

Marcadores serológicos en lactantes de alto y bajo riesgo de infección por el virus de la hepatitis B inmunizados con una vacuna recombinante cubana

SEROLOGICAL MARKERS IN INFANTS OF HIGH AND LOW RISK OF INFECTION FOR HEPATITIS B VIRUS IMMUNIZED WITH A CUBAN VACCINE

MARITÉ BELLO CORREDOR¹, MANUEL DÍAZ GONZÁLEZ¹, LAI HENG HUNG RICARDO¹, GRACIELA DELGADO GONZÁLEZ², MARÍA CARIDAD MONTALVO VILLALBA¹, SUSEL SARIEGO-FRÓMETA¹, AIDONIS GUTIÉRREZ MORENO¹, LICEL DE LOS ANGELES RODRÍGUEZ LAY¹

RESUMEN

Introducción: En nuestro planeta existen alrededor de 2 billones de personas infectadas con el Virus de la Hepatitis B (VHB) y de ellas más de 350 millones son portadores crónicos, siendo muy alto el riesgo de infección perinatal en hijos de madres positivas al HBsAg. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron muestras de suero de un grupo de lactantes de alto y bajo riesgo de contraer la infección con el VHB vacunados con HEBERBIOVAC HB[®], para determinar marcadores serológicos de dicho virus: HBsAg, anti-HBs y anti-HBc totales. **Resultados:** En los niños de alto riesgo, la transmisión perinatal fue de 3,8%, la seroprotección fue de un 98% y en la respuesta anti-HBs predominaron los títulos normoprotectores. Se encontró un 48,3% y 18,2% de positividad a anti-HBc totales a los 7 y 18 meses de edad respectivamente. Se observó que los anti-HBc totales negativizan más en los niños con hiporespuestas, mientras que la positividad predomina en los niños normorespondedores e hiperrespondedores. En los niños de bajo riesgo no se encontró transmisión perinatal. La seroprotección y la calidad de la respuesta anti-HBs se comportaron de forma similar al grupo de alto riesgo, mientras que la positividad a anti-HBc fue de un 4%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar los títulos

promedios geométricos entre ambos grupos. **Conclusión:** Nuestros resultados permiten conocer y comparar el comportamiento de los marcadores de infección, inmunidad y exposición al VHB en niños de alto y bajo riesgo, así como se evidencia una vez más que la vacuna cubana HEBERBIOVAC HB[®] es segura y efectiva para proteger a los lactantes hijos de madres positivas al HBsAg.

Palabras clave: Virus de la hepatitis B, Antígenos de la Hepatitis B, Anticuerpos contra la Hepatitis B, Transmisión Vertical, Vacunas contra Hepatitis Viral, prevención primaria.

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, there are around two billion people infected with the Hepatitis B virus (HBV) and more than 350 million are chronic carriers, besides, the risk of perinatal infection in children born to HBs-Ag positive mothers is high. **Materials and Methods:** Serological markers of the HBV: HBsAg, anti-HBs and total anti-HBc were processed in serum samples from high and low risk infants to be infected, who were vaccinated with HEBERBIOVAC HB[®]. **Result:** In the high risk group the perinatal transmission was 3,8%. Seroprotection rate was 98% and in the anti-HBs response, prevailed normal protection titles. There was 48,3% and 18,2% positivity to total anti-HBc at 7 and 18 months of age respectively. It was seen that clearance of total anti-HBc is frequent in children with low response, while positive titles prevail in normal and hyper-responder children. In the low risk group there was not perinatal transmission. Seroprotection rate and anti-HBs response degree were similar in both, while the positivity to anti-HBc was 4%. No statistical

¹ Laboratorio de Referencia Nacional de Hepatitis viral, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK). La Lisa. La Habana, Cuba.

² Vice Dirección de Higiene y Epidemiología, Ministerio de Salud Pública (MINSAP). La Lisa. La Habana, Cuba.

differences were found when comparing the average geometric titres in both. *Conclusion:* Our results allow us to know and compare the infection behavior, immunity and exposure markers to the HBV in children in high and low risk to be infected, as well as to evidence that the Cuban vaccine HEBERBIOVAC HB® is safe and effective to protect the children born from HBs-Ag positive mothers.

