

# Seroprevalencia de marcadores de hepatitis B y C en trabajadores del área de salud

Rafael Claudino Botero, Felipe Urdaneta, Diana Sirutis

**Introducción:** La vía percutánea es una de las más frecuentes y efectivas formas de contagio con los virus B y C. Por lo tanto los trabajadores del área de la salud tienen un riesgo importante de contagio. El presente estudio se realizó para evaluar la seroprevalencia de marcadores de infección con estos virus, y para medir la frecuencia y efectividad de vacunación contra el VHB en un grupo de trabajadores de la salud, de diferentes regiones del país.

**Material y Métodos:** Se estudiaron 497 personas que incluían 408 médicos y 89 paramédicos, se les realizó una encuesta epidemiológica, y se les midieron el HBsAg, anti-core total y anti-HbsAg para evidencia de contacto con el virus de la hepatitis B y VHC 2a. generación más prueba confirmatoria, para evidencia de contacto con el virus de la hepatitis C.

**Resultados:** De las 497 personas estudiadas 38 (7.6%) fueron positivas para alguno de los marcadores de contagio natural con el VHB. No hubo relación estadísticamente significativa en cuanto a serología positiva para HB y sexo (p 0.80), ocupación (p 0.44), tiempo de trabajo en salud (p 0.06), zona de procedencia geográfica (p 0.70).

Cuatro personas (0,8% del total) fueron positivas para VHC. No hubo significancia estadística con ninguna de las variables epidemiológicas estudiadas.

De las 497 personas estudiadas sólo 27.7% recibió por lo menos una dosis de vacuna con-

tra el VHB; y sólo 61.5% de los vacunados tuvieron evidencia de seroconversión.

El 5.3% de las personas con evidencia de contagio natural con el VHB, también fueron VHC positivos; comparado con 0.8% de la población global. Y el 50% de los HC positivos, tuvieron evidencia de contagio previo con el virus de la hepatitis B, comparado con el 7.6% de la población global estudiada.

**Conclusiones:** Nuevas y más eficaces medidas y estrategias se deben implementar para la vacunación adecuada y oportuna de los trabajadores del sector de la salud en nuestro país. Nuevos estudios se necesitan para comprobar la prevalencia de HC en los trabajadores de la salud y su relación con la infección por el virus B.

Mientras no tengamos una vacuna efectiva contra el VHC, las únicas medidas efectivas para prevenir la infección y el contacto ocupacional con estos agentes son: la vacunación masiva y efectiva contra el VHB y la estricta observación y seguimiento de las "medidas de precaución universal" cuando se tiene contacto con pacientes, sangre u otras secreciones.

## INTRODUCCION

La hepatitis ha sido un problema de salud pública mundial muy importante desde la antigüedad. Durante la era de Hipócrates se acuñó el término de ictericia epidémica muy probablemente para señalar una o más epidemias de hepatitis; posteriormente en el siglo VIII esta entidad fue relacionada con eventos catastróficos como guerras, hambrunas y desastres naturales, seguramente reflejando la naturaleza epidémica de la hepatitis A como agente causal de esta enfermedad (1,2).

Dr. Rafael Claudino Botero: Director Instituto de Enfermedades Hepatobiliares, Fundación Santa Fe de Bogotá; Dr. Felipe Urdaneta: Médico Rural (año social obligatorio), Instituto de Enfermedades Hepatobiliares, Fundación Santa Fe de Bogotá; Lic. Diana Sirutis: Bióloga, Abbott Diagnostics.

Solicitud de separatas al Dr. Botero.

Los más importantes descubrimientos acerca de la etiología, prevención y tratamiento de las hepatitis virales se han llevado a cabo en los últimos 50 años. La etiología viral de la enfermedad fue sugerida inicialmente en 1908 por McDonald, pero no fue sino hasta la década de los años 40 cuando en estudios con voluntarios humanos se demostró que un agente no bacteriano filtrable podía transmitir la enfermedad (1).

Fue de esta manera y debido a diferencias epidemiológicas importantes observadas en diversos "brotes" de la enfermedad, cómo se describieron dos tipos de hepatitis: la infecciosa, que luego se denominó hepatitis A y la sérica, posteriormente llamada hepatitis B (1, 2, 3). Algunos años transcurrieron hasta descubrir nuevos agentes causantes: en 1977 se descubrió el virus de la hepatitis Delta (VHD), en 1987 el virus de la hepatitis E (VHE) y más recientemente gracias a los avances científicos de técnicas de biología molecular y a observaciones iniciales de pacientes con hepatitis postransfusional que no eran causadas por los agentes virales conocidos, se llegó a la conclusión que ésta era predominantemente causada por un grupo de virus denominado virus de la hepatitis C (VHC) (4).

El término hepatitis viral se refiere a un grupo de enfermedades infecciosas, que afecta predominantemente al hígado y a no ser por que se especifique lo contrario es causada por uno de los cinco virus hepatotrópicos conocidos hasta el momento: el virus de la hepatitis A (VHA) de contagio fecal-oral y responsable más frecuente de hepatitis aguda en la población infantil y de adultos jóvenes especialmente en países en vía de desarrollo como el nuestro; el virus de la hepatitis B (VHB) causante de infección predominante por contacto parenteral y sexual; el virus de la hepatitis C (VHC) responsable de gran porcentaje de hepatitis crónica y cirrosis relacionadas con transfusiones sanguíneas; el virus de la hepatitis Delta (VHD) que requiere de la presencia del antígeno de superficie (HBsAg) del VHB y generalmente es el culpable de exacerbación de una hepatitis crónica o la causante de una hepatitis fulminante especialmente en usuarios de drogas por vía

intravenosa; y el virus de la hepatitis E (VHE) también de contagio fecal-oral y responsable de epidemias descritas en algunos países subdesarrollados y de muertes, especialmente en pacientes embarazadas; un sexto grupo de uno o más virus hepatotrópicos aún desconocidos es el de los virus Ni-A, Ni-B (5-7).

Todos estos virus tienen la propiedad de causar los mismos patrones clínicos y la misma alteración bioquímica y morfológica hepática en la infección aguda; sólo la diferencia epidemiológica de contacto, los diferentes marcadores inmunológicos que su infección genera (o la ausencia de ellos en el caso de la hepatitis Ni-A, Ni-B), la diferencia en el potencial de causar enfermedad, el mecanismo fisiopatológico para causar daño hepático, la posibilidad de responder a tratamiento antiviral en caso de tratarse de una hepatitis crónica, y el potencial de prevención de infección mediante inmunidad activa o pasiva los distinguen (7).

Se estima que en el mundo existen 200 a 350 millones de portadores de VHB, y que la prevalencia de infección crónica con VHB varía dependiendo de la localización geográfica de menos de 2% a más de 10% de la población general, y ha sido reportada en algunas comunidades como los esquimales de Alaska o aborígenes australianos en 45 y 85% respectivamente; así mismo se estima que más de 250.000 personas reportes relacionados con la prevalencia de la infección con este agente en la población general, grupos de alto riesgo, poblaciones urbanas y rurales; diferentes estudios muestran que la prevalencia global fluctúa de 0.1% hasta 21% dependiendo de la región geográfica y el grupo estudiado (11-14). Es interesante destacar que la prevalencia es heterogénea siendo de baja a intermedia en las áreas urbanas en donde la transmisión ocurre principalmente entre los grupos de alto riesgo de contagio como lo son: personal médico y paramédico, prostitutas, homosexuales, pacientes en hemodiálisis y trasplantados. Y alta en zonas de alta prevalencia para los virus B y Delta en las regiones de la Sierra Nevada de Santa Marta, Serranía del Perijá en los límites con Venezuela, el Magdalena Medio, la amazonia colombiana y el Urabá antioqueño.

