



BOLETIN

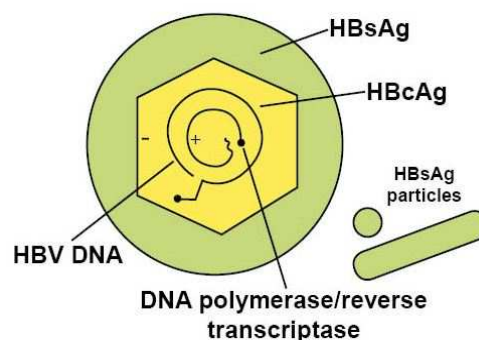
Instituto de Salud Pública de Chile

Vol. 2, No. 8, Mayo 2012.

Vigilancia de laboratorio de Hepatitis B

1. Antecedentes

El virus de la hepatitis B (VHB) conocido como la partícula de Dane, pertenece a la familia Hepadnaviridae con un diámetro aproximado de 40 nm., infecta a humanos y al chimpancé, aunque hay miembros de esta familia de virus que afectan a otros mamíferos y aves. Es un virus DNA parcialmente de doble cadena asimétrica y abierta. Es resistente a la temperatura y al pH, y tiene en su superficie el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg). En la porción central del virus está la nucleocápside constituida por el antígeno core (HBc Ag) de 27 nm, en cuyo interior está el material genético, el antígeno e (HBe Ag) y la DNA polimerasa que permite la replicación viral. Los antígenos HBc y el HBe son las partes infectantes del virus. La proteína HBsAg también es secretada al suero del paciente en donde puede ser vista como una partícula esférica o como partículas filamentosas. Esta gran cantidad de HBsAg libre es responsable de la inhabilidad para detectar anticuerpos contra la proteína al principio de la infección (la llamada "ventana" entre la presencia del HBsAg, indicativo de la presencia del virus y la presencia de anti-HBsAg) (1). Existen diversos genotipos de VHB con distinta distribución geográfica, el genotipo A se encuentra en Norteamérica, Norte de Europa y África. El genotipo B y C en Asia, el genotipo D en el sur de Europa, India y Medio



Oriente. El genotipo F y H en el Sur y Centroamérica y el genotipo G en Estados Unidos y Europa (2).

El virus de la hepatitis B es transmitido por contacto sexual, por vía transfusional (hay que considerar que se estima un 5% de población mundial infectada por el virus B) (3), transmisión madre-hijo (vertical in útero, durante el parto por shunt de sangre materna/fetal, exposición directa de secreciones vaginales o lactancia materna a través de lesiones sangrantes de mamas) tatuajes, adictos a drogas inyectables, trasplante o por accidentes con material cortopunzante.

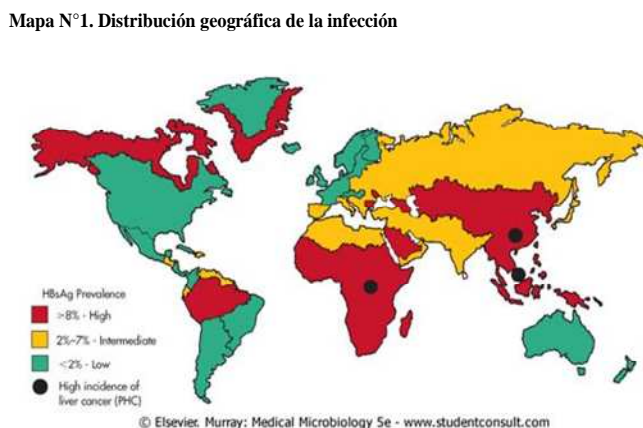
La hepatitis B, representa uno de los grandes problemas de salud pública, tanto por su magnitud (más de 300 millones de infectados), como por su trascendencia con patologías asociadas. La infección con virus de la hepatitis B es capaz de dejar como resultado portadores crónicos de por vida, capaces de transmitir silenciosamente la enfermedad y producir una hepatitis crónica en el 8% de los casos, la cual puede terminar en un hepatocarcinoma maligno. Debido a ello, debe vigilarse el estado de portador crónico de la hepatitis B, es decir, aquellos que sean reactivos al Antígeno de Superficie de la hepatitis B (HBsAg). Aproximadamente el 90% de los recién nacidos infectados se convierten en portadores crónicos y generalmente desarrollan infección subclínica por su sistema inmunitario inmaduro. La progresión a la cronicidad depende de la edad del paciente, del sexo y del estado inmunológico del individuo infectado (4).

Este virus, es capaz de causar infección crónica en pacientes inmunocompetentes. El VHB no es un virus patogénico en sí mismo, la infección crónica por este virus es un estado dinámico entre el virus, el hepatocito y la respuesta inmune (5). Se puede reconocer la infección crónica por VHB ante la persistencia del antígeno de superficie (HBsAg) durante más de seis meses (6). La edad de la infección es determinante para el desarrollo de la infección crónica. Si la infección ocurre al nacimiento la probabilidad de quedar como portador crónico es del 90%, si la infección ocurre entre 1 a 4

años esta probabilidad está entre 30-50% y si ocurre en la edad adulta se reduce a menos de un 5% (7).

A nivel mundial, 50.000 personas mueren anualmente

de hepatitis aguda por VHB y 450.000 por cirrosis hepática (8). El 75% de la población mundial vive en zona de alta prevalencia de la infección (mayor a 8%) lo que incluye el sudeste asiático, China, África subsahariana y algunos países de Sudamérica (mapa N° 1). En el caso de África y Sudeste asiático se acompaña también de alta tasa de cáncer hepático. En Sudamérica se reportan 100.000 casos nuevos cada año, con prevalencias de 0.4 a 13%. Estudios con anticuerpos contra el core (anti-HBc) revelan la más alta frecuencia en República Dominicana, seguida de Brasil, Venezuela y Argentina. Las más bajas corresponden a México y Chile (9).



El comportamiento en el cono sur (Chile, Argentina, Uruguay) es de países con baja endemia, menor a 1% (10, 11). En Chile, pese a una baja prevalencia de la infección por hepatitis B, conlleva el problema de portación crónica o a un hepatocarcinoma (12). En el estudio de Pereira y Valenzuela (10) se estimaba en el año 2008 con 11 millones de habitantes mayores de 15 años, una prevalencia de 0.3% en adultos, con lo que habrían aproximadamente 33.679 portadores crónicos de hepatitis B capaces de mantener la transmisión de la infección, se calculaba así que si el 8% de ellos resultaba en una infección crónica, el país tendría una carga de enfermedad de 2.694 enfermos para los próximos años. Si el 12% terminaba en cáncer hepatocelular, en los siguientes 25 años (al año 2033) existirían 323 casos en esta cohorte. Esto invita a mantener un sistema de vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad a partir de la información de laboratorio y un buen sistema de seguimiento de los

pacientes y de los portadores crónicos, con el propósito de mantener un conocimiento real de la magnitud del problema y definir el manejo apropiado de la situación epidemiológica en tiempo real, en una enfermedad que definitivamente no se resuelve con el tratamiento adecuado de la etapa aguda (10). Si tenemos claro que en los países de baja endemia, la hepatitis B se considera una enfermedad de transmisión horizontal y sexual, Chile es un país con aumento de las ITS, con inicio precoz de la actividad sexual (13-17 años) y proclives al tatuaje indiscriminado. En este escenario, tal como lo propuso OMS en la década del 90, se debía incorporar la vacunación en el Programa Nacional de Inmunización (13). Es así como desde junio del 2005, se incorpora en Chile la vacuna contra Hepatitis B con un esquema de vacunación a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad. Adicionalmente será necesario mantener los esquemas vigentes para los grupos de riesgo y será aconsejable incluir un tamizaje de la madre para detectar las portadoras de HBsAg y proteger al neonato desde su nacimiento cuando corresponda (14).

