



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
 HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO  
 DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA

EPIDEMIOLOGIA DE LOS MARCADORES  
 VIRALES DE HEPATITIS B EN ESTUDIANTES  
 DE MEDICINA DE PRE Y POST GRADO  
 EN UN HOSPITAL GENERAL.

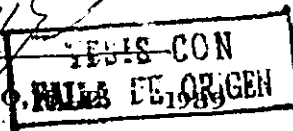
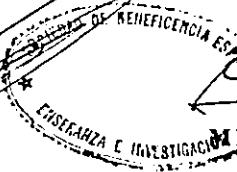
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DR. EDUARDO GUELLO LACOUTURE





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## CONTENIDO

INTRODUCCION	1
EPIDEMIOLOGIA	4
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y METODO	13
RESULTADOS	14
DISCUSION	19
BIBLIOGRAFIA	20

## INTRODUCCION:

La infección por hepatitis B constituye una causa mayor y creciente de problema de la salud alrededor del mundo. El agente causante, el virus de la hepatitis B (VHB), se encuentra principalmente en un reservorio de portadores crónicos que sobrepasa 200 millones de personas alrededor del mundo (1). Estos individuos son potencialmente susceptibles a las consecuencias debilitantes o fatales de la HVB como son enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática, o carcinoma hepatocelular primario. Sin embargo, debido a la naturaleza polimórfica de la enfermedad, las consecuencias patológicas de la infección por virus de la hepatitis B no son predecibles en un paciente individual. La morbilidad y mortalidad globales causados por la hepatitis B, contribuye en forma significativa a los costos de cuidados de la salud. La prevalencia de la hepatitis B es muy alta en partes de Asia y Africa y es generalmente de endemicidad intermedia en latinoamérica, el oriente medio, así como el sur y el Oriente de Europa. En estas regiones endémicas y en áreas con una incidencia más baja de la enfermedad, el riesgo de contraer hepatitis B es particularmente alto dentro de ciertas poblaciones definidas tales como el personal dedicado a la salud, pacientes hemodializados y transfundidos, homosexuales, y adictos a las drogas. Como no existe tratamiento específico ni efectivo contra esta enfermedad, las medidas preventivas son esenciales.

### El agente:

Desde la identificación del antígeno Australia por Blumberg y cols. en 1964 (2), investigaciones clínicas y experimentales han ampliado en forma importante nuestro entendimiento del virus de la hepatitis B. El VHB pertenece al grupo de virus conocidos como los hepadna virus. Teniendo cuarenta y dos nanómetros de diámetro, consiste de una centro de DNA rodeado por una cubierta externa, la cual contiene la mayor determinante antigénica, la proteína del antígeno de superficie (HBsAg) (3). Cuando el virus B de la hepatitis infecta a un individuo, el virus se reproduce en forma completa dentro de la célula hepática del huésped, dando origen a una respuesta inmunológica y contribuyendo a mayores consecuencias patológicas para su víctima. Durante la infección, grandes cantidades de partículas virales, tanto el virus completo como algunas subunidades están presentes en la sangre; esto es una sobreproducción de HBsAg en la forma de partículas esféricas de 22 nm y filamentos. Una vista más cercana dentro de la nucleocápside, la cubierta la cual protege los ácidos nucleicos del virus, revela una molécula pequeña, circular, y en forma parcial de doble cadena de DNA (3). Esto representa el genoma del VHB, el grupo completo de genes virales responsables de la auto replicación cuando un huésped susceptible es encontrado.

Además del antígeno de superficie localizado en la cubierta del virus de la hepatitis B, otros dos determinantes antigénicos existen en el core. Conocido como antígeno del core de la hepatitis B' (HBcAg) y antígeno e de la hepatitis B (HBeAg),

el primero es encontrado sòlamente en el nùcleo del hepatocito infectado, mientras que el segundo, junto con el HBsAg es encontrado en el suero. El HBsAg, el HBeAg, y el anticuerpo al HBeAg (anti HBe) tienden a estar presentes en la etapa aguda de la hepatitis B y pueden aparecer antes de las alteraciones de las pruebas funcionales hepàticas. Ellos señalan la presencia de viriones completos en el suero durante la multiplicaciòn viral activa en el hìgado.