Una propiedad clínica y epidemiológica muy importante del VHB es su alta versatilidad para producir enfermedad en el humano: pudiendo presentarse como causante de hepatitis aguda, hepatitis crónica, estado de portador asintomático, hepatitis fulminante, como causa de cirrosis hepática postnecrótica o como causante de carcinoma hepatocelular (15).

La transmisión de VHB se hace por vía parenteral o por contacto íntimo generalmente sexual, con intercambio de secreciones corporales.

Según el área geográfica la vía de transmisión puede ser vertical (madre-recién nacido en el momento del nacimiento y en el período perinatal), que es la que ocurre en zonas de alta prevalencia de la enfermedad; horizontal en zonas de prevalencia intermedia en donde la infección es generalmente en la población infantil y en la adolescencia y es debido a contacto intrafamiliar, y una tercer forma de transmisión es a través de contacto ocupacional (como es el caso de los trabajadores en el área de la salud), o por enfermedad que lleva consigo el riesgo potencial a tener contacto con sangre y/o productos sanguíneos contaminados (como en el caso de pacientes en hemodiálisis) o por prácticas de alto riesgo de infección como lo constituyen la promiscuidad homo y heterosexual y el uso de drogas por vía intravenosa (9).

El virus causante de la hepatitis B es un miembro de la familia *Hepadnaviridae* y por lo tanto se trata de un virus DNA; el virión completo se conoce con el nombre de partícula Dane, y está formado por una envoltura glicolipoproteica que contiene el antígeno HBsAg, conocido como antígeno de superficie o antígeno australiano, y una nucleocápside interna que expresa el HBcAg o antígeno Core, el HBeAg o antígeno "E", que corresponde a una subunidad proteica del Core, el DNA viral y la DNA polimerasa.

Como parte de la infección natural por el HVB, se produce una respuesta serológica contra diferentes componentes del virión (15). La detección de estos "marcadores" permite el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con hepatitis viral; de la misma manera los estudios serológicos nos

permiten detectar previos contactos, e inmunidad.

El diagnóstico serológico es posible gracias a la homogeneidad del patrón inmunológico convencional el cual es aplicable en aproximadamente 3/4 de los individuos infectados.

El marcador más utilizado en el diagnóstico de la HB es el HBsAg o antígeno de superficie, su positividad puede indicar estado de portador, no necesariamente implica estado infectivo; está presente como en la infección aguda y crónica; es el primer marcador en aparecer después del contacto con el VHB y su persistencia por más de seis meses indica la presencia de estado de portador crónico en una de sus variantes. También puede ser encontrado por métodos inmunohistoquímicos en el tejido hepático, en caso de infección crónica.

La infección aguda se debe confirmar con la medición de anti-Core IgM, cuya positividad indica infección reciente, reinfección o daño hepático crónico producido por el VHB; su positividad persiste por aproximadamente tres a 12 meses.

El HBeAg junto con el DNA del VHB, y la DNA polimerasa aparecen en el suero un poco después de que el antígeno de superficie hace su aparición. Estos marcadores indican replicación viral y por lo tanto infectividad; la persistencia del HBeAg por más de diez semanas es otro indicador de cronicidad; algunas mutaciones recientemente descritas de la región del gene pre-Core inhiben la expresión del HBeAg; por lo tanto la detección del DNA del HBV es el índice más sensible para la detección de replicación viral.

El anti-HBe es detectable posterior a la desaparición del HBeAg y por lo tanto indica que la enfermedad está en camino a la resolución.

El anti-HBsAg es positivo una vez la infección aguda ha terminado y se entra en el período de convalecencia, es también el marcador de respuesta a la vacunación contra el VHB; persiste de por vida y confiere protección contra infección subsecuente.

El HBcAg no es detectado normalmente en suero, es un producto del gene C; se encuentra en el tejido hepático y su detección es una de las pruebas más sensibles de replicación viral en casos de hepatitis B crónica.

El anti-HBcAg IgG en presencia del anti-HBsAg (+), indica inmunidad (15-17).

El conocimiento de la significancia y relevancia de cada uno de estos marcadores permite un adecuado diagnóstico, una confirmación, lo mismo que la determinación del contacto previo con el VHB.

Con el advenimiento de las pruebas serológicas para el diagnóstico de la hepatitis A y hepatitis B hace aproximadamente dos décadas, fue aparente que existía una nueva infección transmitida por transfusión sanguínea que era causada por uno o un grupo de virus putativos conocidos colectivamente como virus Ni-A, Ni-B (18, 19).

Hoy en día conocemos dos de estos virus pertenecientes a este grupo: el virus de la hepatitis E y un segundo virus más recientemente descrito, el virus de la hepatitis C (20).

El virus de la hepatitis C es un virus RNA perteneciente a la familia de los *Flavivirus*; hasta 1989 después de una intensa búsqueda y gracias a los avances de la biología molecular se logró clonar y determinar una porción importante del genoma viral obtenido en suero de chimpancés experimentalmente infectados. Se desarrollaron igualmente anticuerpos antivirales, como marcadores de la infección (21, 22).

Inicialmente se obtuvo un anticuerpo dirigido contra un péptido recombinante obtenido de una clona viral denominada C100-3. Este anticuerpo se denomina prueba de primera generación y comercialmente se utiliza el inmunodiagnóstico con técnica de ELISA y RIA (23).

Debido a una tasa considerable de falsos positivos con esta prueba, especialmente en individuos con riesgo bajo de infección, nuevas y más eficaces pruebas de detección fueron diseñadas. Pruebas ELISA de segunda generación, incorporaron además del péptido C100-3, otros péptidos, el c33c, el c22c y el c200 (antígeno de composición) con lo cual aumentó la sensibilidad de la prueba y fue posible hacer la detección del VC más tempranamente que cuando se utilizaba la prueba de primera generación.

Una nueva técnica ELISA de tercera generación origina anticuerpos contra el Core del

genoma del VHC, y los antígenos no estructurales del genoma viral NS3 y NS5 y en el futuro aumentará (aún más) la detección de infección por el VHC.

Existen pruebas suplementarias confirmatorias utilizando la técnica de "Blot" para la detección de péptidos específicos del genoma viral. La más conocida es la prueba inmunoblot recombinante (RIBA), de la cual existen a su vez dos generaciones: una primera generación donde se adicionó el péptido 5-1-1 al c100-3 y el RIBA4 o segunda generación donde a estos dos anteriores se adicionaron el c33c y el c22-3; el uso de estas pruebas ha ayudado enormemente en la confirmación de resultados positivos, y en la exclusión de falsos positivos para el diagnóstico de HC.

Una técnica más avanzada y reciente es la de la detección del RNA viral por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP); ésta se constituye en la manera más sensible y temprana de detección del VHC en sangre, apareciendo en materia de días después del contacto con el virus (24).

El desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas permitirán mejorar la sensibilidad y especificidad de los métodos de serodiagnóstico con los que actualmente contamos.

La epidemiología de la infección por el VHC no está del todo aclarada en el momento.

El virus de la hepatitis C es el principal causante de la hepatitis postransfusional, que se presentaba inicialmente en 7 a 12% de los pacientes transfundidos en la década de los años 70 y 80, pero que hoy en día gracias al desarrollo de pruebas inmunológicas diagnósticas para la detección de éste, lo mismo que a la adopción mundial de medidas para la aceptación de sangre para transfusión, se ha logrado disminuir considerablemente la incidencia de hepatitis C postransfusional a menos de 3 a 4% de los pacientes que reciben sangre y/o sus derivados (26, 27).

