

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

## Vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de hepatitis B, 2000-2002

Lic. Marité Bello Corredor,<sup>1</sup> Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay,<sup>2</sup> Dra. Graciela Delgado González,<sup>3</sup> Dr. Manuel Díaz González<sup>4</sup>, Dra. Ma. Caridad Montalvo Villar<sup>5</sup> y Téc. Aidonis Gutiérrez Moreno<sup>6</sup>

### RESUMEN

Se hizo este estudio como parte del Programa de Vigilancia que desde hace 10 años se realiza para el control perinatal de la hepatitis B en hijos de madres positivas. El control de la hepatitis B se debe fundamentalmente a la existencia de las vacunas contra esta entidad, en Cuba se cuenta con una vacuna segura y efectiva para su prevención. El riesgo de la infección perinatal, entre niños de madres positivas al antígeno de superficie de hepatitis B (AgsHB) es elevado. Muchas de estas infecciones pueden ser prevenidas si las embarazadas positivas al AgsHB son detectadas precozmente y sus hijos son vacunados al nacer. Desde septiembre de 2000 hasta diciembre de 2002, se investigaron 121 muestras de sueros de madres positivas y sus respectivos hijos a los 7 meses de edad, procedentes de todo el país, recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis viral del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". A todas las muestras se les realizó la prueba para detectar AgsHB y a los niños negativos al AgsHB se les investigó anticuerpos anti-HBs. En las madres se encontró 100 % de positividad al AgsHB, en los niños se obtuvo 5,7 % de positividad a este antígeno. En los niños negativos la seroprotección alcanzada en este grupo fue de 94,7 % con un Título Promedio Geométrico (TPG) de anti-HBs de 233,3 UI/L, predominaron los hijos normorrespondedores con 52,6 % y el índice de eficacia de la vacuna utilizada osciló entre 95,9 y 99,3 %.

**DeCS:** HEPATITIS B/ prevención&control; HEPATITIS B/ transmisión; COMPLICACIONES INFECCIOSAS DEL EMBARAZO; ATENCION PRENATAL; TEST SEROLOGICOS; VACUNAS CONTRA LA HEPATITIS B; ANTIGENOS DE SUPERFICIE DE LA HEPATITIS B; VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA; ENFERMEDADES DEL RECIEN NACIDO/ prevención&control.

La hepatitis B es un problema de salud al nivel mundial. La elevada prevalencia de antígeno de superficie (AgsHB) y antígeno e (HBeAg) del virus de la hepatitis B (VHB) en mujeres embarazadas es considerado un factor importante en el alto número de portadores de este virus en algunas poblaciones.<sup>1,2</sup> Está comprobada la transmisión de VHB de la madre al feto, en la mayoría de los casos siendo las embarazadas portadores asintomáticos.<sup>1</sup> Los mecanismos de transmisión no son del todo conocidos, pudiera deberse a la

exposición a la sangre materna, a las secreciones, o ambas; también se ha reportado la transmisión por la leche materna.<sup>3</sup> El riesgo de la infección perinatal en hijos de madres positivas al AgsHB es alto, en 90 % de los casos puede convertirse en infección crónica, además de la probabilidad de transmisión persona-persona durante los primeros 5 años de vida.<sup>4</sup>

En muchos países está implementado en el momento del nacimiento, la aplicación de la vacuna contra el VHB a los hijos de madres positivas al

<sup>1</sup> Máster en Virología. Investigadora Auxiliar. Licenciada en Microbiología. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

<sup>2</sup> Especialista de II Grado de Microbiología. Investigadora Auxiliar. Profesora Instructora. IPK.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Profesora Asistente. Ministerio de Salud Pública.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Investigador Agregado. Profesor Instructor. IPK.

<sup>5</sup> Médico Especialista de I Grado en Inmunología. IPK.

<sup>6</sup> Técnico en Investigación y Servicios. IPK.