El anticuerpo al HBsAg (anti-HBs) puede no aparecer hasta seis meses despuès de la infecciòn primaria y es un indicador serològico de una infecciòn previa por VHB ò vacunaciòn con una vacuna derivada del plasma ò una vacuna de DNA recombinante para hepatitis B (4).

## EPIDEMIOLOGIA:

La infección por hepatitis B es una de las mayores enfermedades infecciosas que causan una mortalidad y morbilidad considerable. El virus se encuentra principalmente en un reservorio de portadores crónicos asintomáticos estimado en más de 200 millones de personas (1). Los portadores son definidos como aquellas personas que muestran el HBsAg por más de seis meses. Probablemente la causa más común de enfermedad hepática crónica, la infección por VHB puede producir tasas de portadores de hasta 20% de la población en ciertas áreas endémicas. Además, la HVB parece ser una causa mayor de carcinoma hepatocelular primario (CHP), una de las malignidades más comunes y fatales en el mundo (5).

En un estudio epidemiológico llevado a cabo en 1980 por la organización mundial de la salud (6), la incidencia de hepatitis B, basado en la presencia serológica de HBsAg y anti-HBs en una población dada, se encontró extremadamente alto, 70 - 95 % de la población, en Asia y el sub Sahara. Esta es alta en Latinoamérica, el oriente medio, así como Europa Oriental y del Sur. Una variación de la prevalencia de la hepatitis B en Latinoamérica ha sido confirmada en un estudio de donadores de sangre en 13 diferentes países (7). La incidencia promedio fue del 27 % de los sujetos, con un límite inferior de 6.7 % en Chile y una máxima de 82.3 % en la República Dominicana. En México existe poca información en relación a la seroepidemiología de la hepatitis B y se estima su frecuencia del 1 al 3 %, siendo considerado dentro del grupo de endem-

nicidad intermedia.

En todos los países alrededor del mundo, la incidencia de hepatitis B es particularmente alta dentro de aquellas personas cuyas ocupaciones, enfermedades o hábitos personales los ponen en contacto con sangre infectada, productos de la sangre, u otras secreciones corporales como saliva o semen (1). Así, el personal de hospitales y laboratorios, pacientes llevando a cabo tratamiento regular que implica sangre y productos sanguíneos, personas en residencias especiales, instituciones penales o militares, homosexuales, prostitutas, adictos a las drogas, están a un riesgo alto de contraer la enfermedad y diseminarla a otros (5).

#### Transmisión en regiones endémicas:

El modo de transmisión y la edad a la cual un individuo contrae la hepatitis B puede variar considerablemente. La transmisión perinatal del VHB es un problema médico mayor en el oriente de Asia, donde una alta proporción de niños, nacidos de madres portadoras crónicas, se infectan al nacer o cerca del nacimiento, y evolucionan hacia la cronicidad (8). Un número considerable de estos niños desarrollan enfermedades relacionadas a la hepatitis B, más tarde durante su vida. Se cree que esta transmisión madre a hijo o transmisión vertical, ocurre especialmente durante el trabajo de parto y el parto. El contacto per y postnatal entre el niño y los líquidos maternos que contienen VHB favorecen la infección (9). La extensión de tal transmisión puede ser dramáticamente alta. Actualmente, entre el 15 y el 20 % de la población Taiwanesa se



conoce que son portadores crónicos, de los cuales aproximadamente el 40 % son infectados en los primeros tres meses de vida (10). Los neonatos y niños están a un riesgo mayor de volverse portadores crónicos porque su sistema inmunológico no ha madurado completamente.