Key words: Hepatitis B virus, Hepatitis B Antigens, Hepatitis B Antibodies, Maternal Fetal Transmission, Hepatitis B Vaccines, primary prevention.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es una de las principales enfermedades que afectan al hígado. Se caracteriza por la inflamación de este órgano como consecuencia de la infección por el Virus de la Hepatitis B (VHB). Es una de las enfermedades que azotan al mundo actualmente; alrededor de 2 billones de personas están infectadas y de ellas más de 350 millones son portadores crónicos. Esta enfermedad puede ser la antesala de una cirrosis hepática (CH) o un carcinoma hepatocelular (CHC) (1).

La transmisión del VHB se controla mediante la administración de una vacuna; sin embargo, no es 100% efectiva contra todas las variantes del virus y ésta se limita cuando ocurre transmisión intrauterina (2).

En zonas de alta endemicidad, la elevada prevalencia de antígeno de superficie (HBsAg) y antígeno e (HBeAg) del VHB en mujeres embarazadas es considerado un factor importante en el alto número de portadores del virus. Está comprobada la transmisión del VHB de la madre al feto, siendo la mayoría de las embarazadas portadoras asintomáticas del mismo (3,4).

Los mecanismos de transmisión no son del todo conocidos, pudieran deberse a la exposición a la sangre materna o a las secreciones, o ambas; y también a través de la leche materna (5). El riesgo de la infección perinatal en hijos de madres positivas al HBsAg es alto, en un 90% de los casos puede convertirse en infección

crónica, además de la probabilidad de transmisión persona-persona durante los primeros 5 años de vida (1,6).

La infección por el VHB es especialmente vigilada durante el embarazo y la niñez por las secuelas que puede dejar. Muchos países aplican la vacuna a los hijos de madres positivas al HBsAg en el momento del nacimiento, así como la administración de la Gamma Globulina Hiperinmune anti-VHB y en los meses siguientes se continúa un esquema de vacunación adecuado (7).

Existe un amplio espectro de respuesta a la vacunación contra la infección vertical de la hepatitis B; además, otros eventos continúan ocurriendo en estos niños inmunizados que escapan a la infección, de ahí que el seguimiento es importante pues es probable el riesgo de infección horizontal. Debido a la importancia de este tema, se investigaron muestras de un grupo de lactantes vacunados de alto riesgo de contraer la infección con el VHB, por ser hijos de madres portadoras del HBsAg; se determinaron diferentes marcadores de infección, inmunidad y exposición al VHB que permitieron caracterizar serológicamente este grupo de alto riesgo y compararlo con un grupo de lactantes de bajo riesgo, además, demostrar la eficacia de HEBERBIOVAC HB®.

MÉTODOS

Muestra de estudio.

Se estudiaron 279 muestras de suero sanguíneo de niños, con las siguientes características:

Grupo 1: 229 muestras correspondieron a hijos de madres positivas al HBsAg en el tercer trimestre del embarazo las cuales fueron seguidas hasta el parto, constituyendo el grupo de lactantes de alto riesgo de infección por el VHB. De éstas, 207 fueron tomadas a los 7 meses de edad y 22 constituyeron una segunda muestra tomada a los 18 meses. Estas muestras procedían de todo el país y fueron recolectadas en el período 1992-2005.

Grupo 2: 50 muestras correspondieron a niños de 7 meses de edad, hijos de madres negativas al HBsAg, de ambos sexos, sanos, con historia y examen clínico normales, con participación voluntaria y evaluación nutricional por encima del décimo percentil en el recién nacido y el lactante. Estos lactantes constituyeron el grupo de bajo riesgo de infección por el VHB. Estas muestras procedían de dos provincias, Cienfuegos y Camaguey y fueron recolectadas en el período 2002-2003.