Se estima que a nivel mundial existen 100 millones de portadores de este agente, y que antes de adoptar las medidas de detección del virus en la sangre se presentaban anualmente 175.000 nuevos casos en los Estados Unidos, lo mismo que en

Europa y en el Japón. Se estima además que hasta 500 millones de personas en el mundo son o han sido infectados con el VHC.

Aproximadamente 50% de los individuos con hepatitis C se tornan crónicos y de éstos 20% desarrollan cirrosis hepática; el VHC también se ha visto implicado como causante de carcinoma hepatocelular (24).

La prevalencia global del VHC en donantes voluntarios de sangre varía de 0.3 a 1.2% dependiendo de la situación geográfica (24). Estudios realizados en nuestro país han mostrado que la prevalencia de VHC en donantes de sangre sanos es aproximadamente de 0.97% y en grupos de alto riesgo como pacientes en hemodiálisis 42.2%, hemofílicos 6.5%, trasplantados 21.5% (28-30).

Hoy en día se considera a la hepatitis C como una enfermedad cuyo contagio es 70% por vía percutánea y 30% por una vía diferente. El papel que juega el contacto sexual no ha sido plenamente establecido, pero parece ser muy bajo; la transmisión vertical podría ser una vía para el mantenimiento de altas tasas de portadores del VHC en algunas áreas, pero también estos datos no han sido muy consistentes. Existe también contagio intrafamiliar pero el grado de riesgo de contacto por esta vía no se conoce aún; en un estudio realizado en nuestro país no hubo ningún caso de transmisión por contacto intrafamiliar por lo cual al parecer no es una manera importante de contacto con el VC. Hay además evidencia de contagio con el VHC después de trasplante de órganos. Diferentes estudios han mostrado que aproximadamente sólo 5 a 10% de los pacientes con HC tienen antecedentes de transfusión sanguínea, 40 a 50% tienen antecedentes de abuso de drogas por vía intravenosa, 5% contacto ocupacional, 10% contacto intrafamiliar y probablemente sexual y el 30 a 40% restante constituye una forma esporádica de contacto con el VHC y que en el momento es oscura (31-37).

La implicación de la magnitud de la infección por estos virus no se puede dejar pasar por alto. Uno de los aspectos más importantes que hay que tener en cuenta es que desde 1981 tenemos una vacuna disponible para la prevención de la conti-

nua expansión de la infección por el VHB. Intensos estudios se están llevando a cabo para el desarrollo de inmunidad pasiva y activa contra la infección por VHC y ya se tienen algunas vacunas de diferentes características y efectividad contra el VHA (38-40). En nuestro país la vacunación contra VHB ha mostrado su efectividad, con un porcentaje de seroconversión positivo hasta de 85% en personas inmunizadas del área de salud (41).

La vía percutánea de contacto es pues una de las más importantes para el contacto con el VHB, y el VHC (42, 43).

Desde 1950 se determinó que los trabajadores del área de la salud eran un grupo de riesgo para el contagio con el VHB. Actualmente el contagio con el VHB se considera como la enfermedad infecciosa ocupacional más importante de los trabajadores del área de la salud. Se considera que el riesgo para médicos, odontólogos y personal de laboratorio de estar en contacto con el VHB es tres a cinco veces mayor que el de la población general. La tasa de prevalencia varía con la duración de trabajo, llegando hasta 30% en trabajadores con 20 o más años de trabajo.

Se estima que el riesgo anual de infección con el VHB del personal de salud es de 0.5 a 5%, comparado con el 0.1% de la población general. Existen también variaciones dentro del grupo, pero se sabe que el riesgo es directamente proporcional a la posibilidad de estar en contacto con sangre y sus derivados y con la de sufrir accidentes por punciones accidentales con agujas. El riesgo de contacto con el VHB después de un accidente con material punzante es hasta de 25%, si el paciente es HBeAg positivo, se estima que ocurren cinco a ocho accidentes de trabajo con material corto punzante por 100 personas trabajo/año, siendo esta vía de contagio de demasiada importancia epidemiológica.

Aproximadamente 1% de los trabajadores de salud de los Estados Unidos se vuelven portadores del VHB, por lo que el contagio médico-paciente es factible, pero no alcanza la magnitud de la posibilidad de contagio paciente-médico (44); en nuestro país dos estudios han mostrado una positividad para uno o más marcadores de la infección por VHB en el personal médico y

paramédico de 13 y 31%; y una positividad del HBsAg de .75 y 0.5%. (45-47).

En 1990 de los casos reportados al CDC de los Estados Unidos de hepatitis C aguda, 2% provenían de trabajadores del área de la salud.

Hasta el momento no conocemos de datos de la prevalencia de HC en el área de la salud en Colombia; estudios a nivel mundial han mostrado una alta prevalencia de anti-HCB entre odontólogos y personal de odontología y se sospecha que lo mismo ocurre aun cuando todavía no ha sido demostrado, en el personal que trabaja en las unidades de hemodiálisis.

Existen reportes de prevalencia de anti-VHC positiva en personal de salud que varían desde 0 hasta 9.3%, dependiendo del área geográfica de origen y la especialidad de trabajo (48).

Según estudios reportados la posibilidad de contagio con VHC después de un accidente de trabajo con un objeto cortopunzante varía entre 4 y 10% por accidente. Al parecer la mayoría de estos casos no evolucionan hasta hepatitis crónica, muy probablemente debido al tamaño del inóculo, pero la eventual transmisión de VHC vía médico-paciente es patente, especialmente en el área quirúrgica, donde hay más posibilidad de que estos accidentes ocurran. Debido a que estos estudios no siguieron una técnica unificada para la detección de VHC post accidente, la magnitud de la observación está todavía por determinarse (49). Las únicas medidas para prevenir la enfermedad viral por contacto ocupacional con sangre y sus derivados y otras secreciones corporales que también han mostrado potencial de transmisión viral son la estricta adopción de las medidas de "precaución universal" (que fueron descritas hace dos décadas) y que gracias a la publicidad que han recibido por el potencial de transmisión del VIH en las secreciones corporales y en la sangre, se han hecho más populares y la vacunación masiva y obligatoria de los trabajadores del área de la salud contra el VHB (50,51).

### OBJETIVOS

El presente estudio se realizó para establecer la prevalencia de contacto con VHB y VHC y valorar

el impacto y la respuesta que la vacunación contra el VHB ha tenido en un grupo de alto riesgo de contacto y adquisición de la enfermedad, como lo es el grupo de trabajadores del área de la salud.

### Generales

1. Establecer la prevalencia de contacto con el VHB y VHC en el grupo general estudiado.
2. Evaluar el impacto de los programas de vacunación para HB en el grupo estudiado.

### Específicos

1. Establecer la prevalencia de infección con VHB y VHC en los siguientes grupos: personal médico y paramédico.
2. Relacionar el riesgo de contacto con el VHC y el VHC con la subespecialidad médica de trabajo.
3. Relacionar el sitio de procedencia geográfica con el riesgo de contacto.
4. Relacionar el tiempo de trabajo en salud y posibilidad de contacto.
5. Evaluar la respuesta inmunológica de la vacuna contra el VHB en el grupo estudiado.

### MATERIAL Y METODOS

Durante el XII Congreso Colombiano de Medicina Interna celebrado en la ciudad de Santafé de Bogotá, del 29 de agosto al 2 de septiembre de 1992, la Asociación Colombiana de Hepatología en asociación con Laboratorios Abbott de Colombia, ofreció la promoción de pruebas diagnósticas para VHB y VHC para los participantes en forma voluntaria.