Mientras que los niños nacidos de madres portadoras crónicas es más probable que se infecten que aquellos nacidos de madres no portadoras, la infección por VHB no siempre ocurre perinatalmente. Por ejemplo, la infección por virus B es altamente endémica en Senegal. No menos del 12 % de los potenciales donadores de sangre son HBsAg positivos y 90 % muestran al menos uno de los marcadores séricos de la hepatitis B (11). Un estudio prospectivo de tres años de más de 1400 mujeres Senegalesas y sus recién nacidos mostraron que ninguno de los niños que desarrollaron marcadores serológicos para la HVB, lo hicieron antes de los cinco meses de edad. En conclusión, la infección por VHB en Senegal no ocurre perinatalmente pero aumenta desde el quinto mes de vida en adelante (12).

La transmisión horizontal de hepatitis B desde portadores crónicos gemelos, familiares sanguíneos, amigos, compañeros de juegos hacia niños seronegativos es la regla en Senegal y muchas otras regiones endémicas. En un estudio llevado a cabo en India, se demostró que el riesgo de infección por hepatitis B fue significativamente más alto para contactos familiares de personas HBsAg positivo, que para un grupo control de pacientes hospitalizados HBsAg negativo. Los que tuvieron mayor probabilidad de infección fueron esposos, seguidos por los padres, recién nacidos y gemelos. Así, la transmisión ho-

horizontal fuè la principal via de diseminaciòn de la hepatitis B en familias Indias. Mientras que el contacto intimo fuè indudablemente un factor contribuyente, el compartir cuchillas de afeitar, peines, corta uñas, toallas, aumento el riesgo de hepatitis (13). En otra investigaciòn interesante, los habitantes de cinco villas Zambianas fueron sero investigadas para hepatitis B y sus marcadores, por un periodo de cinco años. La evidencia serològica claramente señalò hacia una transmisiòn horizontal no familiar en èsta regiòn endèmica puesto que estas nuevas infecciones no estuvieron asociadas con una infecciòn materna de hepatitis B ò, en muchos casos con otros miembros familiares (14).

#### Grupos de alto riesgo para hepatitis B.

Trabajadores de la salud: La hepatitis B es un riesgo ocupacional reconocido para trabajadores de la salud. Aquellos mèdicos, enfermeras, y tècnicos de laboratorios y bancos de sangre que estàn regularmente en contacto con sangre, productos sanguìneos, otros lquidos corporales, agujas, y por supuesto con pacientes portadores, tienen el mayor riesgo de exposiciòn. La prevalencia de marcadores de hepatitis dentro del personal aumenta con la edad y el nùmero de años en relaciòn con dicha ocupaciòn. En un estudio realizado en hospitales, la prevalencia de marcadores de hepatitis B fuè encontrado especialmente alto en enfermeras de urgencias (30%), patología (27%), personal de Banco de sangre (26%), tècnicos de laboratorio (24%), las personas que realizan transfusiones in-

travenosas (22%), cirujanos (17%), y enfermeras de cuidados intensivos (10%), comparados con una tasa del 5 % dentro de donadores de sangre voluntarios de la población general (15). Desafortunadamente en muchos casos, el portador de HBsAg, ha sido infectado sin una historia de hepatitis y son incapaces de reconocer el episodio epidemiológico. De tal forma, que los trabajadores de la salud no sólo tienen mayor probabilidad de ser infectados, si no, como ellos no se enteran de su infección en muchos casos, se convierten en una fuente peligrosa de transmisión de infección por hepatitis B a pacientes y otros empleados.

Las consecuencias profesionales de la hepatitis B pueden ser desastrosas. En un caso típico bien documentado, cinco pacientes desarrollaron hepatitis B luego de cuatro meses de haber sido operadas por el mismo ginecólogo. Los investigadores probaron en forma concluyente que el cirujano en cuestión era HBsAg y HBcAg positivo. Aunque se le permitió volver a la práctica, se le condicionó a tener que usar doble guante, emplear técnicas de cuidado para evitar auto herirse, y obtener consentimiento por escrito de sus pacientes. Sin embargo, cuando otro paciente contrajo hepatitis B unos cuantos meses más tarde, se le excluyó en forma definitiva de la práctica quirúrgica (16).

