTO ET AL., 2011).

Según CDC y otros autores (CDC, 2004b; DAVIS, 2005 Y POLAND,

2005), se deberían tener en cuenta factores como el cumplimiento de la aplicación de las 3 dosis reglamentarias, el mantenimiento de la cadena de frío adecuada y la aplicación de dosis correctas (en volumen), que también podrían incidir en una inadecuada respuesta a la vacuna contra la hepatitis B.

En esta escuela se encontró que el grupo de niños no inmunes a la infección por el virus de la HB es casi 3 veces mayor que la cantidad de niños de ambos sexos con inmunidad, lo cual es un indicio importante de que se deberían revisar los delineamientos de la OMS (CDC, 2004b; CDC, 2004c) adoptados en nuestro país, para mayor énfasis en aplicarlos y ver el procedimiento adecuado y de consenso para la protección de los no vacunados y de los vacunados sin títulos protectivos de anti-HBs.

De acuerdo a varios estudios se debería de considerar que niveles de anticuerpos menores a 10 mUI/ml en niños vacunados requerirán de una evaluación para conocer la susceptibilidad a la infección por el VHB y la necesidad según la edad para una dosis de refuerzo (CHONGSRISAWAT ET AL, 2006; MADANI, 2005; ZANNETTI ET AL. 2005 Y LIVRAMENTO ET AL. 2011).

CONCLUSIONES

Es importante conocer cuales son los sujetos, niños y adolescentes, susceptibles de vacunación (con anti- HBs

negativo) en otras escuelas, pues la inexistencia de un tratamiento contra esta enfermedad obliga a llevar a cabo medidas preventivas de las que se dispone para combatir la infección, como la aplicación de la vacuna contra la HB obtenida por ingeniería genética, cuya finalidad es reducir la infección crónica, frecuentemente no aparente en niños, pero que determina secuelas graves para la vida adulta.

Estos resultados, podrían aportar datos que serían de utilidad para planear una estrategia de vacunación en la población escolar.

AGRADECIMIENTOS

Al Prog. Javier Zárate por la ayuda brindada para el análisis de datos.

BIBLIOGRAFÍA

ACHUCARRO, C.; CARPINELLI, M.; CHIRIFE, S.; RODAS, J.; ARBO, A. 2009. La reactogenicidad y los aspectos inmunes específicos de la vacuna pentavalente combinada: DTPw-HepB-Hib en el lactante menor de un año en el Hospital distrital de Lambaré, Paraguay en 2007-2008. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, 5 (2): 6-14.

ALFONSO RUIZ, L.; QUIJANO, M. 2003. Hepatitis B. Una problemática mundial. Revista Cubana de Medicina, 42(4). Consultado 21 diciembre 2010. Disponible en <http://scielo.sld>

cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232003000400008&lng=es&nrm=iso.

AVANCES EN LA LUCHA CONTRA LA HEPATITIS B. 1997. Revista Panamericana de Salud Pública. Washington DC. 1(4): 333-334. Disponible en http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49891997000400024&lng=en&nrm=iso.

CDC. 1985. Recommendations of the immunization practices advisory comité. Recommendations for protection against viral hepatitis. MMWR.

CDC. 2004a. Viral hepatitis. Consultado el 8 febrero 2006. Disponible en <http://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm>.

CDC. 2004b. Hepatitis surveillance report n° 59. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.

CDC. 2004c. Hepatitis B. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.

CDC. 2005. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Washington DC. 191-212 p.

CDC. 2011. Mayo es el mes de concientización sobre la hepatitis. Consultado setiembre 2011. Disponible en <http://www.cdc.gov/spanish/especialesCDC/HepatitisConcientizacion/>.

CHONGSRISAWAT V.; YOOCHAROEN P.; THEAMBOOLERS A.; THARMAPHORNPILES P.; WARINSATHIEN P.; SINLAPARATSA-MEE S. ET AL., 2006. Hepatitis B seroprevalence in Thailand: 12 years fater hepatitis B vaccine integration into the nacional expanded programme on immunization. Tropical Medicine and International Health, 2:1496-1502.

DAVIS J. 2005. Experience with hepatis A and B vaccines. American Journal of Medicine, 118 Suppl 10A:7S-15S.

DE LA VEGA BUENO, A. 2003. Hepatitis agudas y crónicas. Pediatría integral, 7 (3): 203-212.

FERREIRA, C.; DA SILVEIRA, T. 2006. Viral hepatitis prevention by immunization. Jornal de Pediatria, 82 (3 suppl):S55-66.

GARCIA, P.; DE LA CERDA, G.; CALVO, M.; GODOY, G et al.,,,,,, 2002. Inmunogenicidad de una vacuna recombinante anti hepatitis B en personal de salud. Revista Chilena de Infectología, 19 (3):133-139.

HEYMANN, D (ed). 2005. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª edición. Publicación Científica y Técnica N° 613, Washington DC: Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), 807 pp. Medicina (B. Aires) [revista en Internet]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pi

d=S0025-76802007000500021&lng=es. Ley 2310. 2003. Asunción. Aprobada por ambas cámaras del Poder Legislativo de la República del Paraguay.

LIVRAMENTO, A.; MENDES DE CORDOVA, C.; GAZZONI, N.; CHIOCHETTA, G.; SPADA, C. Y TREITINGER, A. 2011. Anti-HBs among children and adolescents with complete immunization schedule against hepatitis B virus. A cross-sectional study in Blumenau, State of Santa Catarina, Brazil, 2007-2008. *Revista de la Sociedad Brasileira de Medicina Tropical*, 44(4):412-415.

MADANI T. 2005. Trend in incidence of hepatitis B virus infection during a decade of universal childhood hepatitis B vaccination in Saudi Arabia. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2005:1-6.

MAST E.; MARGOLIS H.; FIORE A.; BRINK E.; GOLDSTEIN S.; WANG S. ET AL. 2005. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part I: Immunization of infants, children and adolescents. *MMWR Recommendation Report* 2005; 1-31.

OPS. 2006. Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por

Haemophilus influenzae tipo b y la hepatitis B guía práctica. Washington DC. 34 p.

PKID (Parents of Kids with Infectious Diseases). 2003. Hepatitis B: hepatitis B en niños. Consultado 8 setiembre 2008. Disponible en http://www.pkids.org/files/pdf/Spa_phrwhatishbv.pdf

POLAND, G. 2005. Evaluating existing recommendations for hepatitis A and B vaccination. *American Journal of Medicine*, 118 Suppl 10A:16S-20S.

ROPERO, A.; DANOVARO-HOLLIDAY, M.; ANDRUS, J. 2005. Progress in vaccination against hepatitis B in the Americas. *Journal of Clinical Virology*, 34 (suppl 2):S14-S19.

WHO. 1992. Informal consultation on quadrivalent diphtheria-tetanus-pertussis-hepatitis B vaccine: final report. Ginebra.

WHO. 2005. Containing antimicrobial resistance. Consultado 8 setiembre 2008. Disponible en www.who.int/entity/management/anmicrobial-resistance.pdf.

WHO. 2009. Weekly epidemiological record. Ginebra. 405-420 p.

WHO. 2012. Hepatitis B. Centro de Prensa: Nota descriptiva N° 204. Consultado julio 2012. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

ZANETTI A.; MARIANO A.; ROMANO L.; D AMÉLIO R.; CHIROMA M., COPPOLA R ET AL. 2006. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*, 366:1379-1384.