

Evaluación serológica de la inmunización pasiva-activa en la profilaxis de la transmisión perinatal de la hepatitis B

Marité Bello,^{1*} Licel de los Angeles Rodríguez,¹ Maura Nazco,¹ María de la Caridad Montalvo,¹ Susel Sariego,¹ Denis Verdasquera,¹ Plácido Pedrosa,¹ Yuliet Bermúdez,² Meilin Sánchez¹

¹ Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", Autopista Novia del Mediodía, km 6½, La Lisa, La Habana, Cuba. Código Postal: 17 100.

² Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), Calle 200 y 21, Atabey, Playa, La Habana, Cuba.

email:marite@ipk.sld.cu

La administración conjunta de gammaglobulina antihepatitis B y la vacuna se recomienda mundialmente para prevenir la transmisión perinatal en hijos de madres HBsAg(+). Se evaluó la inmunización pasiva-activa a los tres días, 7 y 18 meses de vida, como forma preventiva de esta transmisión. Se estudiaron 87 sueros de hijos de madres HBsAg(+), tomados a los 3 días, 7 y 18 meses de nacidos, para un total de 261 muestras. A los recién nacidos se les administró una dosis de inmunoglobulina humana antihepatitis B cubana (Ganmahep B) y de vacuna recombinante cubana Heberbiovac-HB[®] antes de las 12 horas de nacidos y posteriormente a los 1, 2 y 12 meses, según el esquema de vacunación. Los niños fueron evaluados con los marcadores HBsAg y anti-HBs. Al tercer día el 8,0% de los niños fueron HBsAg(+), el 92,5% de los niños HBsAg(-) resultaron seroprottegidos. A los 7 meses de edad el 1,1% fue HBsAg(+), la seroprotección de los niños HBsAg(-) fue de 89,5%. El 3,4% fue HBsAg(+) a los 18 meses, con un 97,6% de seroprotección en los niños HBsAg(-). Predominó la respuesta normoprotectora en los tres tiempos, con diferencias estadísticamente significativas en la seroprotección y títulos ≥ 100 UI/L. Los títulos promedios geométricos (TPG) fueron 72,9 UI/L, 168,66 UI/L y 175,62 UI/L, respectivamente, con significación estadística entre ellos. Se sugiere que el uso de Ganmahep B, conjuntamente con la vacuna cubana reduce el riesgo de transmisión perinatal del VHB y es el primer estudio realizado en Cuba para evaluar la eficacia profiláctica en este grupo de riesgo.

Palabras clave: HBsAg, hepatitis, perinatal, profilaxis, vacuna.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) continúa siendo un problema de salud mundial, a pesar de disponer de una vacuna preventiva altamente eficaz (1). El VHB se trasmite a partir de pacientes con hepatitis B (HB) agudos y de portadores crónicos. Las vías principales de transmisión son: de madre a hijo (perinatal o vertical), a través de exposición a sangre y otros fluidos infecciosos (parenteral) y a través del contacto con una persona infectada (horizontal), los que condicionan a diferentes grupos de riesgo (2).

La transmisión vertical es la forma más frecuente en los pacientes en edad pediátrica. Sin la profilaxis, aproximadamente entre el 65-90% de los nacidos de madres positivas al antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y al antígeno de la hepatitis B (HB_eAg) se convierten en portadores crónicos (3).

La prevención es la mejor forma de controlar y erradicar completamente la enfermedad. Actualmente se encuentran disponibles vacunas recombinantes contra la HB que han mostrado una elevada respuesta inmunogénica y eficacia protectora con poca reactogenicidad.

Dentro de estas se encuentra la vacuna recombinante cubana Heberbiovac-HB[®], cuyos ensayos clínicos demostraron que posee un elevado porcentaje de seroprotección en hijos de madres positivas al HBsAg, con un importante impacto en la reducción de la morbimortalidad por esta enfermedad en nuestra población (4).

La vacunación contra la HB y la administración de inmunoglobulina humana antihepatitis B (IGHB) se consideran medidas preventivas para los recién nacidos de madres con pruebas positivas para el HBsAg. La eficacia de la administración conjunta de la IGHB y la vacuna recombinante en recién nacidos de alto riesgo se ha demostrado ampliamente logrando mayor protección (5).