La hepatitis B también representa un alto riesgo significativo para profesionales dentales y personal auxiliar incluyendo los higienistas dentales y enfermeras. Los cirujanos dentales están especialmente expuestos a un alto riesgo de contagio. Los dentistas HBsAg positivo, pueden sin saberlo, transmitir la en-

fermedad a la boca de los pacientes a través de pequeñas laceraciones. En un reciente ejemplo, no menos de nueve casos de hepatitis B clínica ocurrieron en un área rural de los Estados Unidos de Norteamérica, nueve veces el promedio anual. Dos de los casos terminaron en hepatitis fulminante, mientras que otra víctima tuvo complicaciones hepáticas severas. Un dentista general observó que tres de las víctimas habían sido sus pacientes. Al examinarse encontró ser HBsAg positivo. El en forma voluntaria notificó a las autoridades y suspendió su práctica. Desde entonces el no ha vuelto al ejercicio profesional (17). Desde entonces han sido múltiples los reportes de odontólogos y pacientes de éstos contaminados con el VHB (18,19, 20).

Los trabajadores de la salud no sólo están expuestos al riesgo en los grandes hospitales, sino también en los más pequeños. En un estudio realizado en seis hospitales pequeños en zonas rurales en U.S.A., se cuantificó HBsAg y anti HBe a 422 empleados quienes habían estado expuestos a sangre por una u otra razón. La prevalencia total dentro de esos grupos de alto riesgo fué del 5.5%. Los resultados de investigaciones como éstas pueden tener un gran impacto en el costo efectividad de los programas de vacunación de los empleados (21).

Por otro lado un estudio prospectivo fué diseñado para determinar el riesgo de transmisión de hepatitis B desde personal de la salud a pacientes en un ambiente hospitalario. Se identificaron seis portadores crónicos de hepatitis B: 2 cirujanos, 1 enfermera de hemodiálisis, 1 enfermera de cuidados intensivos pediátricos, 1 farmacéuta y 1 mensajero. Tres de ellos

fueron HBsAg positivo. Doscientos trece pacientes estuvieron expuestos 450 veces a éstos portadores de hepatitis B, sin evidencia de haber adquirido la infección por un periodo de seis meses. No se encontró diferencia al compararlos con un grupo control de ciento diecinueve pacientes que estuvieron expuestos 789 veces a trabajadores de la salud no portadores. No se encontró evidencia de transmisión en ninguno de los dos grupos.

Basándose sólo en el número de exposiciones a portadores crónicos, el riesgo de transmisión de hepatitis B se estima menor del 1 %. Los autores concluyen que, con la aplicación de técnicas hospitalarias adecuadas, el riesgo de transmisión de hepatitis B por parte de trabajadores de la salud es relativamente bajo, aún en el medio de alto riesgo de los cirujanos y las áreas de diálisis. Los datos acumulados disponibles no respaldan la exclusión automática de los trabajadores HBsAg positivos de cualquier área de cuidado de los pacientes (22). Los pacientes de trasplante renal y hemodiálisis ó aquellos individuos que requieren transfusiones sanguíneas frecuentes están a un alto riesgo de contraer hepatitis B. Además, el cuerpo médico y de enfermería que atienden a éstos pacientes así como sus familiares, tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar antigenemia (5).

Los individuos que viven en instituciones residenciales para retardados mentales, tienen un riesgo mayor de desarrollar hepatitis B que la población general. Una revisión mostró la presencia de marcadores séricos del VHB en 80 % de tales per-

sonas, así como en el 16 % de los encargados de su atención. Tanto los niños como los ancianos que viven de ésta manera tienen un muy alto riesgo ya demostrado previamente (23,24). De igual manera los prisioneros tienen un riesgo considerable de tener marcadores séricos de hepatitis B. Un estudio de prevalencia mostró que el 29.5% de los prisioneros presentaron al menos un marcador sérico para hepatitis B (25).