Los hijos de madres positivas al HBsAg fueron inmunizados con la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B HEBERBIOVAC HB® producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, (CIGB), Cuba. La dosis utilizada fue de 10 microgramos (μg)/0,5 mililitros (ml) inyectada en la región anterolateral del muslo con el esquema utilizado en niños de alto riesgo a los 0, 1, 2 y 12 meses, comenzando en el momento del nacimiento. Los hijos de madres negativas fueron inmunizados con la misma vacuna y la misma dosis pero con el esquema 2, 4 y 6 meses.

Los sueros fueron conservados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su utilización.

Ensayos serológicos.

Para la determinación de los marcadores se utilizaron los siguientes estuches diagnósticos:

1. UMELISA HBsAg PLUS (SUMA, CIE), para la detección del HBsAg en suero.
2. UMELISA HBsAg CONFIRMATORY TEST (SUMA, CIE), para la confirmación del HBsAg en suero.
3. UMELISA anti-HBs (SUMA, CIE) para la detección de anticuerpos contra el HBsAg en suero.
4. UMELISA anti-HBc (SUMA, CIE) para la detección de anticuerpos totales contra el antígeno del core.

Definiciones utilizadas en la investigación (7-9):

Criterio de infección por el VHB: La evidencia de infección fue definida por la presencia de HBsAg.

Criterio de exposición al VHB: La evidencia de exposición fue definida por la presencia de HBsAg y anti-HBc totales o solamente anti-HBc.

Criterio de seroprotección al VHB: La seroprotección fue definida como título de anti-HBs igual o mayor a 10 unidades internacionales/litro (UI/L). De acuerdo a este título la calidad de la respuesta fue clasificada en: hiporrespuesta, cuando el título anti-HBs se encontraba entre 10 y 99 UI/L; normorrespuesta, cuando se encontraba entre 100 y 999 UI/L e hiperrespuesta, cuando era igual o mayor a 1000 UI/L.

Consideraciones éticas de la investigación.

Las muestras estudiadas constituyen parte del Programa Nacional de Hepatitis Virales en nuestro país y su vigilancia, en el cual a todos los hijos de madres positivas al HBsAg se les realiza un seguimiento serológico, que incluye una toma de muestra de suero a los 7 y 18 meses de edad. Las muestras de los hijos de madres negativas se obtuvieron previo consentimiento informado.

Análisis estadístico.

Se utilizaron los métodos de estadística descriptiva para analizar y presentar los resultados obtenidos. Para realizar el análisis se utilizó el paquete de programas NCSS 2000 (Jerry Hintze). Se aplicó la prueba para dos muestras independientes (t de Student) cuyos valores resultaron ser paramétricos y las varianzas homogéneas. Mediante el programa Epi Info Versión 6.0 se realizó una prueba de Chi cuadrado (X^2) con corrección de Yates.

RESULTADOS

En Cuba la infección por el VHB no es de alta prevalencia en relación a otras regiones del planeta; sin embargo, es responsable de forma absoluta de numerosos casos de hepatitis viral aguda y de otros tantos con secuelas, e incluso de defunciones; por ello constituye una entidad sometida a estrecha vigilancia. Con la introducción de la vacuna cubana anti-hepatitis

B y las nuevas metas de control de esta infección/enfermedad, se hacen necesarios estudios de marcadores serológicos que permitan comparar el comportamiento de la infección y la inmunidad tanto en la población sana como en la de alto riesgo (8).

La detección del HBsAg en los niños de 7 meses de edad del Grupo 1 fue 7 (3,4%) positivos y 200 (96,6%) negativos al HBsAg.

En la Tabla 1 pueden observarse los títulos de anticuerpos anti-HBs en los niños del Grupo 1 y del Grupo 2. En ambos grupos el 2% de los niños no estuvieron protegidos, es decir sus títulos anti-HBs fueron menores de 10 UI/L. Por tanto, el 98% de los niños de ambos grupos resultaron seroprotectados, predominando también en ambos casos las normorespuestas seguidas por las hiperrespuestas. En nuestro estudio, el 84% de los hijos de madres positivas y el 90% de los niños hijos de madres negativas al HBsAg alcanzaron títulos iguales o mayores a 100 UI/L, lo que corresponde a 10 veces por encima del título protector.