La administración de la vacuna Heberbiovac-HB[®] junto con la IGHB cubana (Ganmahep B) a los hijos de madres positivas al HBsAg, nunca antes había sido estudiada en Cuba, siendo este el primer estudio que se realiza para evaluar la eficacia profiláctica de la misma en este grupo de riesgo.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la inmunización pasiva-activa como forma preventiva de la transmisión perinatal, en hijos de madres con HBsAg (+) a

* Máster en Ciencias, Investigador Auxiliar, Profesor Instructor.

los 3 días, 7 meses y 18 meses de vida y como objetivos específicos: identificar la infección en hijos de madres con HBsAg (+) en los tres grupos de estudio después de aplicada la inmunización, evaluar la presencia de anticuerpos anti-HBsAg en hijos de madres HBsAg (+) a los tres días después de aplicada la inmunización pasiva, evaluar la respuesta inmune serológica a la vacuna Heberbiovac-HB® en hijos de madres HBsAg (+) a los 7 y 18 meses después de aplicada la inmunización pasiva-activa.

Materiales y Métodos

Diseño del ensayo

Se realizó un ensayo clínico Fase III, multicéntrico y abierto.

Universo de estudio

Recién nacidos, hijos de 192 madres con presencia de HBsAg (+) confirmados por el Centro Provincial de Higiene y Epidemiología (CPHE) de cada provincia, provenientes de 25 hospitales maternos-infantiles seleccionados al azar en todo el país.

Muestra

Quedó conformada por 261 muestras de suero pertenecientes a 87 hijos de las madres con HBsAg (+) confirmado, divididas en tres tiempos: a los 3 días de nacidos, a los 7 y 18 meses de vida. Fueron colectadas en el período comprendido entre marzo/2005-diciembre/2009, debidamente rotuladas y transportadas en condiciones apropiadas al Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, donde fueron almacenadas a -20 °C hasta su uso.

Criterios de inclusión

- Recién nacidos cuyas madres portadoras del HBsAg dieron su consentimiento por escrito para que sus hijos participaran en el estudio.
- Recién nacidos cuya prueba de Apgar fue mayor o igual que 7, con buen estado de salud, peso mayor o igual a 2 000 g independientemente de la edad gestacional de la madre y sin enfermedad aparente en el período neonatal.

Criterios de exclusión

- Recién nacidos con malformaciones congénitas graves.
- Recién nacidos hijos de madres con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivas.

Esquema de inmunización pasiva-activa

Los recién nacidos seleccionados recibieron 10 µg (0,5 mL) de Heberbiovac-HB® y 100 UI (1 mL) de Ganmahep B en las primeras 12 h de nacidos, ambas en la región anterolateral del muslo izquierdo y derecho, respectivamente, por vía

intramuscular (IM). Además, recibieron 10 µg (0,5 mL) de Heberbiovac-HB® en los meses 1, 2 y 12 meses de nacidos.

Técnicas serológicas

- **Hepanostika HBsAg Ultra para la detección de HBsAg (Biomérieux).** Es un método inmunoenzimático (ELISA) tipo *sandwich*. Se utilizó un lavador automático Washer-430, Biomérieux, Francia; la lectura se realizó en lector MRX Microplate Reader a una longitud de onda de 450 nm o 450 y 620-700 nm como referencia. Cuando el HBsAg estuvo presente se desarrolló color. Dentro de ciertos límites, la cantidad de HBsAg en la muestra es proporcional a la intensidad de la coloración. La validez de la prueba y el valor de corte fueron calculados según fórmulas correspondientes. Una muestra fue reactiva si la absorbancia fue mayor o igual al valor de corte. Un resultado reactivo indicó que la muestra analizada contenía HBsAg o un factor de reacción inespecífico.
- **Hepanostika HBsAg Ultra Confirmatorio (Biomérieux).** Se les realizó a todas las muestras de los pacientes incluidos en el estudio repetidamente reactivas en Hepanostika HBsAg Ultra. Si la muestra tenía una absorbancia $\leq 2,0$ se analizó sin diluir y con una absorbancia $> 2,0$ fueron previamente diluidas. Después de una incubación entre 15 a 30 °C durante 16 a 24 h se transfirieron 100 µL del contenido de los pocillos correspondientes a las tiras microELISA del estuche Hepanostika HBsAg Ultra y se prosiguió con los reactivos del análisis de pesquisaje, como en el acápite anterior. Un resultado reactivo para el HBsAg confirmado indica que la muestra contiene HBsAg. Un resultado reactivo no confirmado indica que la muestra contiene sustancia de reacción inespecíficas.
- **UMELISA anti-HBsAg para la detección de anticuerpos totales anti-HBsAg [Centro de Inmunoensayo (CIE), La Habana, Cuba].** Este ensayo inmunoenzimático está diseñado para la detección cuantitativa de anticuerpos anti-HBs. Se preparó una curva estándar de 25 y 50 UI/L de anti-HBsAg. En una cubeta de dilución se mezcló la solución de HBsAg con cada una de las muestras, el control negativo y los estándar de 25 UI/L y 50 UI/L y se incubó a 37 °C durante 16-24 h en cámara húmeda. Posteriormente, se homogenizó la mezcla preincubada, se transfirió 10 mL de la misma a cada pocillo de las tiras de reacción y se incubaron 2 h a 37 °C en cámara húmeda; luego se realizaron 6 lavados en un lavador automático MW2001, TecnoSUMA, Cuba. Se añadió el conjugado y se incubó 2 h en las condiciones previamente descritas; transcurrido este tiempo se realizó otro ciclo de lavados y se adicionó el sustrato, cuya hidrólisis durante 30 min a 37 °C en cámara húmeda generó un producto fluorescente. Las muestras que contenían anti-HBs bloquearon los determinantes antigénicos del HBsAg, inhibiendo la reacción y ocurriendo una reducción