AgsHB, junto con la gamma hiperinmune anti VHB y en los meses siguientes continuar un esquema de vacunación adecuado, reportándose resultados de menos de 5 % de transmisión perinatal.<sup>2,5-6</sup>

En Cuba, los logros alcanzados en el control de la hepatitis B, se deben fundamentalmente, a la existencia de una vacuna contra esta entidad, segura y efectiva para su prevención, la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B (HEBERBIOVAC HB $\bar{O}$ ),<sup>7-9</sup> por sus excelentes resultados recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde hace 10 años en Cuba se realiza el Programa de Vigilancia para el control perinatal de la hepatitis B en hijos de madres positivas, las embarazadas positivas al AgsHB, son detectadas precozmente en el tercer trimestre de embarazo y sus hijos son vacunados al nacer, aplicándoseles el esquema de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses con dosis de 10 mg cada una.

Como parte de este Programa, se realizó este trabajo en un grupo de madres positivas al AgsHB y sus hijos de 7 meses de edad, con muestras procedentes de todo el país recibidas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis viral, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK), en el período 2000-2002. Los objetivos de este trabajo fueron: conocer la eficacia de la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B (HEBERBIOVAC HB $\bar{O}$ ) en hijos de madres positivas al AgsHB en el período 2000-2002, comprobar si la madre era realmente portadora de AgsHB, investigar los marcadores AgsHB en los niños y en los que resultaron negativos estudiar anti-HBs, determinar los títulos promedios geométricos (TPG) de los anticuerpos y la seroprotección alcanzada, así como la calidad de la respuesta.

## MÉTODOS

Se estudiaron 121 sueros de madres positivas al AgsHB durante el embarazo, procedentes de todo el país; estas madres resultaron positivas en la prueba de AgsHB en el tercer trimestre del embarazo y se les realizó un seguimiento durante el embarazo y parto, posteriormente, se enviaron muestras de sueros de la madre durante el embarazo y el niño a los 7 meses de edad al laboratorio, fueron conservados a - 20 °C

hasta su utilización. A ambas muestras se les realizó AgsHB y a los niños que resultaron negativos se les investigó anticuerpos anti-HBs.

Los hijos de madres positivas fueron inmunizados con la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B (HEBERBIOVAC HB $\bar{O}$ ) producida por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), Cuba. La dosis utilizada fue de 10 mg inyectada en la región anterolateral del muslo con el esquema 0, 1, 2 y 12 meses, comenzando en el momento del nacimiento.

Las técnicas de laboratorio y los estuches diagnósticos utilizados fueron los siguientes:

- UMELISA AgsHB y UMELISA AgsHB *Confirmatory*, Tecnosuma Internacional, Cuba.
- HEPANOSTIKA anti-HBs, Organon Technika.

El criterio de seroprotección seguido fue anti-HBs con título igual o mayor que 10 UI/L.

Los resultados se procesaron estadísticamente mediante el programa Epi-Info.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se observa que todas las madres estudiadas (121) fueron confirmadas como positivas al AgsHB para 100 %.

La transmisión perinatal de los hijos en las muestras estudiadas se observa en la tabla 2, con 7 (5,7 %) de los hijos estudiados positivos al AgsHB.

**TABLA 1.** Determinación del AgsHB en suero materno, Cuba, 2000-2002

AgsHB	No.	%
Positivos	121	100
Negativos	0	0
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100</b>

*Fuente:* Laboratorio de hepatitis viral, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

**TABLA 2.** Determinación de AgsHB en hijos de madres (+) a los 7 meses de edad, Cuba, 2000-2002

AgsHB	No.	%
Positivos	7	5,7
Negativos	114	94,2
<b>Total</b>	<b>121</b>	<b>100</b>

*Fuente:* Laboratorio de hepatitis viral, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

En la tabla 3 se muestra que 5,2 % de los niños no están protegidos, por lo tanto, 94,7 % de los niños están seroprottegidos, siendo la calidad de la respuesta de la forma siguiente: 20,1 % de los hijos tuvieron hiporrespuestas (títulos de anticuerpos entre 10 y 99 UI/L), predominaron las normorrespuestas (títulos de anticuerpos entre 100 y 999 UI/L) con 52,6 % y 21,9 % de hiperrespuestas (títulos iguales o mayores que 1 000 UI/L).