Un cuestionario fue realizado a cada uno de los 500 voluntarios en donde se indicaba: sexo, edad, peso, procedencia, ocupación, tiempo de trabajo, antecedente de hepatitis, antecedente de vacunación contra el VHB.

Con técnica aséptica, 3 a 5 cc de sangre fueron obtenidos de una vena periférica, generalmente antecubital, se centrifugaron las muestras y se almacenó el suero a una temperatura de 20 grados centígrados.

Para la detección de previo contacto con el VHB, se midió la presencia de HBsAg por la técnica Auszyme para HBsAg; anti HBsAg por medio de la técnica Ausab; anti-Core total por la

técnica CoreZyme (Abbott Laboratories, North Chicago, IL). Las pruebas con resultado positivo, fueron nuevamente analizadas con la misma técnica y sólo si nuevamente tenían resultado positivo se consideraban y reportaban como positivas.

Para el diagnóstico de contacto con el VHC se utilizó la prueba HCV EIA de segunda generación (Abbott Laboratories, North Chicago, IL) y una prueba confirmatoria Matrix Automated Immunoassay (Abbott Laboratories, North Chicago, IL).

Posteriormente por correo se remitieron los resultados a cada uno de los participantes, manteniendo la información y resultados en forma estrictamente confidencial.

De las 500 muestras tomadas fueron analizadas 497.

Para el análisis estadístico se dividieron los grupos de acuerdo a su procedencia de la siguiente manera:

1. **Zona centro** 299 personas 60,1%; incluyó las ciudades de Bogotá, Ibagué, Neiva y otras.
2. **Zona de la Costa** 49 personas 9,8%; incluyó las ciudades de Cartagena, Barranquilla, Santa Marta, Valledupar, Riohacha, San Andrés, Aguachica, Chocó, Sucre y otras
3. **Zona de Antioquia** y eje cafetero 61 personas 12,2%; incluyó las ciudades de Medellín, Montería, Armenia, Calarcá, Manizales y Pereira.
4. **Zona Suroccidental** 33 personas 6,6%; incluyó las ciudades de Cali, Pasto y Popayán.
5. **Zona de los Santanderes** 48 personas 9,6%; incluyó las ciudades de Bucaramanga, Barrancabermeja, Cúcuta y otras.

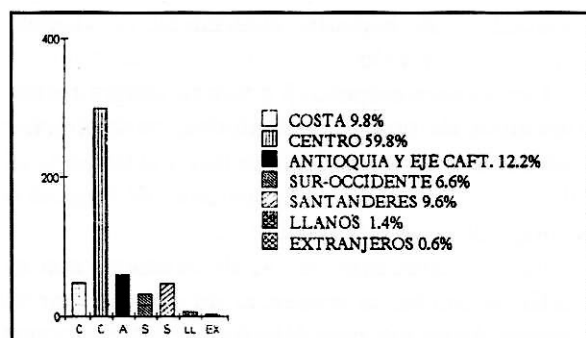


Figura 1. Distribución por regiones.

6. **Zona de los Llanos Orientales y Amazonas** siete personas 1,4%; incluyó las ciudades de Villavicencio, Putumayo, Leticia y otros.

7. **Extranjeros** tres personas 0,6% (Figura 1).

Según el área de trabajo se dividieron en dos grandes grupos:

1. **Médicos** con 408 personas.

2. **No médicos** con 89 personas en los que se incluyeron 42 enfermeras, 20 trabajadores de laboratorio (11 bacteriólogas, cuatro químicos farmacéuticos, cuatro inmunólogos, un parasitólogo), dos odontólogos, 16 trabajadores de la industria farmacéutica, cinco nutricionistas y otros cuatro (Figura 2).

El grupo de médicos posteriormente fue analizado con respecto a la especialidad y subespecialidad. Se consideraron positivos para VHB las personas con HBsAg positivo o anti Core positivo o anti-HBsAg positivo que no habían sido vacunados contra el VHB.

Se consideraron vacunados efectivamente cuando eran anti HBsAg positivo, independiente del número de dosis. Se consideraron VHC positivo cuando la prueba confirmatoria fue también positiva.

#### ANALISIS ESTADISTICO

Se hizo un estudio de tipo descriptivo, con comparación de las frecuencias encontradas utilizando la técnica X cuadrado, obteniendo el riesgo relativo y la significancia estadística de cada una de las variables por medio de la técnica de "t" de student.

La base de datos se creó en Lotus Ver. 3.0, luego fue trasladada para procesamiento con el

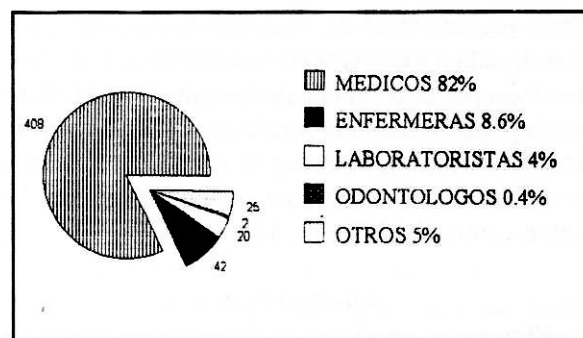


Figura 2. Distribución por profesión.

SPSS PC (Statistical Paket for Social Science). En este programa se calcularon las frecuencias simples y se hicieron los cruces de variables.

Para las variables cuantitativas como talla, peso y tiempo de trabajo en el área de salud se calcularon los promedios para cada una de las variables dependientes que fueron: antecedente de hepatitis, hepatitis B, hepatitis C y vacunación efectiva contra el VHB.

### RESULTADOS

El promedio de edad fue de 34.7 años, con un rango de 19 a 70 años.

El peso promedio fue de 67.5 kg con un rango de 42 a 96 kg.

El promedio de tiempo de trabajo en el área de salud fue de 9.3 años, con un rango de menos de uno a 44 años.

El 67.6% de las personas analizadas eran de sexo masculino y 32.4% de sexo femenino (Figura 3). El 15.5% de las mujeres tenía antecedente de algún tipo de hepatitis comparado con 16.7% de los hombres (p NS).

La mayoría de las hepatitis reportadas como antecedente positivo era "indeterminada", que correspondió a 53.1% de los casos. La hepatitis A se presentó en 35 personas (43.2%) del total de los encuestados y 3.7% restante correspondió a casos de hepatitis B (Figura 4).

De las 81 personas que informaron hepatitis como antecedente positivo, 68 (84%) eran médicos, el resto (16%) eran del grupo de los paramédicos, sin que hubiera significancia estadística en este aspecto (p 0.66).

Sólo 27.2% de las personas que reportaron haber tenido hepatitis en algún momento de sus vidas fueron posteriormente vacunados contra el VHB, comparado con 27.99% de los que nunca tuvieron hepatitis y se vacunaron: para una vacunación global de 27.7% (Figura 5).

El 13.6% de los que reportaron antecedente positivo de hepatitis, mostraron evidencia serológica de contacto natural con el VHB.

Ninguna de las personas que había informado antecedente de hepatitis positivo, fue anti-VHC positivo o resultó portadora del VB.