En este escenario, el Instituto de Salud Pública de Chile actúa como laboratorio nacional y de referencia a través de la Sección de Virus Hepáticos y Emergentes del Subdepartamento de Enfermedades Virales del ISP, donde se realizan técnicas ELISAs específicas para la detección de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg).

2. Diagnóstico de Laboratorio

La sección de virus Hepáticos y Emergentes del Subdepartamento de Enfermedades Virales del Instituto de Salud Pública realiza técnicas ELISAs específicas para la detección de antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg). Estas utilizan un anticuerpo anti-HBsAg en fase sólida, que se une al antígeno presente en el suero del paciente, el cual reacciona frente a un conjugado marcado con una enzima, la que en contacto con un sustrato apropiado, desarrolla una reacción colorimétrica, la que puede ser leída visual o instrumentalmente.

La sensibilidad mínima exigida para una técnica ELISA es que detecte al menos 1 ng/ml de HBsAg. Existen técnicas más rápidas para la detección de este antígeno, pero son menos sensibles que los ELISAs, y su lectura es generalmente visual.

Dado que estas técnicas de tamizaje tienen resultados falsos positivos, se recomienda confirmarlas con técnicas de neutralización, que se basan en la neutralización del HBsAg, presente en la muestra del paciente, a través de su anticuerpo específico, las que son procesadas en una prueba ELISA en paralelo, semejante al tamizaje, donde se mide posteriormente la absorbancia de la muestra no neutralizada y la neutralizada.

3. Resultados vigilancia de Hepatitis B 2009 - 2011

En el periodo 2009 - 2011, se confirmaron un total de 2.874 muestras de Antígeno de superficie de la hepatitis B, de las 4.402 muestras recibidas en el ISP para su confirmación (65,3%). Cada año del periodo se obtuvo un porcentaje de confirmación sobre el 64%.

La Tabla 1, muestra el número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B, por año del periodo y procedencia de la muestra (bancos de sangre o laboratorios clínicos).

Se ha presentado un aumento en el número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B en el periodo 2009 - 2011.

Tabla 1: Número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la Hepatitis B, según procedencia. Chile, 2009 - 2011.

Procedencia	2009		2010		2011	
	Recibidas	Confirmadas	Recibidas	Confirmadas	Recibidas	Confirmadas
Banco	922	602	1000	593	905	528
Laboratorio	367	254	478	359	730	538
Total	1289	856	1478	952	1635	1066

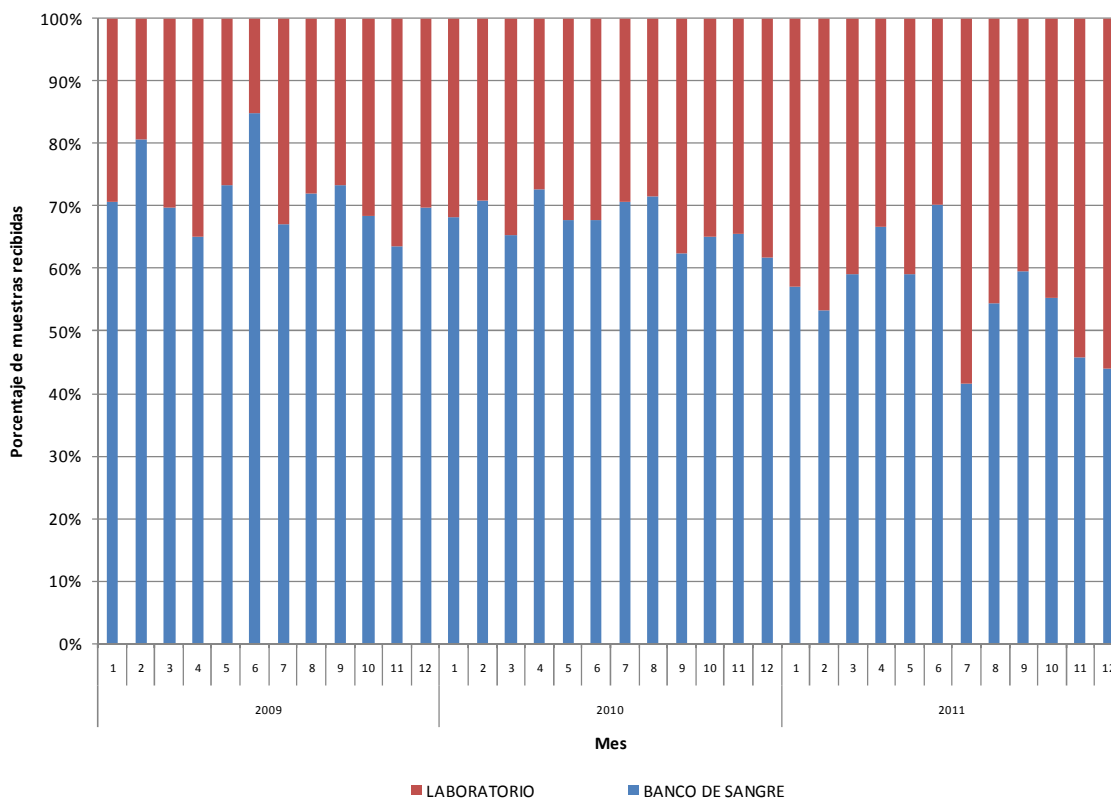
Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por mes de recepción y procedencia.

Se observó un aumento en el porcentaje de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B proveniente de laboratorios clínicos en el año 2011, sobre todo en el segundo semestre, como se muestra en las figuras 1 y 2.

La Figura 1 refleja el porcentaje de muestras recibidas cada mes del periodo según su procedencia; laboratorio clínico o banco de sangre.