El título promedio geométrico (TPG) de los anticuerpos encontrados fue de 233,3 UI/L (IC de 158,9 y 342,4).

La eficacia de la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B utilizada en este estudio, varió de 95,9 % (60 % de nivel de riesgo) hasta 99,3 % (90 % de nivel de riesgo).

**TABLA 3.** Títulos anti-HBs en los hijos negativos a AgsHB a los 7 meses de edad, Cuba, 2000-2002

Anti-HBs	No.	%
< 10 UI/L	6	5,2
10-99 UI/L	23	20,1
100-999 UI/L	60	52,6
≥ 1000 UI/L	25	21,9
Total	114	100

Fuente: Laboratorio de hepatitis viral, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri".

## DISCUSIÓN

Antes de este trabajo, en Cuba se realizó un estudio desde 1992 a 1997 con 109 embarazadas y todas fueron confirmadas como positivas al AgsHB a los 7 meses del parto.<sup>7</sup> En otro estudio, *Rodríguez* y otros encontraron que 158 embarazadas resultaron también positivas a AgsHB posterior al parto.<sup>9</sup>

En cuanto a la transmisión perinatal, los resultados de este trabajo se acercan a los reportados en 2 estudios realizados en Cuba donde se encontró que 6,4 y 5,06 % de los niños mostró presencia de AgsHB.<sup>7,9</sup> En otros países la situación es diferente; por ejemplo, en China se han realizado varios estudios sobre el tema y observaron valores tan elevados como 94,7 % de hijos positivos al AgsHB a los 9 meses de edad,<sup>10</sup> otros autores reportaron 10,6 y 2,4 % de niños positivos al nacer.<sup>11,12</sup> En otro estudio realizado en EE. UU.,

encontraron que 4 % de los niños fue positivo al AgsHB después de terminar el esquema de inmunización.<sup>13</sup>

En el análisis de la seroprotección y la calidad de la respuesta, estudios realizados en Cuba por *Galbán* y otros<sup>9</sup> encontraron 100 % de seroprotección a los 6 meses de edad, posteriormente, el trabajo de *Díaz* y otros<sup>8</sup> mostró que 96,1 % de los hijos de madres positivas al AgsHB estaban protegidos, con niveles de anticuerpos altamente favorables (títulos mayores que 100 UI/L) en 79,4 %. Además, *Rodríguez* y otros<sup>9</sup> reportaron en su estudio, que 96 % de los niños estaban seroprottegidos y en mayor número con normorrespuesta (49,3 %). Estos resultados se acercan a los encontrados por otros autores que han realizado estudios de este tipo, encontrando que 91,4 % de los hijos de madres positivas al AgsHB tenían títulos protectores a los 9 meses, otros reportaron 95 % de seroprotección después de la primera dosis de refuerzo y que 100 % de los hijos de madres positivas estaban protegidos a los 6 meses de edad.<sup>2,4,14</sup>

El título promedio geométrico (TPG) de los anticuerpos encontrados aquí fue de 233,3 UI/L (IC de 158,9 y 342,4). En los 3 estudios precedentes con la vacuna recombinante cubana, realizados en Cuba, se encontró que el TPG fue de 310,4 UI/L, 998 UI/L y 325 UI/L.<sup>1,2,10</sup> *Vranckx* y otros<sup>2</sup> reportaron TPG de 2 017 UI/L en un estudio realizado en Indonesia.

La eficacia de la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B utilizada en este estudio, varió de 95,9 % (60 % de nivel de riesgo) hasta 99,3 % (90 % de nivel de riesgo), siendo similar a otros estudios realizados en Cuba y en otros países, que sitúan la eficacia de la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B sobre 90 %.<sup>2,7-9</sup>

Los resultados obtenidos apoyan una vez más que la vacuna recombinante cubana anti-hepatitis B es segura, útil y efectiva para proteger contra esta enfermedad y está situada al mismo nivel de otras vacunas de su tipo licenciadas en el mundo.