Tabla 1. Títulos anti-HBs de los niños del Grupo 1 y Grupo 2 a los 7 meses de edad.

Anti-HBs	Grupo 1		Grupo 2	
	No.	%	No.	%
< 10 UI / L	4	2	1	2
10-99 UI / L	28	14	4	8
100-999 UI / L	114	57	26	52
> = 1000 UI / L	54	27	19	38
Total	200	100	50	100

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, IPK.

Los títulos promedios geométricos (TPG) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%) encontrados en nuestro estudio fueron 399,8 UI/L (IC 95%: 258,34-505,99) en el Grupo 1 y de 612,8 UI/L (IC 95%: 405,08 – 927,3) en el Grupo 2.

Se aplicó la prueba t de Student para comparar los TPG de ambos grupos, sin encontrarse

diferencias significativas ($t=1,64$; $p=0,10$) (Fig. 1).

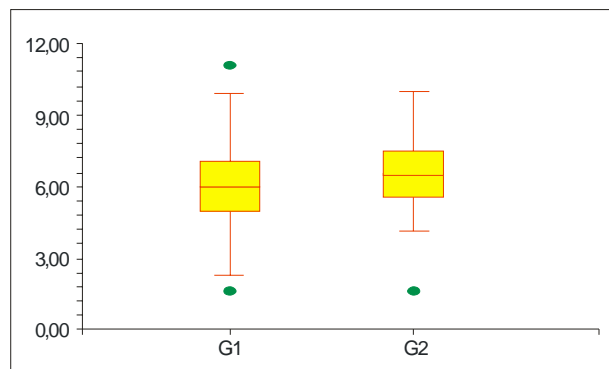


Fig. 1. Comparación de los TPG e IC 95% de títulos anti-HBs en ambos grupos.

En la Tabla 2 se presenta la detección de anticuerpos anti-HBc totales en el Grupo 1. De los 7 niños HBsAg positivos, solo se detectaron anticuerpos en 5 (71,4%); de los 200 niños HBsAg negativos, 95 (47,5%) tuvieron anticuerpos de este tipo. Es decir, 100 (48,3%) de los 207 hijos de madres positivas al HBsAg de 7 meses de edad, son anti-HBc positivos y los 107 (51,7%) restantes son anti-HBc negativos.

Para conocer si estos anticuerpos persistían, a 22 de los niños HBsAg negativos con anti-HBc totales detectados se les tomó una segunda muestra a los 18 meses; y se hallaron 4 niños con anticuerpos anti-HBc que representan el 18,2%.

Tabla 2. Determinación de anticuerpos anti-HBc totales en el Grupo 1 a los 7 meses de edad, 1992-2005.

Anti-HBc totales	HBsAg positivos		HBsAg negativos		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Positivos	5	71,4	95	52,5	100	48,3
Negativos	2	28,6	105	47,5	107	51,7
Total	7	100	200	100	207	100

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, IPK.

Se aplicó una prueba χ^2 con corrección de Yates para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre la positividad al anti-HBc totales entre los niños HBsAg positivos y HBsAg negativos, ambos hijos de madres positivas al HBsAg y se encontró que no habían diferencias significativas ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,54$).

En los 50 casos del Grupo 2 estudiados, encontramos que 2 (4%) de los niños poseían anticuerpos anti-HBc y en el resto (96%) no se encontraron.

En la Tabla 3 se relacionan los títulos de anticuerpos anti-HBs con el comportamiento de los anticuerpos anti-HBc totales.

Tabla 3. Relación entre anti-HBs y anti-HBc totales en los niños del Grupo 1 a los 7 meses de edad, 1992-2005.

Anti-HBs	Anti-HBc totales Negativos	Anti-HBc totales Positivos
10-99 UI/L	17/28 (60,7%)	11/28 (39,3%)
100-999 UI/L	54/114 (47,4%)	60/114 (52,6%)
≥ 1000 UI/L	31/54 (57,4%)	23/54 (42,6%)
Total	102/196 (52,04%)	94/196 (47,95%)

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, IPK.