de la señal, siendo proporcional a la concentración de anti-HBs. La validación e interpretación de los resultados se realizó automáticamente por el lector PR-521, TecnoSUMA, Cuba y el programa paquete de Software para lectores de tiras versión 8.0.

Los niveles de anti-HBs protectores son por encima de 10 UI/L, las muestras comprendidas entre 10 y 50 UI/L pudieron ser cuantificadas, las muestras que se encontraron por debajo de 10 UI/L se expresaron como < 10 UI/L y las superiores a 50 UI/L se diluyeron para conocer su concentración y se multiplicó el valor obtenido por el factor de dilución para obtener las UI/L presentes.

Definiciones utilizadas en la investigación

Criterios de infección por el VHB: Fue definida por la presencia de HBsAg en el suero.

Criterios de seroprotección al VHB: Fue definida como título de anti-HBs igual o mayor a 10 UI/L. De acuerdo con este título la calidad de la respuesta fue clasificada por Bello M, et al (6) en:

No respondedores: título anti-HBs < 10 UI/L.

Hiporrespondedor: título anti-HBs entre 10 y 99 UI/L.

Normoprotector: título anti-HBs entre 100 y 999 UI/L.

Hiperrespondedor: título anti-HBs es \geq a 1000 UI/L.

Consideraciones éticas

Se les brindó de forma oral y escrita a las madres toda la información referente al estudio, con vista de obtener voluntariamente por escrito, mediante el Modelo de Consentimiento Informado, su disposición para que su hijo fuera incluido en el ensayo clínico. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de cada institución participante.

Análisis estadístico

Los resultados de las pruebas serológicas fueron procesados y analizados utilizando el paquete estadístico SPSS versión 11.5 y Epidat 3.1. Para el análisis de la información se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel. Se calcularon los títulos promedios geométricos (TPG) por los grupos de edades preestablecidos (3 días, 7 meses y 18 meses de nacidos). Para calcular los TPG, primeramente, los

Tabla 1. Presencia de HBsAg en hijos de madres positivas a los 3 días, 7 y 18 meses de vida, 2005-09.

HBsAg	3 días		7 meses		18 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
Positivos	7	8,04	1	1,14	3	3,44
Negativos	80	91,95	86	98,85	84	96,55
Total	87	100	87	100	87	100

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. IPK/2005-09.

títulos de anti-HBs fueron transformados en escala de \log_{10} y se calculó el anti \log_{10} del total de muestras.

$$TPG = \text{anti } \log_{10} (\epsilon \log_{10} X_i) / n$$

El TPG de los niveles de anti-HBs fue calculado con un intervalo de confianza de 95%. El valor de $p < 0,05$ fue tomado como significación estadística. La prueba de Chi cuadrado de independencia y la prueba de ANOVA se utilizó para establecer las asociaciones entre la seroprotección y títulos ≥ 100 UI/L.

Resultados y Discusión

Identificar la infección en hijos de madres HBsAg(+) a los 3 días, 7 meses y 18 meses de nacidos después de aplicada la inmunización

De un total de 87 niños recién nacidos que se incluyeron en el estudio y recibieron la inmunización con la vacuna Heberbiovac-HB® y Ganmahep B, los resultados de la presencia de HBsAg en cada uno de los tiempos se muestran en la Tabla 1. Al tercer día de nacido, 7 (8,04%) de las muestras fueron positivas al HBsAg, 1 (1,14%) a los 7 meses y 3 (3,44%) a los 18 meses de vida, el resto de las muestras fueron negativas al HBsAg en cada uno de los tiempos analizados.