## SUMMARY

This study was made as part of the Surveillance Program that has been implemented for 10 years for the perinatal control of hepatitis B in children of positive mothers. The control of hepatitis B is possible thanks to the existence of the vaccines against this entity. In Cuba, there is a safe and effective vaccine

for its prevention. The perinatal infection risk among children of mothers positive to hepatitis B surface antigen (HbsAg) is high. Many of these infections may be prevented if mothers positive to HbsAg are early detected and their children are vaccinated at birth. 121 serum samples from positive mothers and their respective 7-month-old children from all over the country that were received at the National Viral Hepatitis Reference Laboratory of "Pedro Kouri" Tropical Medicine Institute were studied from September to December, 2000. All the samples underwent the test to detect HbsAg and anti-HBs antibodies were investigated in children negative to HbsAg. 100 % of positivity to HBsAg was found among mothers. 5.7 % of positivity to this antigen was obtained in children. In negative children the seroprotection attained in this group was 94.7 % with an anti-HBs Geometric Mean Titer (GMT) of 233.3 UI/L. The normoresponsive children predominated with 52.6 %. The Efficacy Index of the vaccine used ranged from 95.9 % to 99.3 %.

**Subject headings:** HEPATITIS B/ prevention & control; HEPATITIS B/ trasmission; PREGNANCY COMPLICATION, INFECTION; PRENATAL CARE; SEROLOGIC TESTS; HEPATITIS B, VACCINES; HEPATITIS B SURFACE ANTIGENS; EPIDEMIOLOGIC SURVEILLANCE; INFANT, NEWBORN, DISEASES/ prevention & control.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hamdani-Belghiti S, Bouazzaou NL. Mother-child transmission of hepatitis B virus. State of the problem and prevention. *Arch Pediatr* 2000 Aug;7(8):879-82.
- Vranckx R, Alisjahbana A, Meheus A. Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat* 1999 Mar;6(2):135-9.
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002 June;99(6):1049-52.
- Kang P, Shen XM, Yu HM. Study on the efficacy of genetically engineered vaccines against hepatitis B for interruption of perinatal. *Zhonghua Hu Li Za Zhi* 1995;5:30(7):390-2.
- Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Long-term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. *Arch Dis Child Fetal Neon Ed* 1997;77(1):F47-51.
- Shoen E, Cohen D, Black S, Limata C, Kaiser MS. Permanente medical care program of Northern California, Oakland, Hepatitis B. *MMWR* 1997 May 2;46(17):378-80
- Díaz M, Rodríguez L, Delgado G, Pedroso P, Díaz B, Bravo JR, et al. Efectividad de la vacuna Heberbiovac-HB en niños hijos de madres positivas al AgsHB. Mayo 1992-Junio 1997. *Av Biotecnol Mod* 1997;4:V37.
- Galbán E, Bravo JR, Castañeda C, Toledo G, González A, Delgado MG. Ensayo de campo de la vacuna recombinante cubana contra la hepatitis B (Heberbiovac HB). Estudio de recién nacidos hijos de madres AgsHB+. *Rev Cubana Med Trop* 1992;44(2):149-57.
- Rodríguez L, Díaz M, Delgado G, Pedroso P, Bravo J, Quintana A, et al. 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.
- Liu Y, Liu X, Kuang J. Comparing immunogenicity and efficacy os two hepatitis B vaccines in newborn infants of hepatitis B surface antigen (+)/hepatitis B e antigen (+) carrier mothers. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1999 Aug;34(8):470-2.
- Liu ZH, Men K, Xu D. A follow-up study on correlated factors for intrauterine infection of hepatitis B virus. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1997 Sept;31(5):263-5.
- Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: a long-term follow-up studu. *J Pediatr* 1998 Sept;133(3):374-7.
- 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 Jun;15(6):535-40.
- Zamir C, Dagan R, Zamir D, Rishpon S, Fraser D, Rimon N, et al. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen dirung 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 Mar;18(3):262-6.

Recibido: 8 de agosto de 2003. Aprobado: 20 de noviembre de 2003.

Lic. *Marité Bello Corredor*. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Apartado 601, Marianao 13, Ciudad de La Habana, Cuba. Teléf: 2020426. Correo electrónico: ciipk@ipk.sld.cu