Cuando se analizó la relación entre la calidad de la respuesta anti-HBs y los anti-HBc, observamos que de los niños seroprottegidos, el 52,04% fueron anti-HBc negativos y el 47,95% positivos, los anti-HBc se negativizaron más en los niños con hiporrespuestas (60,7%), mientras que los anti-HBc positivos predominaron en los niños normorespondedores (52,6%) seguida por los hiperrespondedores (42,6%).

DISCUSIÓN

De acuerdo a la positividad al HBsAg, los países o regiones se identifican como áreas de alta (mayor de 8%), intermedia (2-7%) y baja

(menor de 2%) prevalencia, de acuerdo con el comportamiento del HBsAg y anti-HBs; este patrón epidemiológico está ligado a factores socioeconómicos, culturales, sexuales y ambientales⁽¹⁰⁾. Nuestro país se encuentra en un área de baja prevalencia y la razón de transmisión perinatal encontrada en este trabajo (3,4%) se corresponde con las reportadas en esta área. Por ejemplo, en Estados Unidos se encontró que el 4%⁽¹¹⁾ y el 2,4%⁽⁵⁾ de los niños fueron positivos al HBsAg después de terminar el esquema de inmunización. Por otro lado, estos datos son comparables con los obtenidos en los trabajos realizados en Cuba que reportaron valores de 6,4%⁽¹²⁾, 5,1%⁽¹³⁾ y 5,7%⁽⁷⁾. En otros países, la situación es diferente; por ejemplo, en un estudio realizado en China (área de alta prevalencia) se reportó un valor de 94,7% de hijos positivos al HBsAg a los 9 meses de edad después de un esquema de inmunización con vacuna recombinante⁽¹⁴⁾; otros autores han encontrado en áreas de alta prevalencia 10,6%⁽¹⁵⁾, 2,4%⁽¹⁶⁾, 3,7%⁽²⁾ y 3,2%⁽¹⁷⁾ de niños positivos al nacer; sin embargo, Goudeau et al. en Senegal, también área de alta prevalencia, encontraron 11,6%⁽¹⁸⁾.

La determinación de HBsAg en los niños del Grupo 2 resultó negativa, resultado esperado debido a que este grupo estuvo conformado por recién nacidos cuyas madres no fueron portadoras del HBsAg durante el embarazo.

Como ya es conocido la presencia de anticuerpos anti-HBs en suero indica inmunidad ante el VHB, ya sea adquirido por infección natural o por inmunización previa. En cuanto a la seroprotección se obtuvo similar respuesta (98%) en ambos grupos. Otros autores cubanos estudiando los hijos de madres positivas al HBsAg han encontrado porcentajes de seroprotección comparables con el obtenido en este trabajo, reportando 96%⁽¹³⁾, 94,7%⁽⁷⁾ y 96,1%⁽¹²⁾. Asimismo se reportó que el 91,4% de los niños estuvieron seroprottegidos⁽⁴⁾, y que el 100% de los hijos de madres positivas al HBsAg estuvieron seroprottegidos a los 6 meses de edad, después de seguir un esquema de inmunización contra el VHB^(19,20). Además se han reportado valores de seroprotección menores

al encontrado en nuestro trabajo, como 87,5% ⁽²¹⁾ y 66,3% ⁽²²⁾.

En nuestro estudio acerca de la calidad de la respuesta anti-HBs en el Grupo 1, predominaron las normorespuestas (57%), que se acerca al encontrado por otros autores a nivel nacional ^(7,13). Los TPG también se acercaron a los obtenidos por otros autores, 310 UI/L ⁽¹⁸⁾, 998 UI/L ⁽¹²⁾ y 325 UI/L ⁽¹³⁾. En Indonesia se reportó 2 017 UI/L, resultado superior a los obtenidos en el presente estudio ⁽⁴⁾.