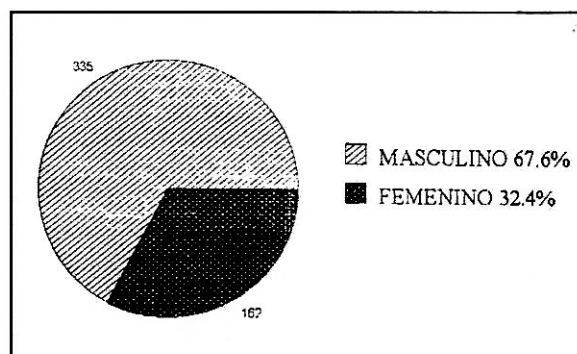


Figura 3. Distribución por sexo

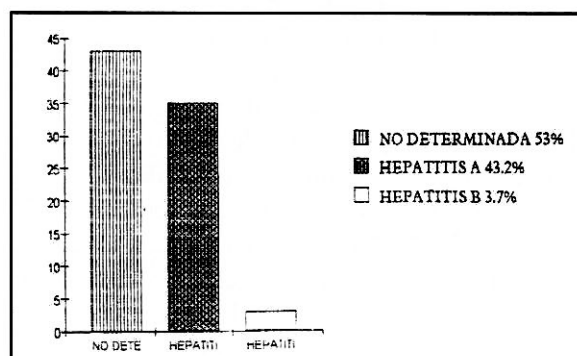


Figura 4. Antecedente de hepatitis.

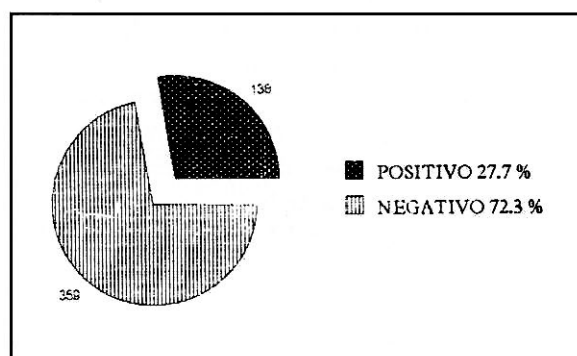


Figura 5. Antecedente de vacunación VHB.

No hubo significancia estadística en cuanto a antecedente de hepatitis positiva y la relación con el tiempo de trabajo en el área de salud (p 0.99), ocupación (p 0.66) o subespecialización (p.018).

Treinta ocho personas (7.6%) del total fueron positivos para contacto natural con el VHB; 25 (65.8%) eran de sexo masculino y 13 (34.2%) de sexo femenino; 33 (86.8%) de éstos eran médicos

y cinco (13.2%) eran del grupo de los paramédicos, siendo cuatro de estos casos en personal de enfermería (Figura 6). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a sexo ( $p$  0.80), ocupación ( $p$  0.44) o subespecialización para el caso de los médicos ( $p$  0.64) (Tabla 1).

De las personas procedentes de la zona de los Llanos y la selva amazónica, 16.7% y 13.6% de los procedentes de la zona de los Santanderes fueron positivos para evidencia de contacto "natural" con el VHB. Ninguna zona mostró significancia estadística para HB (Figura 7).

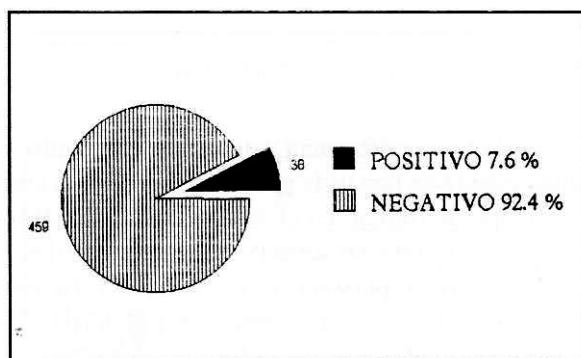
De las 138 personas que recibieron vacuna contra el VHB, ocho (5.8%) tenían evidencia de contacto natural con el VHB.

Dos personas fueron positivas para el HBsAg, para un porcentaje de 0.4% de estado de portador crónico del VHB. Ambos eran médicos, ambos eran internistas y uno era de sexo femenino. (Figura 8). Sólo 21% de las personas con evidencia serológica de previo contacto con el VHB no eran anti-Core positivo (Figura 9). La ausencia de Core positivo cuando el HBsAg es positivo, puede explicarse bien por una infección muy temprana, o por una variante genética con mutación del gene Core. Así mismo la presencia de anti HBs positivo como marcador único, sin evidencia de vacunación previa, significa contacto con pacientes con infección por el virus B en fase integrativa, en donde el HBsAg existe de forma circulante, sin que existan viriones completos asociados.

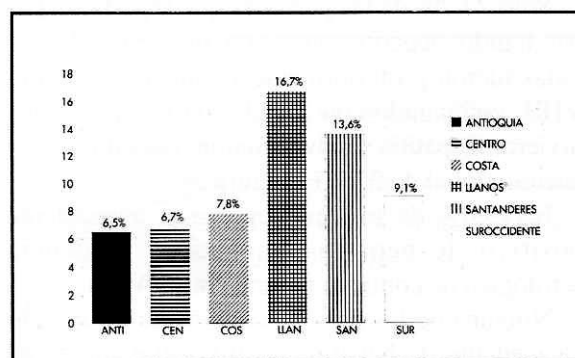
El 5.3 % de los VHB positivos eran VHC positivos ( $p$  NS).

**Tabla 1.** Población estudiada según especialidad, prevalencia de hepatitis B, C y vacunación.

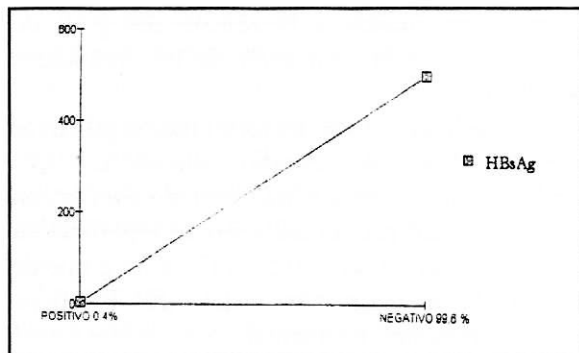
| Ocupación       | Total | HB | HC | Vacuna |
|-----------------|-------|----|----|--------|
| Internista gen. | 168   | 16 | 1  | 51     |
| Cardio          | 28    | 3  |    | 5      |
| Endocrino       | 8     | 1  |    | 2      |
| Gas tro         | 25    | 1  |    | 16     |
| Infecto         | 3     | 1  |    | 1      |
| Nefro           | 11    | 2  |    | 10     |
| Neumo           | 8     | 1  |    | 2      |
| Onco            | 5     | 2  |    | 1      |
| Intensivista    | 1     |    |    |        |
| Hemato          | 4     |    |    | 3      |
| Neuro           | 10    |    |    |        |
| Reumato         | 2     |    |    |        |
| M. Nuclear      | 4     |    |    | 1      |
| M. Tropical     | 2     | 1  |    |        |
| M. General      | 124   | 4  | 2  | 25     |
| Anestesia       | 1     |    |    |        |
| Pediatría       | 1     |    |    |        |
| Patología       | 2     |    |    | 2      |
| Qx General      | 1     |    |    |        |
| Enfermería      | 42    | 5  | 1  | 11     |
| Bacteriología   | 11    | 1  |    | 2      |
| Inmunología     | 4     |    |    | 1      |
| Parasitología   | 1     |    |    |        |
| Quím. Farm.     | 4     |    |    |        |
| Odontología     | 2     |    |    |        |
| Ind. Farm.      | 16    |    |    | 5      |
| Nutricionista   | 5     |    |    |        |
| Otros           | 4     |    |    |        |
|                 | 497   | 38 | 4  | 138    |



**Figura 6.** Infección natural por VHB.



**Figura 7.** Prevalencia de HB por regiones.



**Figura 8.** Portadores crónicos (HBsAg+)

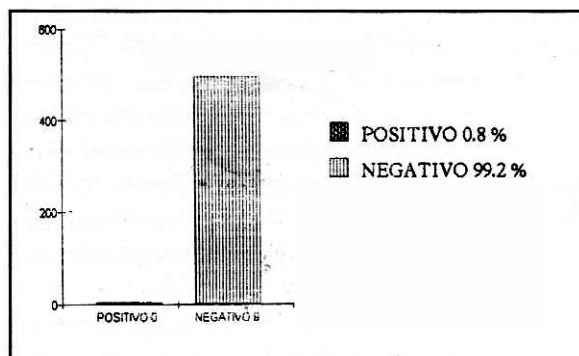
No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a riesgos de contacto natural con el VHB y la edad ( $p$  0.07), o el tiempo de trabajo en el área de la salud ( $p$  0.06).