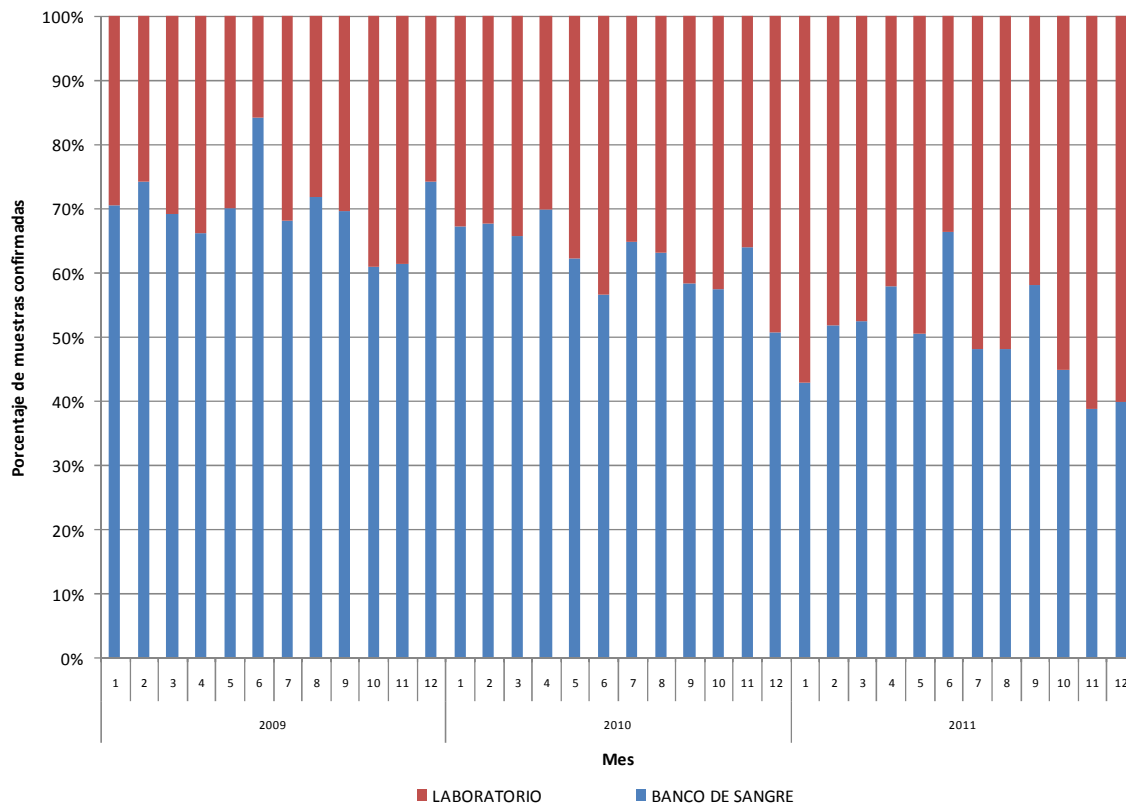
Figura 1: Porcentaje de muestras recibidas por mes, según procedencia de la muestra. Chile, 2009 - 2011.



Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

En la Figura 2 se muestra el porcentaje de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B cada mes del periodo según su procedencia; laboratorio clínico o banco de sangre.

Figura 2: Porcentaje de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B, por mes y procedencia. Chile, 2009 – 2011.



Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por región de procedencia.

El mayor número de muestras confirmadas del Antígeno de superficie de la hepatitis B provienen de la Región Metropolitana; 46,5% en 2009, en 2010 fue 52,2% y 50,9% en 2011. En segundo lugar, se encuentra la región de Valparaíso con 11,9% de las muestras confirmadas en 2009, el 9,5% en 2010 y el 8,3% en 2011. En tercer lugar, se encuentra la región del Biobío con el 6,9% de las muestras confirmadas en 2009, el 8,4% en 2010 y 9,7% en 2011.

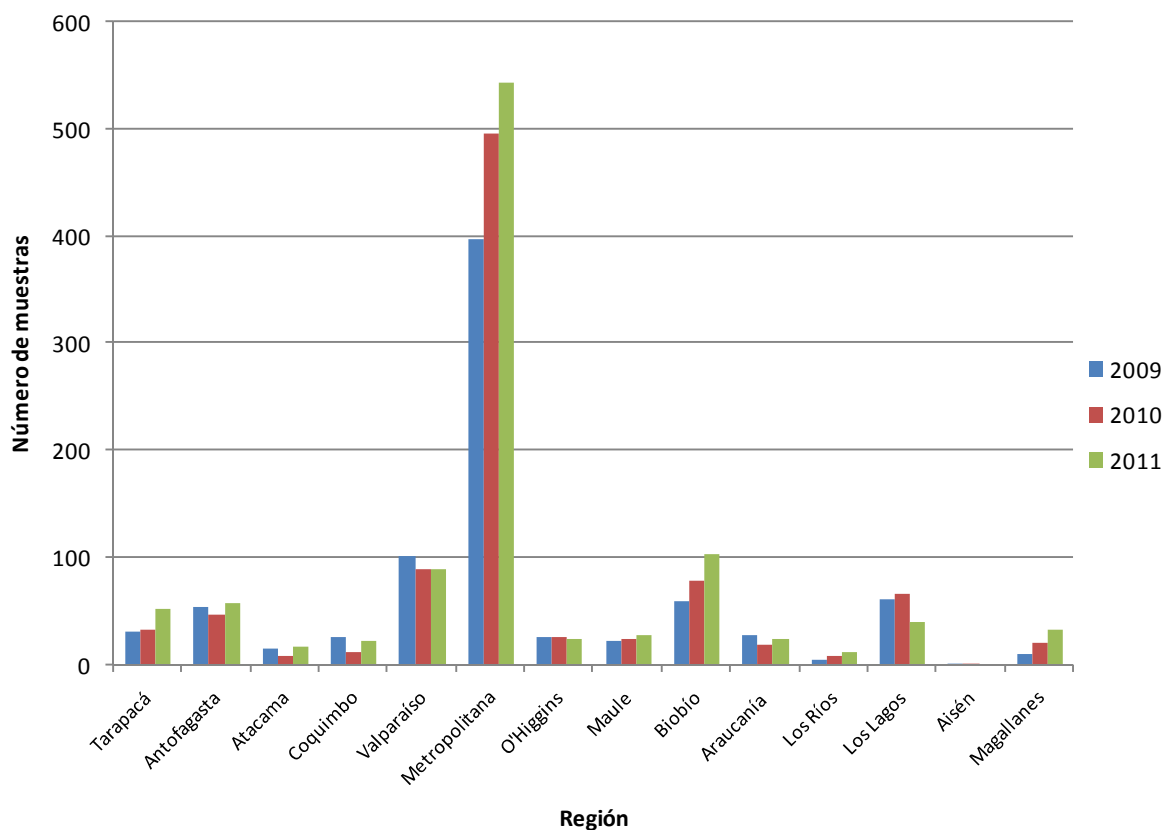
La Tabla 2 y la Figura 3 muestran el número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B por región de procedencia y año del periodo.

Tabla 2: Número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B, según región de procedencia. Chile, 2009 - 2011.

Región	Número de muestras confirmadas		
	2009	2010	2011
Arica y Parinacota	11	15	16
Tarapacá	32	34	53
Antofagasta	54	48	58
Atacama	15	9	17
Coquimbo	27	12	22
Valparaíso	102	90	89
Metropolitana	398	497	543
O'Higgins	26	26	25
Maule	23	24	29
Biobío	59	80	103
Araucanía	29	20	25
Los Ríos	6	8	12
Los Lagos	61	66	41
Aisén	2	2	0
Magallanes	11	21	33
Total	845	937	1050

Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Figura 3: Número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B según región de procedencia. Chile, 2009 - 2011.