Otros grupos que juegan un papel importante en la transmisión de HVB son las prostitutas, homosexuales, drogadictos que usan sustancias intravenosas, así como las personas que controlan los centros para refugiados (26,27).

El riesgo de adquirir hepatitis B para un trabajador de la salud, depende de la frecuencia de exposición a los productos ya mencionados. Estos riesgos varían durante el entrenamiento y área de especialización de cada individuo, pero a menudo es durante su residencia donde se tiene el mayor riesgo de contagio (28,29). El riesgo de infección para el personal hospitalario varía de hospital a hospital, y en las diferentes áreas de trabajo dentro del mismo.

En México existe muy poca información acerca de la prevalencia y frecuencia de marcadores virales de HVB en estudiantes de medicina, y residentes de pre y post grado en un hospital general (30,31,32).

OBJETIVOS:

Evaluar la presencia de marcadores seriológicos de hepatitis B en residentes e internos al ingreso y luego de un año de entrenamiento, para conocer el riesgo de contagio con la enfermedad durante esta etapa de entrenamiento intrahospitalario.

De acuerdo a los resultados, permitir su aplicación a nuestro sistema de salud, para conocer la realidad ante este serio problema de salubridad.

## MATERIAL Y METODO:

Se invitò a participar en èste estudio a 100 voluntarios sanos, escogidos al azar de las diferentes àreas de especialidad e internos de pregrado del Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzàlez", previo consentimiento por escrito. Este protocolo fuè autorizado por el comitè de investigaciòn y estudios en humanos, bajo las normas de la declaraciòn de Helsinki, (modificaciòn en Tokio, 1975).

A todos los voluntarios se les aplicò un cuestionario donde se recabaron datos concernientes a la edad, sexo, lugar de origen, curso de especialidad, antecedentes patològicos y cuadro previo sugestivo de hepatitis. Al inicio del estudio (Fase 0), se les tomò 10 cc de sangre para realizar bûsqueda de marcadores de hepatitis, tanto del tipo A como del B, los cuales incluyeron: antìgeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo contra el antìgeno de superficie de HB (anti-HBs), anticuerpo contra la porciòn central del HVB (anti-HBc), antìgeno e de HVB (HBeAg), anticuerpo contra el antìgeno e (anti-HBe) y anti cuerpo contra el antìgeno de HVA (IgM e IgG). Los marcadores virales se realizaron por el mètodo de ELISA en el Laboratorio Clìnico "Mèdica Sur". Doce meses màs tarde (Fase 1), se les repitieron marcadores para HVB y HVA, descritos previamente.



## RESULTADOS:

En la fase inicial se estudiaron 70 voluntarios del sexo masculino y 30 del sexo femenino, con un promedio de edad de 27 años (rango de 22 a 32). En 19 casos existía el antecedente de hepatitis A y en uno de hepatitis B, pero en ninguno de ellos el diagnóstico pudo ser corroborado por laboratorio. En cuanto a lugar de origen, 80 estudiantes eran mexicanos y 20 extranjeros.

La distribución en cuanto a grupo médico y grupo quirúrgico se muestra en las figuras 1 y 2.

Para la fase de seguimiento (Fase 1), solamente se pudieron estudiar 93 sujetos. De las siete deserciones, en cinco no se pudo obtener las muestras por falta de cooperación de los sujetos y en dos casos por haber cambiado de hospital.

Los resultados de los marcadores serológicos se observan en la tabla 1, pudiéndose observar que la frecuencia de positivo para cualquiera de los marcadores aumentó del 2 % en la fase inicial (2 / 100 casos), al 8,6 % (8 / 93), en la fase 1.