En ambos grupos predominaron los títulos mayores de 100 UI/L con valores de 84% y 90% en el Grupo 1 y 2 respectivamente; además, los TPG encontrados no presentaron diferencias estadísticamente significativas. Lo anterior nos permite deducir que la vacuna induce una respuesta inmune humoral similar en ambos grupos.

Es válido señalar que la presencia en suero de anticuerpos anti-HBc totales indica que ha habido una infección pasada o crónica, es decir, exposición al VHB. En el Grupo 1 se detectaron anti-HBc totales en 100 (48,3%) niños; de estos, el 71,4% fueron positivos al HBsAg, resultado superior al 30% reportado en 1998 del cual el 54,2% eran niños positivos al HBsAg ⁽²²⁾; y comparativamente menor al 91% reportado en 1994 ⁽²³⁾. Otros autores reportaron la detección de anti-HBc totales en 1,7% niños de 9 a 36 meses ⁽²⁰⁾; sin embargo, en Japón se ha referido positividad al anti-HBc en el 26,8% de los niños protegidos ⁽¹⁷⁾.

La ausencia de anti-HBc totales en los 2 (28,6%) niños HBsAg positivos, pudiera explicarse por alguna falla en la respuesta inmune de estos niños y que no fueron capaces de producir estos anticuerpos, pero no significa que no hayan estado en contacto con el VHB ^(24,25).

El 52,5% de los niños HBsAg negativos pertenecientes al Grupo 1 fueron positivos a los anti-HBc; según el criterio de exposición al VHB, podríamos plantear que estos niños estuvieron expuestos. Considerando que solamente 4/22 (18,2%) de los niños que habían

sido anti-HBc totales positivos a los 7 meses los mantuvieron a los 18 meses, deducimos que estos anticuerpos encontrados inicialmente podrían ser de origen materno. Se ha planteado que los anti-HBc totales transmitidos pasivamente de la madre al feto desaparecen entre 3 y 7 meses después del nacimiento ⁽²⁶⁾. Se ha informado que de 17 niños nacidos de madres portadoras crónicas, el 100% poseían al nacer anti-HBc totales en títulos similares al de sus madres y que el seguimiento de 12 de ellos (entre 6 y 18 meses) solamente 4 negativizaron dichos anticuerpos ⁽²⁷⁾. Por otra parte, se encontró que de 6 niños con seguimiento por 12 meses, 5 (83,3%) negativizaron los anti-HBc totales ⁽²⁰⁾. Se ha señalado que los anti-HBc totales se negativizan en los 18 meses siguientes al parto ⁽²⁸⁾; asimismo que el 100% de los hijos de madres HBsAg y HBeAg positivas que poseían anti-HBc al nacer, los fueron perdiendo durante los 2 años posteriores al nacimiento, excepto en los niños que resultaron HBsAg positivos, quienes mantuvieron títulos positivos durante todo el seguimiento ⁽²⁹⁾.

La persistencia de los anti-HBc totales que sigue a la infección por el VHB es evidencia de una infección pasada. De acuerdo a los resultados obtenidos y a los reportes de la literatura, acerca de la pérdida de los anti-HBc en un período que oscila entre 6 meses y 2 años, no podemos concluir qué sucedió con los restantes 78 niños, si eran huellas de exposición al VHB o adquiridos por vía materna. Un seguimiento sería necesario para aclarar esta interrogante.

Por otro lado, la presencia de anti-HBc totales en el Grupo 2 se explica solamente por la transferencia pasiva de anticuerpos por la placenta; es posible que estas madres negativas al HBsAg en el embarazo pudieran haber sufrido una infección clínica o subclínica en algún momento de sus vidas, evolucionando favorablemente hacia la curación y quedando los anti-HBc como un recuerdo de la exposición al VHB. En estudios previos en población adulta sana cubana se ha reportado que por cada persona HBsAg positiva, existen 13 que poseen títulos protectores de anti-HBc los cuales habrían

sido obtenidos por infección natural ⁽⁹⁾. Otros autores a nivel internacional no han encontrado positividad al anti-HBc en hijos de madres negativas al HBsAg ⁽³⁰⁾.