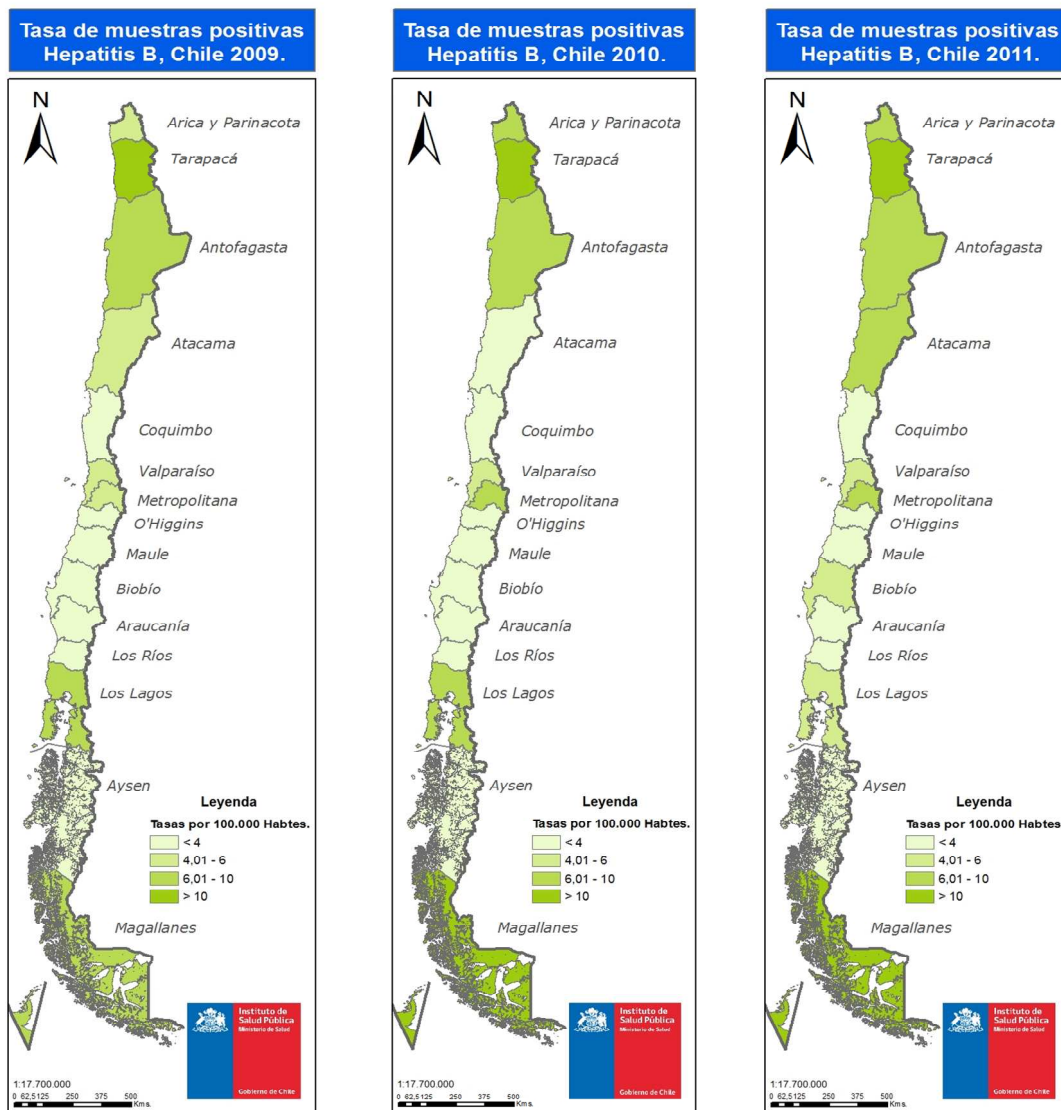
Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Tasa de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por región de procedencia.

Durante el 2009, las regiones que presentaron las mayores tasas de muestras confirmadas de hepatitis B fueron la región de Tarapacá (10,4 muestras por 100.000 habitantes) y la región de Antofagasta (9,5 muestras por 100 000 habitantes). En el 2010, fueron las regiones de Magallanes con 13,2 muestras por 100.000 habitantes y de Tarapacá con 10,8 muestras por 100.000 habitantes; al igual que en el 2011 (Magallanes: 20,7 muestras por 100.000 habitantes, Tarapacá: 16,5 muestras por 100.000 habitantes).

La Figura 4 muestra las tasas de muestras confirmadas por año y región de procedencia por 100.000 habitantes.

Figura 4: Tasa de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B, según región de procedencia. Chile, 2009 - 2011.



Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Porcentaje de confirmación de muestras de Antígeno de superficie de Hepatitis B.

El año 2009 los Servicios de Salud que presentaron un mayor porcentaje de confirmación fueron Talcahuano, Viña del Mar Quillota y Coquimbo. El año 2010 fueron los Servicios de Salud de Viña del Mar Quillota, Osorno e Iquique, y el año 2011 Ñuble, Magallanes y Osorno.

Tabla 3: Número de muestras recibidas, confirmadas y porcentaje de confirmación de muestras de Antígeno de superficie de la hepatitis B según Servicio de Salud. Chile, 2009 y 2011.

Servicio de Salud	2009			2010			2011			Total		
	R	C	%	R	C	%	R	C	%	R	C	%
Arica	15	10	66.7	23	15	65.2	21	16	76.2	59	41	69.5
Iquique	32	23	71.9	30	25	83.3	54	42	77.8	116	90	77.6
Antofagasta	52	40	76.9	73	39	53.4	62	33	53.2	187	112	59.9
Atacama	22	13	59.1	19	9	47.4	21	15	71.4	62	37	59.7
Coquimbo	33	26	78.8	34	12	35.3	44	21	47.7	111	59	53.2
Aconcagua	35	23	65.7	18	12	66.7	23	16	69.6	76	51	67.1
Viña del Mar Quillota	72	61	84.7	59	52	88.1	44	31	70.5	175	144	82.3
Valparaíso San Antonio	50	15	30.0	36	16	44.4	61	29	47.5	147	60	40.8
Metropolitano Norte	44	33	75.0	74	40	54.1	72	48	66.7	190	121	63.7
Metropolitano Central	103	75	72.8	155	104	67.1	144	78	54.2	402	257	63.9
Metropolitano Oriente	92	70	76.1	100	67	67.0	130	63	48.5	322	200	62.1
Metropolitano Suroriente	50	34	68.0	67	46	68.7	50	41	82.0	167	121	72.5
Metropolitano Sur	89	66	74.2	119	87	73.1	104	83	79.8	312	236	75.6
Libertador B. O'Higgins	36	19	52.8	39	19	48.7	24	18	75.0	99	56	56.6
Del Maule	132	82	62.1	142	92	64.8	164	113	68.9	438	287	65.5
Ñuble	20	12	60.0	21	18	85.7	35	33	94.3	76	63	82.9
Concepción	51	30	58.8	59	38	64.4	61	37	60.7	171	105	61.4
Biobío	14	11	78.6	9	4	44.4	10	8	80.0	33	23	69.7
Talcahuano	3	3	100.0	19	15	78.9	14	10	71.4	36	28	77.8
Araucanía Norte	6	2	33.3	2	0	0.0	5	2	40.0	13	4	30.8
Araucanía Sur	36	25	69.4	26	16	61.5	22	14	63.6	84	55	65.5
Valdivia	16	6	37.5	29	16	55.2	23	10	43.5	68	32	47.1
Osorno	22	15	68.2	21	18	85.7	18	15	83.3	61	48	78.7
Del Reloncaví	51	39	76.5	43	33	76.7	29	23	79.3	123	95	77.2
Aisén	4	2	50.0	5	2	40.0	1	0	0.0	10	4	40.0
Magallanes	13	9	69.2	18	12	66.7	27	23	85.2	58	44	75.9
Otros*	25	11	44.0	35	19	54.3	37	18	48.6	97	48	49.5
Privados	139	101	72.7	180	126	70.0	288	226	78.5	607	453	74.6
Total	1262	856	67.8	1466	952	64.9	1597	1066	66.8	4325	2874	66.5

Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

* R: muestras recibidas, C: muestras confirmadas, %: porcentaje de confirmación.