Hubo cuatro casos de VHC positivo para un porcentaje de positividad global de 0.8% (Figura 10).

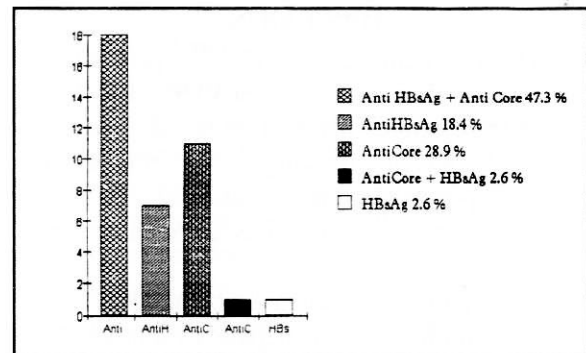
El 50% de los casos de VHC positivos mostraron evidencia serológica de contacto natural con el VHB ( $p$  NS).

De los cuatro positivos para anti-VHC, tres eran hombres y tres eran médicos, dos médicos generales y un médico internista; la mujer restante era enfermera.

Tres personas habían trabajado en el área de salud por siete o más años. Ninguna variable alcanzó significancia estadística, muy probablemente por la baja positividad de VHC positivo en la población estudiada. De las personas vacunadas sólo 85 (52.7%) fueron "efectivamente vacunadas",



**Figura 10.** Pacientes VHC (+).



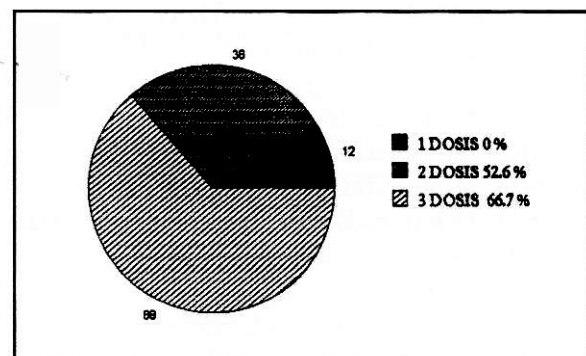
**Figura 9.** Marcadores de infección por VHB.

evidenciado por una positividad del anti-HBsAg a nivel sérico. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre respuesta positiva a la vacunación y el sexo ( $p$  0.09), la ocupación ( $p$  0.51) y la procedencia ( $p$  0.12).

Ninguna de las personas que recibieron una sola dosis de vacuna respondió adecuadamente; comparados con 52.6% de los que recibieron dos y con el 66.7% de los que recibieron tres dosis, los cuales evidenciaron anti-HBsAg positivo (Figura 11).

De las 138 personas que recibieron vacuna 61.5% recibieron tres o más dosis de la misma.

No hubo significancia estadística de respuesta a la vacuna y la edad ( $p$  0.21) o con relación al peso de los vacunados ( $p$  0.03). No se estudió la relación entre la zona de aplicación de la vacuna y la tasa de seroconversión positiva ya que no todas las personas la reportaron en el cuestionario realizado.



**Figura 11.** Respuesta a la vacunación VHB

## DISCUSION

La vía percutánea es muy efectiva para la transmisión de ambos patógenos, el VHB y el VHC.

Los trabajadores del área de la salud están en potencial contacto con sangre y secreciones corporales y por lo tanto tienen un riesgo de contagio con estos virus, causantes de hepatitis en el humano.

Ambos patógenos tienen el potencial de causar hepatitis crónica, cirrosis hepática y a largo plazo hepatocarcinoma (15).

La infección por el VHB es la enfermedad infecciosa ocupacional más importante para los trabajadores en salud, más importante que la infección por VIH. Diversos estudios han mostrado que hay un riesgo tres a cinco veces mayor de contagio con el virus que en la población general. La prevalencia de infección con el VHB en trabajadores de salud ha sido reportada en 13 y 31% en nuestro país y en el mundo hasta en 30% (44-47). En el presente trabajo que incluyó personal médico y paramédico se encontró una prevalencia de 7.6% para contacto natural con el virus, evidenciado por una positividad de uno de los tres marcadores utilizados para la detección del VHB: HBsAg, anti-Core total y anti-HBsAg sin que las personas fueran previamente inmunizadas. Esta cifra es inferior a la obtenida con otros estudios, seguramente debido a que la población en estudio era predominantemente del área de medicina interna que tiene un riesgo intermedio a bajo para tener contacto con estos dos virus, en comparación con otras especialidades médicas. Es importante decir que la prevalencia de contacto con VHB en esta población está de acuerdo con el hecho de que en las áreas urbanas, la transmisión del VB es predominantemente entre grupos de riesgo como lo son los trabajadores del sector salud.

Existe una relación en cuanto al tiempo de trabajo y la posibilidad de contagio con virus y ésta ha sido reportada hasta en 30% en personas con 20 o más años de trabajo en salud; en el presente estudio no hubo significancia estadística en este aspecto, muy probablemente por el tamaño de la población analizada. De la misma manera no se encontró diferencia estadísticamente signi-

ficativa en cuanto a la región del país de proveniencia o la ocupación de los individuos estudiados.

Dos personas (0.4% del total) fueron positivas para el HBsAg; otro estudio realizado con Colombia había encontrado un resultado similar con una positividad para el antígeno de superficie en trabajadores en salud de 0.5% (47). Este grupo de "estado de portador crónico del virus B", tiene una importancia fundamental:

1. Es probable que alguna de estas personas, no sólo sea portadora del VHB, sino que también tenga una hepatitis crónica, con el subsecuente riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma.

2. Estas personas pueden ser transmisoras de la infección tanto a sus contactos sexuales, como a sus pacientes, por lo tanto es importante conocer la serología y tomar las medidas necesarias para prevenir la transmisión de este agente infeccioso.

Es sabido que la infección por el virus B es silenciosa hasta en 75% de las personas que la padecen. Si suponemos que las tres personas que reportaron hepatitis B como antecedente positivo fueron todas sintomáticas, 92.1% de las hepatitis B en nuestra población fueron asintomáticas.

Un hallazgo muy importante fue el hecho de que 5.3% de las personas con HB, también fueron HC positivos, mientras que sólo 0.8% de la población global fue HC positiva (p NS) y 50% de los VHC positivos, tuvieron evidencia de contagio con el VHB, comparado con 7.6% de la población global. Es importante destacar que muy probablemente y ya que la vía percutánea es una de las más efectivas y frecuentes de transmisión de estos patógenos, que los trabajadores de la salud tienen un riesgo patente de contagio con ambos virus y fue más probable el contagio con uno de ellos, cuando la persona se había contagiado con el otro, aunque la relación no alcanzó significancia estadística en nuestro estudio, esta relación ha sido reportada en la literatura. Nuestros resultados deben compararse con los de nuevos estudios que incluyan poblaciones más grandes y con otras especialidades médicas de mayor riesgo de contagio, ya que 67.5% de la población estudiada era del área de medicina interna.