En Cuba la prevalencia de infección por el VHB es baja en relación con otras regiones del mundo, sin embargo, es responsable de numerosos casos de hepatitis viral aguda, secuelas e incluso defunciones. Por ello es una entidad sometida a estrecha vigilancia (6).

Los resultados obtenidos a los tres días sobre la positividad al HBsAg no se pudieron comparar con otros trabajos realizados en Cuba, ya que esta es la primera investigación que muestra resultados de este tipo.

En Japón se estudiaron dos grupos de niños: el primero, hijos de madres HBsAg (+) y el segundo, con HBsAg (+) y HBeAg (+). Los recién nacidos fueron tratados con dos dosis de IGHB y por lo menos tres dosis de vacuna derivadas de plasma. Antes de los dos meses de nacidos la proporción de positividad al HBsAg fue de un 3% y 2%, respectivamente (7). Numerosos trabajos realizados en Cuba difieren de los resultados obtenidos a los 7 meses, reportándose que con el uso solo de la vacuna los porcentajes de positividad al HBsAg en hijos de madres infectadas son superiores a los obtenidos en este trabajo. Como muestra de ellos tenemos 6,4% y 5,6% de positividad (8, 9), así como 5,9%; 3,4% y 5,7% en el mismo grupo de edad (4, 6, 10).

Estudios realizados en Taiwán en un grupo de 94 niños tras recibir IGHB antes de las 24 h de nacidos y tres dosis de vacuna recombinante, muestran que solo 1% de los niños presentó infecciones subclínicas, siendo similar este resultado al obtenido en esta investigación (11). En España,

de un total de 85 niños a los que se les aplicó este esquema conjunto, solo un niño desarrolló infección a los 12 meses y los demás mantuvieron niveles altos de anti-HBs durante los primeros 6 meses de vida (12).

A los 18 meses de edad, autores cubanos encontraron porcentajes de positividad en los hijos de madres HBsAg (+) comparables con los obtenidos en esta investigación, donde se reportan valores de 3,3% después de un esquema de inmunización con la vacuna Heberbiovac-HB® (13).

Otros autores, con resultado similares a los de este estudio, demostraron la eficacia de la inmunización pasiva-activa y se observó que de 83 niños que recibieron la IGHB y las tres dosis de la vacuna solo el 4% se convirtieron en portadores crónicos (14).

En Taiwán, zona de alta prevalencia, se evidenció en un estudio en niños a los 18, 24, 36 y 48 meses resultados superiores a los nuestros. El 14,2% de los hijos de madres con elevada carga viral fueron positivos al HBsAg con la inmunoprofilaxis conjunta y en el grupo que solo se utilizó la vacuna el porcentaje de positividad aumentó a 19,7%, demostrando que la inmunoprofilaxis conjunta para el VHB es factible, debiéndose estipular esta estrategia en los demás países asiáticos (15).

Evaluación de HBsAg y títulos de anti-HBsAg en los niños con HBsAg(+) en cada uno de los grupos de edades estudiados

De los 87 niños incluidos en el estudio, 11 (4,2%) resultaron positivos aún con el uso de la Ganmahep B y la vacuna Heberbiovac-HB®.

En la Tabla 2 se muestra el comportamiento de los títulos de anti-HBs en los niños con HBsAg (+) en cada uno de los tiempos estudiados. Los 7 casos positivos al tercer día de nacidos, tras las demás dosis de vacunas, respondieron adecuadamente, manteniéndose entonces la presencia de anti-HBs a los 7 y 18 meses, predominando los títulos normoprotectores. A los 7 meses de edad solo un caso fue positivo y se negativizó a los 18 meses con títulos elevados de anti-HBs y los 3 últimos casos fueron positivos a los 18 meses de nacidos.

Los niños que presentaron HBsAg (+) a los 3 días de nacidos y respuesta de anti-HBs en los restantes meses, posiblemente se deba a una infección intrauterina durante el embarazo.