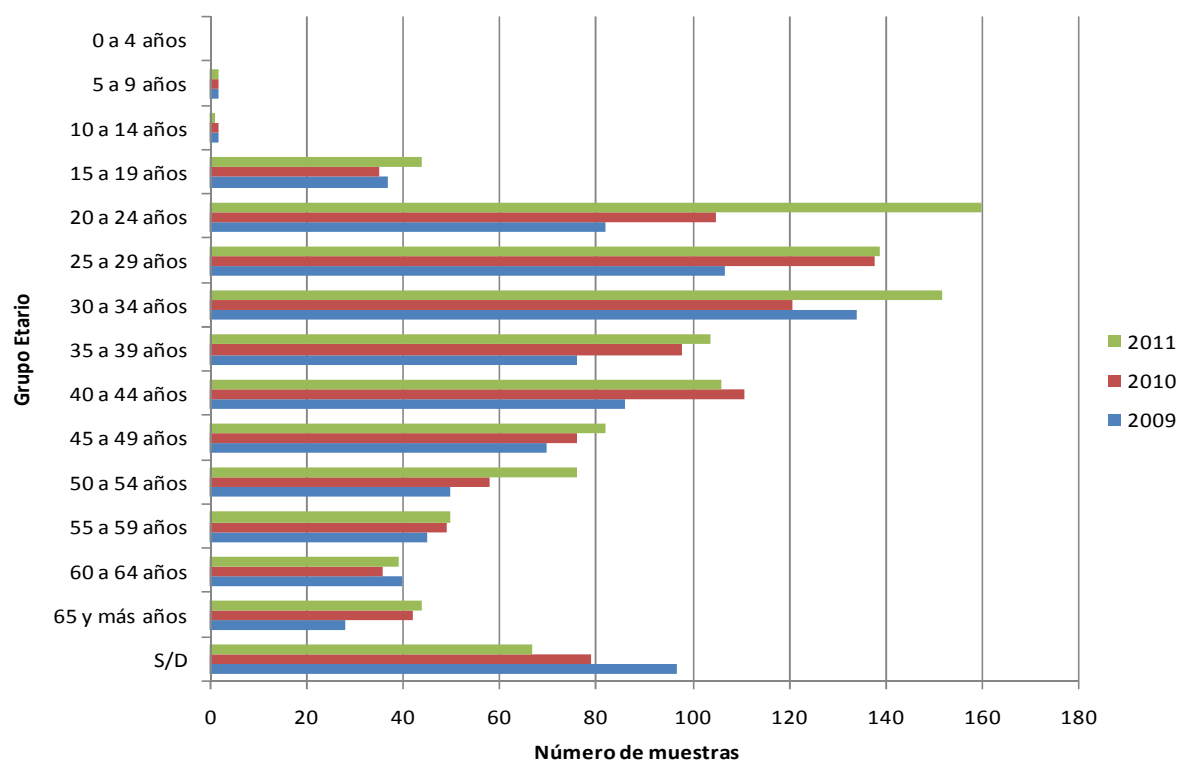
* Otros: Establecimientos de salud públicos no pertenecientes al Sistema Nacional de Servicios de Salud.

Muestras confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por grupos etarios.

El grupo de edad más afectado el año 2009 y 2010 fue el de 25 a 29 años (12,5% y 14,5 % respectivamente). El segundo lugar corresponde al grupo de 20 a 24 años (9,6% y 11% respectivamente). Sin embargo, en el 2011 el grupo más afectado fue el de 20 a 24 años (15%) seguido por el de 25 a 29 años (13%).

La Figura 5 muestra el número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de hepatitis B por grupos de edad, para cada año del periodo 2009 – 2011.

Figura 5: Muestras confirmadas de Antígeno de Superficie de la hepatitis B según grupo etario. Chile, 2009 – 2011.



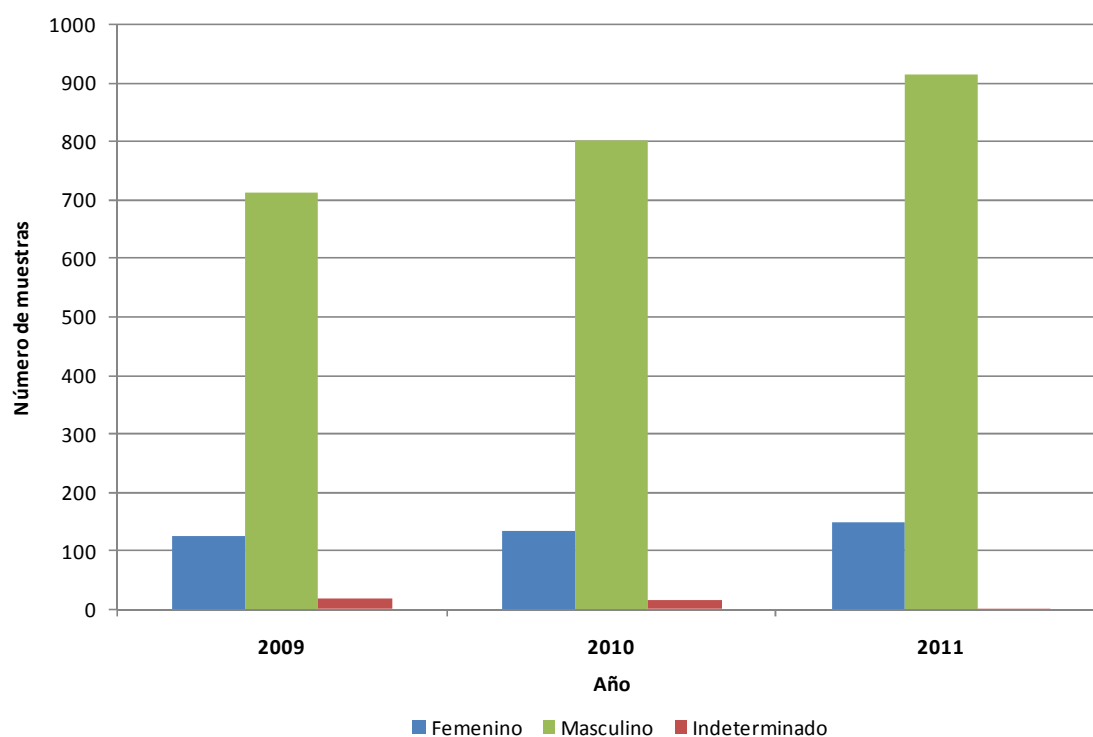
Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por sexo.