El anti-HBc no es un anticuerpo virucida, en contraste con el anti-HBs que es neutralizante y antiviral. El anti-HBc y el anti-HBe han sido considerados como inhibitorios de la respuesta de los linfocitos citotóxicos contra el VHB. De ahí la importancia de relacionar la calidad de la respuesta anti-HBs con la negatividad de los anti-HBc ⁽³⁰⁾.

Oon y colaboradores al estudiar hijos de madres positivas al HBsAg y HBeAg, tratados con Gamma Globulina Hiperinmune (GGH) y vacuna al momento del nacimiento, encontraron que a medida que aumentaban los títulos de anti-HBs disminuía la presencia de anti-HBc totales; estos autores estudiaron un grupo de niños de 2 años normorespondedores al anti-HBs, encontrando que entre el 91-95 % eran negativos a anti-HBc y de los hiperrespondedores el 100% eran negativos ⁽³⁰⁾. Nuestros resultados no se corresponden con los publicados por este autor, ya que la muestra estudiada incluye niños positivos al HBsAg, vacunados solamente al momento del nacimiento.

Los resultados alcanzados en este estudio apoyan la necesidad de mantener una vigilancia constante y permita caracterizar la infección/enfermedad en este grupo vulnerable; así como proponer la aplicación de la GGH para disminuir aún más la transmisión perinatal. Todo esto redundará en mejorar la calidad de vida de estos niños y lograr la eliminación de la enfermedad como un problema de salud pública.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu HX, Andonov A, Giulivi A, Goedhuis NJ, Baptiste J, Furseth D, et al. Enhanced surveillance for childhood Hepatitis B Virus infection in Canada, 1999-2003. *Int J Med.* 2005;2:143-6.
2. Xu DZ, Yan PY, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, et al. Risk factors and Mechanism of transplacental transmission of Hepatitis B Virus: a case-control study. *J Med Virol.* 2002;67:20-6.
3. Hamdani-Belghiti S, Bouzzaou NL. Mother-child transmission of Hepatitis B Virus. State of the problem and prevention. *Arch Pediatr.* 2000;7:879-82.
4. Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B Virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat.* 1999;6:135-9.
5. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander MJ, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99:1049-52.
6. Kang P, Shen XM, Yu HM. Study on the efficacy of genetically engineered vaccines against hepatitis B for interruption of perinatal transmission. *Zhonghua Hu Li Za Zhi.* 1995;30:390-2.
7. Bello M, Rodríguez L, Delgado G, Díaz M, Montalvo MC. Vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de hepatitis B, 2000-2002. *Rev Cubana Med Trop.* 2004;56:31-4.
8. Rodríguez L, Díaz M, Bravo J, Pedrosa P, Díaz B. Infección / inmunidad por el Virus de la Hepatitis B en una población adulta de Ciudad de La Habana. Cuba 1995. *Rev Cubana Med Trop.* 1999;51:206-7.
9. Rodríguez L, Collado, F, Aragón U, Díaz B, Rivero J. Hepatitis B Virus exposure in Human Immunodeficiency virus seropositive Cuban patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2000;95:243-5.
10. World Health Organization. Control de la hepatitis viral. *Bull World Health Organ.* 1985;65:407-41.
11. Kohn MA, Farley TA, Scott C. The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen positive mothers: lessons from the Louisiana Perinatal Hepatitis B Immunization Program. *Pediatr Infect Dis J.* 1996;15:535-40.
12. Díaz M, Rodríguez L, Delgado G, Pedrosa P, Bravo J. Efectividad de la vacuna HEBERBIOVAC HB® en niños hijos de madres positivas al AgsHB. Mayo 1992- Junio 1997. *Av Biotecnol Mod.* 1997;4:V37.
13. Rodríguez L, Díaz M, Delgado G, Pedrosa P, Bravo J. Eficacia de la vacuna HEBERBIOVAC HB® en hijos de madres positivas al AgsHB. 7 años de seguimiento (1992-1997). *Av Biotecnol Mod.* 1999;5:V46.
14. Liu Y, Liu X, Kuang J. Comparing immunogenicity and efficacy of two hepatitis B vaccine in newborn infants of hepatitis B surface antigen (+)/hepatitis B e antigen (+) carrier mothers. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34:470-2.
15. Liu ZH, Men K, Xu D. A follow-up study on correlated factors from intrauterine infection of Hepatitis B Virus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1997;31:263-5.
16. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni HY, Cahng MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: a long term follow-up study. *J Pediatr.* 1998;133:374-7.
17. Tada H, Uga N, Fuse Y, Shimuzu M, Nemoto Y, Wakae E et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B carrier state. *Acta Paediatr Jpn.* 1992;34:656-9.
18. Goudeau A, Lesge G, Denis F, Barin F, Yvonnet B, Chiron JP, et al. Lack of anti-HBc IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of Hepatitis B Virus infection. *Lancet.* 1983;2:1103-4.