En relación al caso # 1, se trata de un masculino de 28 años de edad, casado, con el único antecedente de importancia de haber realizado su servicio social en un campamento de refugiados en la zona sur del país, previo al ingreso a nuestro hospital. Se realizaron marcadores serológicos a la esposa e hijos, siendo todos ellos negativos. La muestra de control fué realizada por radioinmunoanálisis. El caso # 2, presentaba antecedentes de hepatitis, probablemente del tipo A. El análisis de los familiares, así como el seguimiento no se pu-

MARCADORES HUB (GRUPO QUIRURGICO)

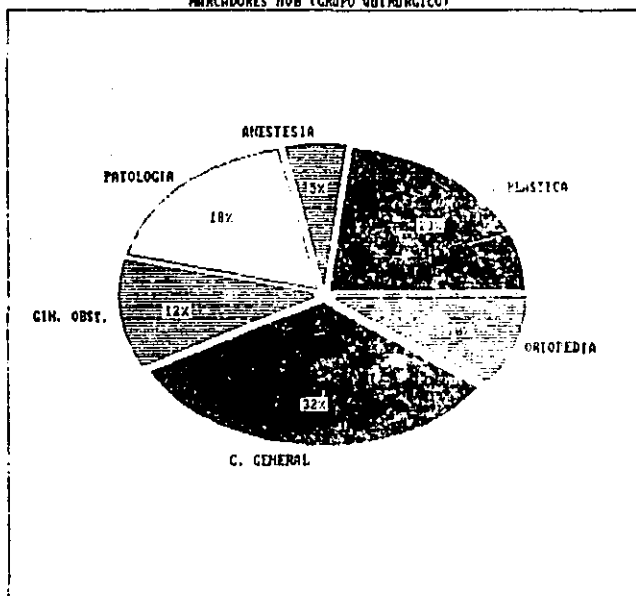


FIGURA 1

MARCADORES MUB (GRUPO CLINICO)

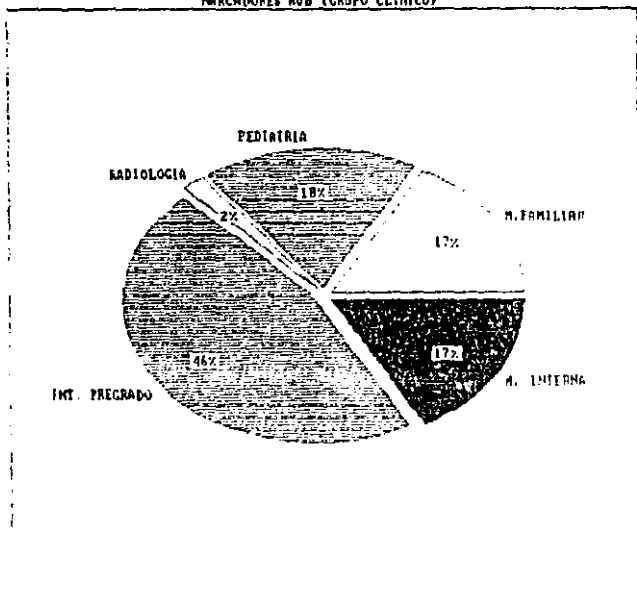


FIGURA 2

MARCADORES POSITIVOS - FASE 0	
R1 Anestesia	HBsAg (+)
R1 Anestesia*	HBsAg (+)
MARCADORES POSITIVOS - FASE 1	
R1 Anestesia	antiHBs (+)
R1 Anestesia*	?
Médicos Int. (4)	HBsAg (+)
Médicos Int. (3)	antiHBs (+)
R1 C. Plàstica	antiHBs (+)

Tabla # 1

dieron llevar a cabo por falta de cooperaci3n del paciente. Con el caso # 3, se ilustra la forma m3s com3n de transmisi3n de hepatitis B (33). Se trata de una interna de 23 a3os de edad, que en forma accidental se "pic3" con una aguja contaminada con sangre de un paciente con hepatitis B aguda. La interna curs3 con una hepatitis leve de ocho semanas de evolucion, seroconvirtiendo posteriormente a anticuerpos positivos.

El resto de los sujetos se contaminaron durante el periodo de observaci3n, sin presentar ninguna sintomatologia hasta el momento de culminar 3sta edici3n.