Una de las estrategias de la erradicación de la HB del planeta ha sido la recomendación de vacunación para grupos de riesgo de contagio con el virus. Hace ya varios años que contamos con inmunización activa efectiva contra el VHB y a grupos como los trabajadores de la salud se les ha recomendado con diferentes campañas la vacunación.

En nuestro estudio sólo 27.7% recibió por lo menos una dosis de la vacuna; lo que demuestra la poca concientización del riesgo patente de contagio y de las consecuencias del mismo, y tal parece como si se desconocieran los beneficios y la efectividad de la vacunación en este grupo. Sólo 61.5% de los estudiados respondieron satisfactoriamente a la misma, tasa que está por debajo de lo esperado en una población sana, ya que 44 personas o sea 31.8% de los que fueron vacunados, recibieron tres o más dosis y no hubo diferencia en la tasa de seroconversión si la persona recibió dos o tres dosis (52.7% y 66.7% respectivamente), por lo que podemos decir que no fue el esquema de vacunación el que falló. Nuevos estudios se necesitarán para ahondar más en este aspecto.

La prevalencia de HC positiva fue de sólo 0.8% en nuestra población, lo cual es comparable con la prevalencia en donantes de sangre "sanos", en nuestro país y en otros países donde se han hecho estos estudios; en la literatura médica existen reportes de prevalencia del VC en trabajadores del sector salud con rangos que fluctúan entre 0 y 9.3%. Nuestra prevalencia está de acuerdo con el tipo de población estudiada que se considera de riesgo intermedio a bajo de contagio con este virus, como ya se explicó para el caso de la infección con el VB. Ya que éste es el primer informe en nuestro país (que conozcamos) donde se midió la prevalencia de marcadores serológicos del VHC en trabajadores de la salud, se necesitan nuevos estudios para comparar resultados y poder sacar más conclusiones acerca de la relación ocupacional y la infección por virus C en Colombia.

Se necesitan en nuestro país nuevas y más efectivas campañas de vacunación contra el VHB, especialmente en grupos de riesgo como los trabajadores en salud.

## CONCLUSIONES

1. La prevalencia de infección por VB y VC en nuestro estudio fue relativamente baja, comparada a la reportada en otros estudios nacionales e internacionales, muy probablemente debido a que la mayoría de la población estudiada era de un grupo de riesgo bajo a intermedio dentro del grupo de los trabajadores del área de la salud.
2. No hubo significancia estadística entre la infección por ambos virus y las variables epidemiológicas estudiadas porque la prevalencia de contagio fue baja.
3. Hubo relación patente aunque no estadísticamente significativa entre la infección por ambos virus en la población estudiada.
4. La mayoría de la población estudiada no fue inmunizada contra el VHB.
5. Hubo una respuesta menor a lo esperado para seroconversión después de la inmunización contra el VHB en los individuos que recibieron esquema completo de vacunación.

## RECOMENDACIONES

1. Con el objeto de prevenir la continua transmisión de estos patógenos, es indispensable la educación para el personal médico y paramédico en relación con la epidemiología, vías de contagio y métodos de prevención e inmunización disponibles.
2. Es necesario hacer énfasis en la importancia y relevancia de implementación de las "medidas de precaución universal" cuando se trabaje con pacientes y/o secreciones corporales.
3. Se debe implementar la obligatoria realización de los "marcadores" de VB y VC en toda la sangre y en todos los productos sanguíneos para transfusión.
4. Mientras el "ideal" de vacunación universal se logra, una vez se superen las limitaciones económicas que su implementación implica, es necesario la vacunación de grupos de riesgo de contagio, como lo constituye el de los trabajadores de la salud.
5. Con el objeto de mejorar las medidas preventivas y entender en forma más completa las vías y grupos de alto riesgo de contagio con estos

virus, se necesitan nuevos estudios para comparar resultados y de esa manera tener conclusiones más sólidas acerca de la dimensión de este problema en nuestro país.

### SUMMARY

**Introduction:** Percutaneous contact is one of the most frequent and efficacious ways of contracting Hepatitis B and C. Health care workers are at increased risk for infection with these hepatotropic viruses. The present study was designed to evaluate the seroprevalence of markers of hepatitis B and C viruses and to measure the rate of acceptance and effectiveness of the HBV vaccine, in a group of health care workers of different regions in Colombia.

**Methods:** A population of 497 people that include 408 physicians and 89 paramedical personnel, was studied. An epidemiological survey was conducted; AgHBs, total anti-core, anti-HbsAg were measured to detect previous contact with HBV; second generation HCV test, plus a confirmatory assay were used to detect previous encounter with the HCV.

**Results:** Of the 497 people studied, 38 (7.6%) were positive to one of the markers of previous HBV infection. There was no statistical significance in relation to sex ( $p$  0.80), occupation ( $p$  0.44), duration of work in the health system ( $p$  0.06) or place of origin ( $p$  0.70). Four people (0.8%) were positive for the HCV. There was no statistical significance with any of the epidemiological variables studied. Of the 497 people in our population only 27.7% received at least one dose of the HBV vaccine; only 61.5% seroconverted to anti-HBsAg (+); 5.3% of the people with natural infection with HBV had evidence of previous contact with HCV compared with 0.8% of the population studied; 50% of HC positive people had evidence of previous contact with the HBV, compared with 7.6% of the global population.

**Conclusions:** New and more efficacious strategies have to be implemented to assure the adequate vaccination of health care workers in Colombia. More studies are needed to know the

seroprevalence of HC in health care workers, and the probable relation with the infection with the HBV. While a vaccine is developed against HCV the only efficacious method to prevent infection and occupational risk with two agents are: efficacious and massive vaccination of health care workers and the strict follow-up of "Universal Precautions" when in contact with patients, blood or other human secretions.

### AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Edgar Rodríguez, Jefe del Departamento de Investigación y Proyectos de la División de Salud Comunitaria, Fundación Santa Fe de Bogotá, por su asistencia y colaboración con el análisis estadístico.