Cada año del periodo el mayor número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B correspondieron al sexo masculino; 83,1% en el 2009, 84,1% en el 2010 y 85,7% en 2011.

La Figura 6 muestra el número de muestras confirmadas cada año, por sexo del paciente.

Figura 6: Número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B según sexo. Chile, 2009 - 2011.

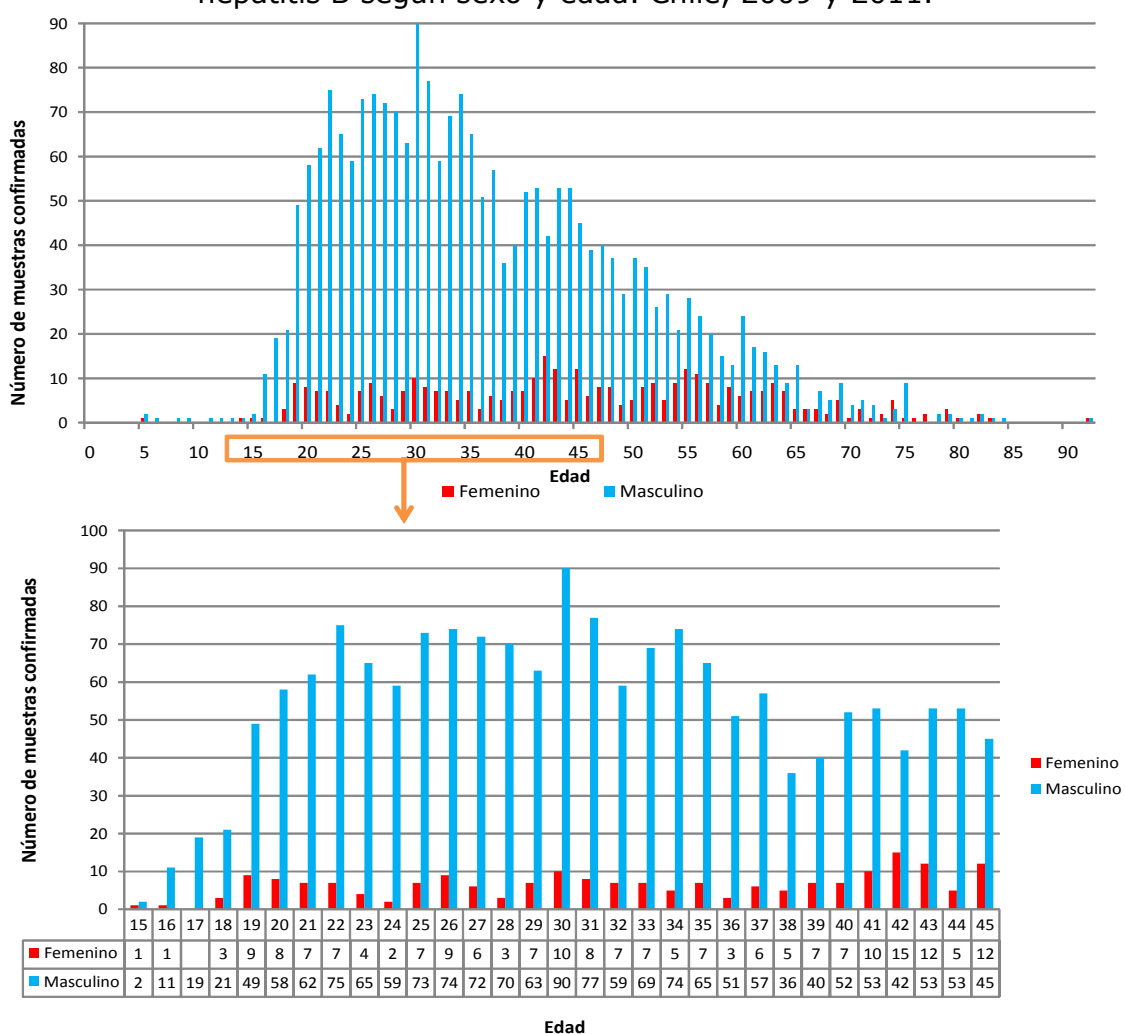


Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B por sexo y edad.

En el periodo se confirmaron 200 muestras de Antígeno de superficie de la hepatitis B correspondientes a mujeres entre 15 y 45 años. La Figura 7 muestra el número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de hepatitis B, por sexo y edad.

Figura 7: Número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B según sexo y edad. Chile, 2009 y 2011.



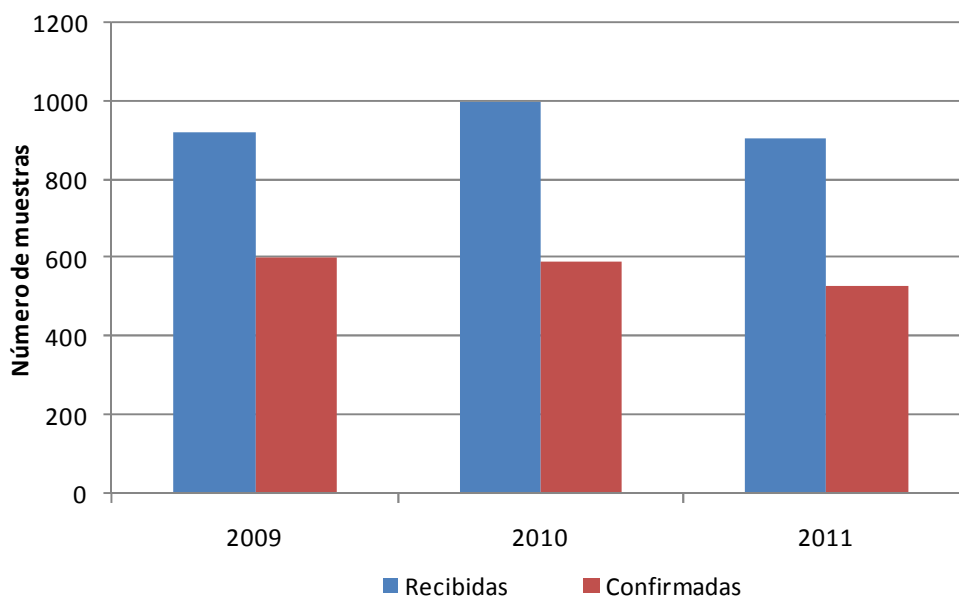
Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B provenientes de Bancos de Sangre, por año y mes de recepción.

El número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de Superficie de hepatitis B provenientes de bancos de sangre no presentó mayores variaciones entre los años 2009 y 2011 (Figuras 8 y 9).

La Figura 8 muestra el número de muestras recibidas y confirmadas provenientes de bancos de sangre por año del periodo.