DISCUSION:

Una de las mayores preocupaciones entre los trabajadores de la salud, es la posibilidad de contraer enfermedades infectocontagiosas, como es el caso de la hepatitis. Los avances en el estudio del virus de la hepatitis B, han permitido conocer que el agente causal puede transmitirse por mecanismos diferentes a los ya conocidos tradicionalmente, como es la inoculación percutánea directa, y la contaminación con secreción corporal de personas HBsAg positivos (33,34). En nuestro medio poca ó nula atención se ha puesto a la prevención de hepatitis B entre los estudiantes de medicina, internos de pregrado y residentes de especialidad. Como se demuestra en éste estudio, la posibilidad de contagio con el virus de la hepatitis B aumenta en los grupos de alto riesgo, sobre todo en los internos de pregrado, conforme pasa el tiempo de su entrenamiento en un hospital general (34,35). Más aún, siendo ahora la hepatitis B una enfermedad prevenible por medio de vacunas eficaces (36,37,38), se propone:

- 1- Concientisar al estudiante de medicina, que observe las medidas preventivas, que instituya cada hospital de acuerdo a las recomendaciones oficiales para control de infecciones, y así poder evitar una probable enfermedad infecciosa, y
- 2- Vacunación contra el virus de la hepatitis B al personal de alto riesgo antes de iniciar con sus labores en áreas de frecuente exposición al virus.

## BIBLIOGRAFIA

1. Szmuness W, Harley EJ, Ikram H, Stevens CE. Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B. In: Vyas GN, Cohen SN, Schmid R, Eds. Viral Hepatitis. Philadelphia: Franklin Institute Press, 1978; 297-320.
2. Blumberg BS. Polymorphisms of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients. Bull NY Acad Med 1964; 40:377-386.
3. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. Nature 1985; 317: 489-495.
4. Lane MR, Lee SP, Yeong ML, Woodfield DG. Hepatitis B viral infections: clinical, pathological, serological features and treatment. NZ Med J 1985; 98:57-61.
5. Zuckerman AJ. Who should be immunised against hepatitis B. Br Med J 1984; 289:1243-1244.
6. Sobevslasky O. Prevalence of markers of hepatitis B virus infection in various countries: a WHO collaborative study. Bull WHO 1980; 58:621-628.
7. Mazzur et al. Distribution of hepatitis B virus (HBV) markers in blood donors of 13 Western Hemisphere countries. Proceedings in the Red Cross Latin American hepatitis

B workshop, Bull Pan Am Health Organ 1980;14:44-51.

8. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HbsAg and anti-HBs detectin by radioimmunoassay: Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. J Med Virol 1979; 3:237-241.

9. Szmuness W. Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B. Am J Path 1975;81:629-650.

10. Tong MJ, Sun SC, Schaeffer BT, Chang NK, Lo KJ, Peters RL. Hepatitis associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. Ann Int Med 1971;75:687-691.

11. Maupas P, Chiron JP, Farin F, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBSAg carrier state in children. Lancet 1981;1:289-292.

12. Marinier E, Barrois V, Larouze B, et al. Lack of perinatal transmission of hepatitis B virus infection in Senegal, West Africa. J Pediatrics 1985;106:843-849.

13. Dhorje SF, Favri EM, Prasad SR, Sehgal A, Phule DM. Horizontal transmission of hepatitis B virus infection in household contacts, Pune, India. J Med Virol 1985;16:183-189.

14. Tabor E, Bayley AC, Cairns J, Garoty RJ. Horizontal



transmission of hepatitis B virus among children and adults in five rural villages in Zambia. J Med Virol 1985; 15:113-120.

15. Dienstag JL, Ryan DM. Occupational exposure to hepatitis B virus in hospital personnel: infection or Immunization. Am J Epid 1982;115:26-39.

16. Lettau LA, Smith JD, Williams D, et al. Transmission of hepatitis B with resultant restriction of surgical practice. JAMA 1986;255:934-937.