19. Galbán E, Bravo JR, Castañeda C, Toledo G, González A, Delgado G. Ensayo de campo de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B. Estudio de recién nacidos hijos de madres AgsHB positivas. *Rev Cubana Med Trop.* 1992;44:149-57.
20. Zamir C, Dagan R, Zamir D, Rishpon S, Rimon N, Porath E. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen positive/hepatitis B e antigen negative carriers. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18:262-6.
21. Fortuin M, Chortad J, Jack AD, Maine NP, Mendy M, Hall AJ, et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in the Gambian expanded programme on immunisation. *Lancet.* 1993;341:1129-31.
22. Nedelcu I, Cracium D, Tardei G, Ruta SM, Grancea C, Cernescu C. Assessment of the anti-hepatitis B vaccination efficacy in high risk children. *Rom J Virol.* 1998;49:43-51.
23. Chang CY, Lee SD, Yu MI, Wang YJ, Tsai YT, Lo KJ. Long term follow-up of Hepatitis B Virus carrier infants. *J Med Virol.* 1994;44:336-9.
24. Ni YH, Hsu HY, Chang MH, Chen DS, Lee CY. Absence or delayed appearance of hepatitis B core antibody in chronic hepatitis B surface antigen carrier children. *J Hepatol.* 1993;17:150-4.
25. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC. HBsAg carrier infants with serum anti-HBc negativity. *Hepatology.* 1989;9:102-4.
26. Gussetti N, Pornazo E, Largajolli G, D'Elia R. Vertical transmission of HBV from mothers HBsAg positive, anti-HBe positive. *Dev Biol Stand.* 1983;54:405-8.
27. Dupuy JM, Giraud MD, Dupuy C, Hoofnagle MD. Hepatitis B in children. II. Study of children born to chronic HBsAg carrier mothers. *J Pediatr.* 1978;92:200-4.
28. Damiani S, Attanassio P, Maneschi F, Speciale P, La Ferla A, Navvett A, et al. Maternal-fetal transmission of infection with Hepatitis B Virus: evaluation of viral markers in maternal and fetal biological materials and relationship with the vaccine response. *Ann Ostet Ginecol Med Perinat.* 1989;110:217-25.
29. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumderpadetsuk S, Safary A. Long term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1997;77:47-51.
30. Oon CJ, Goh KT, Lim GK. Clearance of neonatal anti HBc following hepatitis B vaccination: relationship to anti HBs levels. *Ann Acad Med Singapore.* 1991;20:231-5.

Correspondencia:

*Dra. Licel de los Angeles Rodríguez-Lay MD, PhD.
Médico Especialista de 2do. Grado en Microbiología,
Investigador Auxiliar, Profesor Instructor.
Jefa del laboratorio de Referencia Nacional de hepatitis viral.
Instituto de Medicina Tropical "P. Kouri" (IPK),
Autopista Novia del Mediodía, Km. 6 ½, Apdo. 601,
La Lisa, La Habana. Cuba.
Email: licel@ipk.sld.cu*