### REFERENCIAS

1. Schmid R. Keynote Address: Viral Hepatitis: Some historical perspectives. En: Vyas GN, Dienstag JL, Hofnagle JH. *Viral Hepatitis and Liver Disease*. Grune & Stratton Inc. 1984; 1-7.
2. Sherlock S. *Viral Hepatitis*. In: *Diseases of the Liver and Biliary System*. 8th Edition, Blackwell Scientific Publications 1989; 301-338.
3. Gerety RJ, Tabor E. *The Epidemiology of Hepatitis B*. En: Gerety RJ, Tabor E. *Hepatitis B*. Academic Press Inc 1985; 77-92.
4. Botero RC. *Hepatitis Viral*. En: Chalem F, Escandón JE, Campos J, Esguerra R. eds. *Medicina Interna Vol. 1*. 2ª edición, Ed. Doyma 1992; 806-822.
5. Eastwood G, Avunduk C. *Acute Viral Hepatitis*. En: *Manual of Gastroenterology* 1st. edition, Little Brown Spiral Manual. 1988; 275-293.
6. Norton G. *Viral Hepatitis*. En: *Gastrointestinal Disorders: a Pathophysiologic Approach*, Fourth Edition, Year Medical Publishers Inc. 1989; 317-336.
7. Cotran R, Kumar V, Robbins Stanley. *Viral Hepatitis*. En: Robbins *Pathologic Basis of Disease*, 4th Edition. WB Saunders Co 1989; 924-938.
8. Hadziyannis SJ, Schiff ER. *Management of Chronic Hepatitis B*. En: *Synopsis in viral hepatitis, hepatitis education initiative*. Schering-Plough International 1992; 3-19.
9. Sherlock S. *Hepatitis B: The Disease*. Vaccine 1990; 8 (Supl.): s6-s9.
10. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. *Hepatitis B: Evolving Epidemiology and Implications for Control*. *Seminars in Liver Disease* 1991; 11 (2): 84-92.
11. Gutiérrez E. *Hepatitis Viral*. Suplemento En: *Temas Selectos en Pediatría* Lab. Boehringer Ingelheim, 1991; 1-12.
12. Buitrago B. *Historia Natural de las Hepatitis B y D en Colombia*. *Biomédica* octubre 1991; 11 (1, 2, 3): 5-26.
13. Ruiz OJ. *Prevalencia de Antígeno de Superficie de Hepatitis "B" en Colombia*. *Biomédica* 1991; 11 (1, 2, 3, 4): 56-60.
14. Merino N, et al. *Frecuencia de infección por el virus de la hepatitis B en homosexuales seropositivos y seronegativos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)*. *Acta Med Colomb* 13; 4 (supl.): 394.
15. Seeff LB, Koff RS. *Evolving concepts of the clinical and serologic consequences of hepatitis B virus infection*. *Seminars in Liver Disease*, 1986; 5 (No. 1): 11-22.
16. Hofnagle JH, Schafer DF. *Serologic markers of hepatitis B virus infection*. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6(1): 1-10.
17. Hofnagle JH, Di Bisceglie AM. *Serologic diagnosis of acute and chronic viral hepatitis*. *Seminars in Liver Disease* 1991; 11 (2): 73-83.
18. Bradley DW, Maynard JE. *Etiology and natural history of posttransfusion and enterically transmitted non-A, non-B hepatitis*. *Seminars in Liver Disease* 1986; 6(1): 56-66.

19. Dienstag JL, Alter HJ. Non-A, non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinics perspective. *Seminars in Liver Disease* 1986; **6** (1): 67-81.
20. Bradley DW, Krawczynski K, Beach MJ, Purdy MA. Non-A, non-B hepatitis: toward the discovery of hepatitis C and E viruses. *Seminars in Liver Disease* 1991; **11** (2): 147-164.
21. Genesca J, Esteban J, Alter Harvey J. Blood borne non-A, non-B hepatitis: hepatitis C *Seminars in Liver Disease* **11** (3): 361-365.
22. Korets RL, et al. Non-A, non-B posttransfusion hepatitis: comparing C and non-C hepatitis. *Hepatology* 1993; **3**: 361-365.
23. Houghton, et al. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; **2**: 381-388.
24. Dusheiko GM, Rizzeto M. The management of chronic hepatitis C synopses in viral hepatitis schering-Plough International 1991: 1-20.
25. Esteban JI, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1107-1112.
26. Alter HJ, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1494-1501.
27. Aach RD, et al. Hepatitis C virus infection in posttransfusion hepatitis-An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991 ; **325**: 1325-1330.
28. Botero RC, et al. Seroprevalencia de la infección con el virus de la hepatitis C en grupo de alto riesgo en Colombia. Asociación Colombiana de Hepatología, *Acta Méd Colomb* **1** (4) (supl.): 300.
29. Botero RC, et al. Primera evidencia serológica que el virus de la hepatitis C (HCV) en: Causa importante de hepatopatía crónica en nuestro país. *Act Med Colomb* **15** (supl.): 97.
30. Echavarría E. Estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes de sangre y grupos de alto riesgo. *Acta Méd Colomb* **17**(1): 11-15.
31. Falch Z, Al-Faleh, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus among Saudi Arabian children: a community-based study. *Hepatology* 1991; **14**: 214-218.
32. Shou-Dong L. et al. Seroepidemiology of hepatitis C virus infection in Taiwan. *Hepatology* 1991; **13**: 830-833.
33. Alter MJ, Sampliner R. Hepatitis C: And miles to go before we sleep (editorial) *N Engl J Med* 1989; **321**: 1538-1540.
34. Alter MJ. Innapparent transmission of hepatitis C: Footprints in the Sand Editorial. *Hepatology* 1991; **14** (2): 389-391.
35. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991 ; **325**:454-461.
36. Ho M. Hepatitis C virus-another agent transmitted by transplanted organ. (Editorial). *N Engl J Med* 1993; **328**: 1797-1802.
37. Tsukuma H. et al., Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Liver Disease. *N Engl J Med* 1993; **328** (25): 1797-1802
38. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control, Vaccine 1990; **8** (Supl.): s18-s20.
39. Stevens CE, Taylor P. Hepatitis B Vaccine: Issues, recommendations and new developments. *Seminars in Liver Disease* 1986; **6** (1): 23-27.
40. Sjörgren MH. Acute hepatitis A: An endangered species, Editorial. *Hepatology* 1993; **1** (3): 519-520.
41. Botero RC, et al. Efectividad de la inmunización activa para la infección con el virus de la hepatitis B (HBV) en personal de salud. Instituto de Enfermedades Hepatobiliares, *Acta Méd Colomb* **15** (4): 241.
42. Lettau L, et al. Outbreak of severe hepatitis due to Delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. *N Engl J Med* 1987; **317**: 1256-1262.
43. Schimpf K, et al. Absence of hepatitis after treatment with a pasteurized factor VII concentrate in patients with hemophilia and no previous transfusions. *N Engl J Med* 1987; **316**: 918-922.
44. Hadler SC. Hepatitis B virus infection and health care workers, Vaccine 1990; **Supl.**: s24-s28.
45. Arroyave MI, et al. Infección por el virus de la hepatitis B en el personal de instituciones de salud de Medellín, Colombia. *Medicina UPB* **4** (4): 17.
46. Botero RC, Casas MC, Sanabria JR, Merino N. Infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en personal médico y paramédico hospitalario. *Revista Colombiana de Laboratorio Clínico* octubre 1986; **1** (44): 162.
47. Duque E, et al. Marcadores serológicos de hepatitis B (AgHBs y antiHBs) en personal de alto riesgo. *Colombia Médica* 1988; **19** (3): 98.
48. Mitsui T, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. *Hepatology* 1992; **16** (5): 1109-1114.
49. Schiff ER. Hepatitis C among health care providers: Risk factors and possible prophylaxis, Editorial. *Hepatology* 1992; **16** (5): 1300-1301.
50. Siew, Gruninger, Hojvat SA. Screening dentists for HIV and hepatitis B. *N Engl J Med* 1988; **318**: 1400-1401
51. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis ad AIDS: What is the risk? *N Engl Med* 1987; **317**: 242-245.
52. McNair ANB, Main J. Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Seminars in Liver Disease* **12** (2); 188-196.
53. Villegas de Merino N. Prevención de la hepatitis C postransfusional, Asociación Colombiana de Hepatología Memorias Ier Simposio Nacional de Hepatitis postransfusional: 69-74.
54. Di Bisceglie AM, et al. Recombinant interferon Alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1989; **321** (22): 1506-1511.
55. Davis GL, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa a multicenter randomized, controled trial. *N Engl J Med* 1989; **321**: 1501-1506.
56. Di Bisceglie, Hoofnagle JH. Therapy of chronic hepatitis C with Alfa interferon: the answer? Or more questions? Editorial. *Hepatology* 1991; **13**(3): 601-603.
57. Johnson RJ, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis as associated with hepatitis C infection. *N Engl J Med* 1993; **328**:465-471.
58. Misiani, Bellavita, Fenili D. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993; **328**: 1121-1126.