17. Hamm RH, Peare RB, Painter WL, et al. Hepatitis B among dental patients-Indiana. Morbid Mortal Weekly Rep 1985;34:73-75.

18. Cournoyer JJ, Brandenburg K, Schwartz E. Outbreak of hepatitis B associated with an oral surgeon-New Hampshire. JAMA, April 1987;257:1709.

19. Kane MA, Lettau LA. Transmission of HBV from dental personnel to patients. J Am Dent Assoc 1985; 110:634-6.

20. Shaw FE, Barret CL, Hamm R. et al. Lethal outbreak of hepatitis B in dental practice, JAMA 1986; 255:3260-4.

21. Martin DB, Jannausch M, Skendzel LP. The prevalence

fo hepatitis B in employees of small, rural hospitals- Implications for vaccine administration. Infect Cont 1986;2: 64-66.

22. LaBrecque DR, Muhs JM, Lutwick LI, et al. The risk of hepatitis B transmission from health care workers to patients in a hospital setting- A prospective study. Hepatology 1986; 6:205-208.

23. Perillo RP, Storch GA, Bodicky CJ, Campbell CR, Sanders GE. Survey of hepatitis B viral markers at a public day school and a residential institution sharing mentally handicapped students. J Infect Dis 1984; 149:796-800.

24. Chiarmonate M, Fioreani A, Naccarato R. Hepatitis B virus infection in the elderly: an underestimated problem. Gut 1980; 21:A443.

25. Decker MD, Vaughn WK, Brodie JS, Hutcheson RH Jr, Schaffner W. Seroepidemiology of hepatitis B in Tennessee prisoners. J Infect Dis 1984; 150: 450-459.

26. Szmuness W, Much MI, Prince AM, Hoofnagle JH. On the role of sexual behaviour in the spread of hepatitis B infection. Ann Int Med 1975; 83:489-495.

27. Deinhardt F, Zuckerman AJ. Immunization against hepatitis B: Report on a WHO meeting on viral hepatitis in Europe.

J med Virol 1985; 17: 209-217.

28. Salo HJ. Hepatitis B surface antigen in peritoneal fluid of HBsAg carriers undergoing peritoneal dialysis.

J Med Urol 1980; 6:29.

29. Follet E. Hepatitis B as a hazard to laboratory staff. A reappraisal. J Clin Pathol 1980; 33:1017.

30. Gutiérrez G. Seroepidemiología de la amibiasis, tifoidea, brucelosis y hepatitis B en la República Mexicana.

Gac Med Mex 1976; 11:85.

31. Villate JJ, Carrand B, Cobo M. Infección por virus de hepatitis B; estudio epidemiológico en un hospital general.

Mundo med, Jun 1987.

32. Degos F, Lugansy C, Degott C, et al. Hepatitis B virus and hepatitis B related viral infection in renal transplant recipients. A prospective study of 90 patients. Gastroenterology 1988; 94 (1):151-156.

33. Sarver DK. Hepatitis in clinical practice. Hepatitis A and B. Postgrad Med 1986; 79 (4):194-200, 209-214.

34. Papaevangelou GJ. Epidemiology of hepatitis A and B. Review article. Infection 1987; 15 (4):221-227.

35. Rivera F, Sánchez Quijano A, Leal M, Lisson E. Hepatitis B in hospital personnel (letter). *Med Clin (Barc)* 1987; 89(8):348-349.
36. Polakoff S. Decrease in acute hepatitis B incidence continued in 1987 (letter). *Lancet* 1988; 1(8594):540.
37. Papaevangelou GJ, Roumeliotou-Karayannis A. Reduction of HBV infections and mass immunisations (letter). *Lancet* 1988; 1(8575-8576):53-54.
38. Hepatitis B in hospital personnel: morbidity, accidental exposure, vaccination and cost analysis. Spanish Group for the Study of Hepatitis B. *Med Clin (Barc)* 1987; 88(6): 232-236.