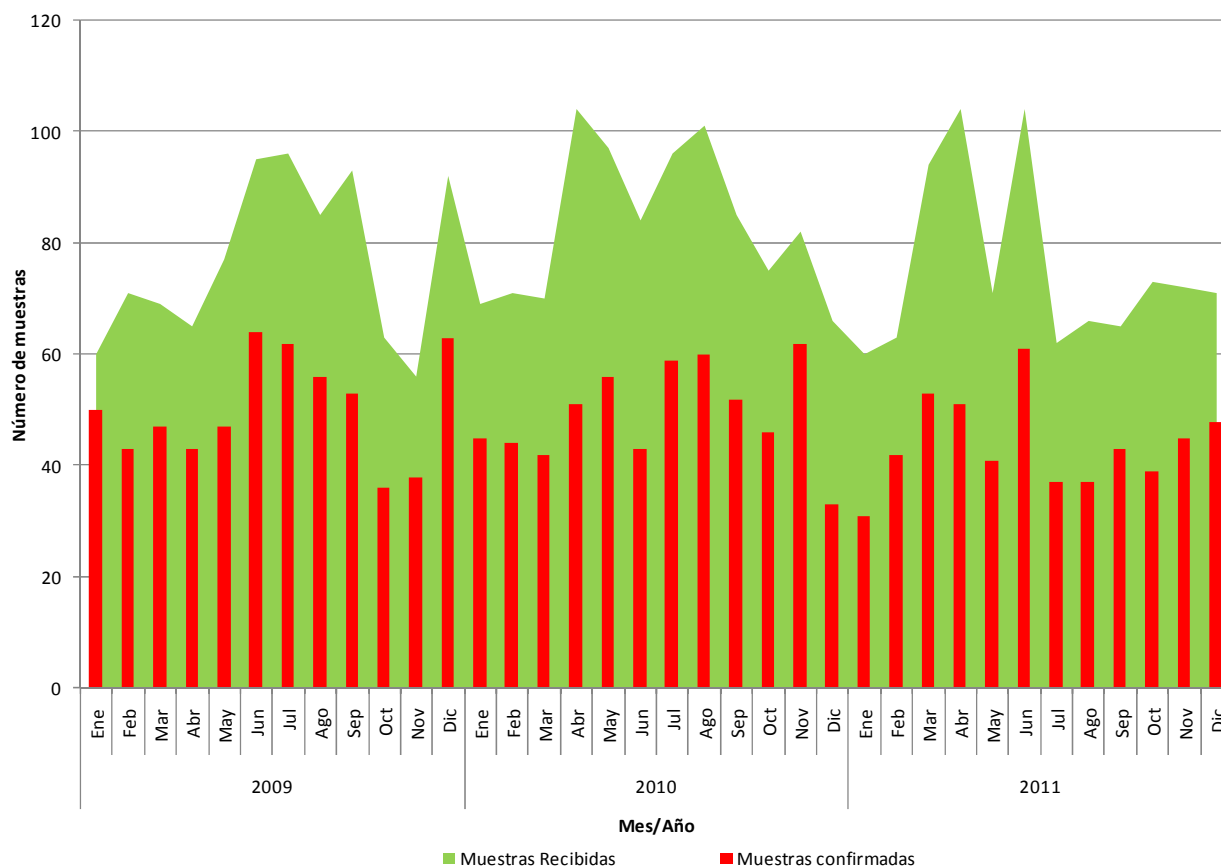
Figura 8: Número de muestras provenientes de bancos de sangre recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B. Chile, 2009 – 2011.



Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

La Figura 9 muestra el número de muestras recibidas y confirmadas provenientes de bancos de sangre por mes y año del periodo.

Figura 9: Número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B procedentes de bancos de sangre por mes de recepción. Chile, 2009 - 2011.



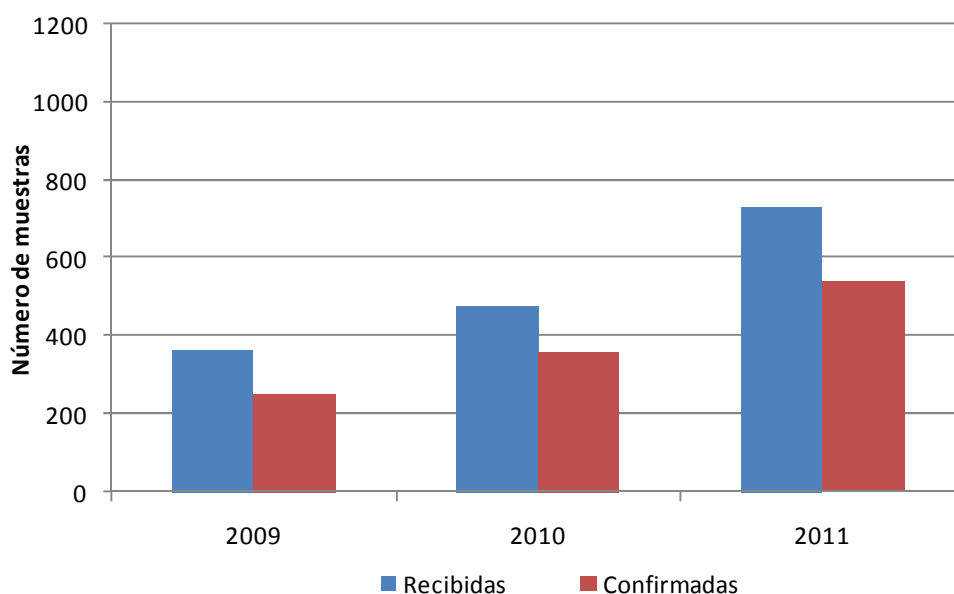
Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

Muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de Hepatitis B provenientes de Laboratorios Clínicos, por año y mes de recepción.

El número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B provenientes de laboratorios clínicos presentó un aumento de 111,8% entre los años 2009 a 2011, destacándose el incremento de 50% en el año 2011 con respecto a las muestras confirmadas en el año 2010. No se observó variación importante en el porcentaje de confirmación entre los años analizados; 2009 (69%), 2010 (75%) y 2011 (73%).

La Figura 10 muestra el número de muestras recibidas y confirmadas provenientes de laboratorios clínicos por año del periodo.

Figura 10: Número de muestras provenientes de laboratorios clínicos recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B. Chile, 2009 - 2011.

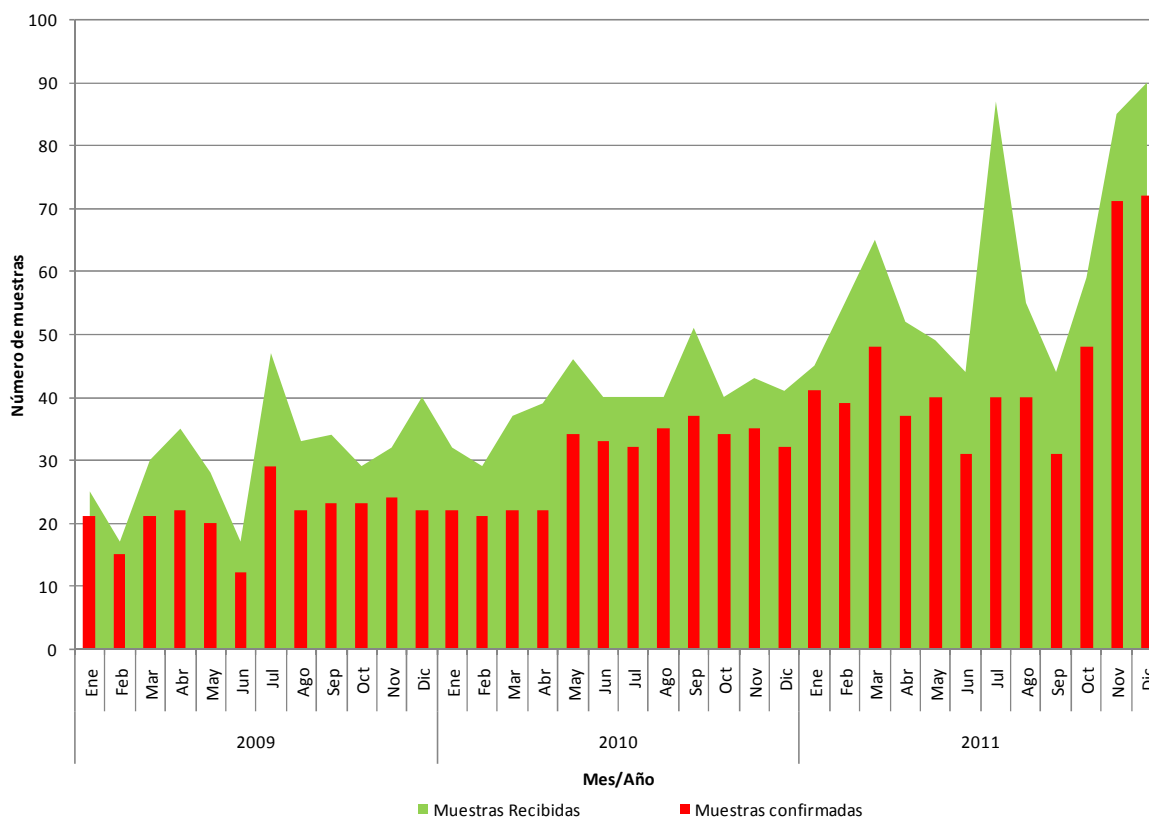


Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

El número de muestras recibidas a confirmar por año ha ido incrementando en el periodo 2009 - 2011. Sin embargo, hay que destacar, que en el año 2009 entró en vigencia la Circular de Vigilancia de hepatitis B (Circular B511/16 del 30 Marzo 2009), que refuerza lo establecido en el Decreto Supremo N°158; es el ISP quien realiza la confirmación de casos de hepatitis B.

La Figura 11 muestra el número de muestras recibidas y confirmadas provenientes de laboratorios clínicos por mes y año del periodo.

Figura 11: Número de muestras recibidas y confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B procedentes de laboratorios clínicos, por mes de recepción. Chile, 2009 - 2011.



Fuente: Sección Virus Hepáticos y Emergentes. Instituto de Salud Pública de Chile. 2012.

4. Conclusión

En el período 2009 – 2011 se observó un incremento de las muestras recibidas, así como confirmadas en el Instituto de Salud Pública. Este aumento se explica a través del incremento de muestras confirmadas procedentes de los laboratorios clínicos. Las muestras confirmadas en el período tuvieron un aumento de 24,5%. Al desglosar la información por muestras provenientes de Bancos de Sangre y de Laboratorios, se observa que en los primeros se produjo una disminución de muestras confirmadas del 12,3%, en cambio en el segundo grupo hubo un incremento de 111,8%.

El mayor número de muestras recibidas para confirmación de Antígeno de superficie de la hepatitis B en el periodo 2009 – 2011 provienen de bancos de sangre del país, sin variación en el trienio.

Las regiones Metropolitana, de Valparaíso y del Biobío, presentan el mayor número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B en el periodo 2009 – 2011. Sin embargo, cuando realizamos la comparación mediante tasas de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B por región, las regiones de Tarapacá y Magallanes fueron las que presentaron las tasas más elevadas, las que además han mostrado un aumento en el periodo de estudio; de 10,4 a 16,5 muestras por 100.000 habitantes en Tarapacá y de 6,9 a 20,7 muestras por 100.000 habitantes en Magallanes.

El grupo de edad de 25 a 29 años fue el que presentó el mayor número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B durante el periodo 2009 – 2011.

Del total de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B en mujeres, 200 de ellas corresponden a mujeres entre 15 y 45 años de edad (48,5%).

El mayor número de muestras confirmadas de Antígeno de superficie de la hepatitis B correspondieron al sexo masculino durante el periodo 2009 – 2011.

Según lo establecido en el Decreto Exento N°6 del 29 de enero del 2010 del MINSAL, se dispone como obligatoria la vacunación con hepatitis B a toda la población infantil con tres dosis durante el primer semestre de vida y un refuerzo al término del tercer semestre de vida, lo cual se cumple desde el año 2005. Se dispone además, de vacunación obligatoria a personal del sector público de salud, personas que ingresan a diálisis, personas con infección por virus de la hepatitis C y personas con diagnóstico de hemofilia, con esquema de tres dosis en los meses 0, 1 y 6, y para las personas que ingresan a diálisis son cuatro dosis en los meses 0, 1, 2 y 6; disponible en todos los establecimientos de la red pública de salud, especialmente establecimientos de atención primaria de salud.

Bibliografía

1. Hernández H, Espinosa R. Hepatitis viral aguda. Rev Cubana Med Gen Integr. 1998; 14(5): 485-93.
2. Devesa M, Pujol FH. Virus Res. Hepatitis B Virus Biology. Microbiol Mol Biol Review. 2000; 64: 51-68.
3. Neningen E, Veldes P, Castillo C. Incidencia de infección por del virus de kla hepatitis B y C. Revista Cubana de Medicina 2001; 40 (1):24-9.
4. Lisker M. Hepatitis B. Curso clínico y serológico. Rev Gastroenterl Mex. 1995; 60(4):10-67.
5. Carretero C, Herráiz M. Infección crónica por VHB. An. Sist. Sanit. Navarra. 2004; 27(Supl.2):27-32.
6. Lock A, McMahon B. Chronic hepatitis B. Hepatology 2001; 6: 1225-1241.
7. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis. 1985; 151(4): 599-603.
8. Zunino E. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. Clin Infectol 2002; 19: 140-55.
9. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. Vaccine 2000;18 Suppl 1:S17-9.
10. Pereira A, Valenzuela MT, Mora J, Vera L. Situación de la hepatitis en Chile. Revista Médica de Chile 2008; 136: 725-732.
11. Silveira TR, Da Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI. Hepatitis B seroprevalence in Latin América. Rev Panam Salud Pública 1999;6: 378-83.

12. Mahoney F. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microb Rev 1999; 12: 351-66.
13. Valenzuela MT. Desarrollo y futuro del Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. Revista Chilena de Infectología 2001; 18 (Supl. 1): 31-36.
14. Valenzuela MT. Importancia de las vacunas contra los virus de las hepatitis A y B en Chile. Revista médica de Chile. 2009; 137: 844-851.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente a todas las personas que han participado en la recolección, envío, recepción, procesamiento y registro de las muestras, así como aquellas que han participado en la revisión de este documento.