La ausencia de HBsAg en los restantes tiempos hace pensar en la rápida neutralización producto de la gammaglobulina, ya que la absorción por vía intramuscular comienza alrededor de 20 min después de su aplicación y la concentración máxima que se alcanza en sangre depende de la edad, del estado físico del paciente y se consigue generalmente entre los 2 y 6 días siguientes. Además, la positividad del HBsAg puede estar relacionada con una antigenemia transitoria inducida por la vacuna recombinante después de aplicada, que puede durar hasta 5 días después de su aplicación en estudios realizados en donantes, hemodializados y niños (16).

Hallazgos similares en cuanto a la positividad a los 7 meses, fueron encontrados por Zanetti que reportó que dos niños tras recibir una dosis de inmunoprofilaxis pasiva y tres dosis de vacuna desarrollaron infección crónica a los 6 meses de edad, presuntamente fueron infectados antes de comenzar

Tabla 2. Comportamiento de los títulos de anti-HBs en los niños con HBsAg (+), según los tres grupos de edades estudiados, 2005-2009.

Casos	HBsAg			Anti-HBs (UI/L)		
	3 días	7 meses	18 meses	3 días	7 meses	18 meses
1	P	N	N	<10	669	187
2	P	N	N	<10	20	134
3	P	N	N	<10	36	215
4	P	N	N	<10	1012	228
5	P	N	N	<10	933	232
6	P	N	N	<10	232	14
7	P	N	N	<10	115	4137
8	N	P	N	245	<10	1132
9	N	N	P	943	215	<10
10	N	N	P	126	135	<10
11	N	N	P	217	13	<10

P: positivos. N: negativos.

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. IPK/2005-09.

la profilaxis y un niño fue positivo al HBsAg a los 9 meses de edad al parecer por no responder previamente a la vacuna (17).

La infección ocurrida, a pesar de la profilaxis, puede ser atribuible a la infección en el nacimiento por una pobre respuesta inmune del niño a la vacuna o porque la madre presentó elevados niveles de ADN-VHB. La gammaglobulina aplicada a los niños hijos de madres HBeAg (+) puede mejorar la protección de los infantes, quienes son destinados a tener una pobre respuesta a la vacuna. Estudios realizados demuestran que la infección de los niños nacidos de estas madres con HBeAg (+) ocurre en 1 de 8 que reciben inmunoprofilaxis pasiva-activa y en 3 de 8 niños que reciben solamente la vacuna (18).

Evaluar la presencia de anticuerpos HBsAg en hijos de madres HBsAg(+) a los 3 días después de aplicada la inmunización pasiva

En la Tabla 3 se muestra que entre 100-999 UI/L se encontraron los mayores porcentajes de títulos de anti-HBs, siendo de 58,7%, o sea, diez veces por encima del título protector, lo que se considera una buena protección inducida por la Ganmahep B. A los 7 meses de nacidos, tras tres dosis de vacuna Heberbiovac-HB®, se obtuvo un 67,4% de títulos por encima de 100 UI/L.

A los 18 meses de nacidos, después de haber sido inmunizados pasiva-activamente al nacimiento y tras cuatro dosis de la vacuna se encontró un 61,9% de títulos por encima de 100 UI/L. Predominó la normorrespuesta en los tres tiempos estudiados.

En Cuba se han realizado estudios anteriores de evaluación de respuesta inmune frente a la vacuna recombinante en el programa de vigilancia de recién nacidos, hijos de madres HBsAg (+) a los 7 meses de edad y en ellos el 4,1%; 5,2% y 2,0% de los niños no estuvieron protegidos (< 10 UI/L). Estos resultados son diferentes a los nuestros, predominando en cada uno la normoprotección (4, 6, 10).

Zanetty en un estudio para evaluar la eficacia protectora de la IGHB encontró que el 62,3% de los niños vacunados tenían niveles de protección por encima de 1000 UI/L, 34,2%, entre 100 y 1000 UI/L, y el 3,5% por debajo 100UI/L, resultado diferente al nuestro, donde predominaron las normo respuestas (17).

Al comparar los títulos ≥ 100 UI/L de los tres días de nacidos (60,0%), producto al uso de la Ganmahep B con el resultado obtenido a los 7 meses (67,4%), encontramos que existen diferencias significativas entre ambas edades con una $p < 0,05$.

A los 18 meses de vida el porcentaje de los niños no respondedores disminuyó considerablemente debido a que la tercera dosis de vacuna actúa como dosis de refuerzo.

Al comparar los títulos ≥ 100 UI/L de los 7 meses de nacidos (67,4%), con el resultado obtenido a los 18 meses (61,9%), encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas edades ($p = 0,03$).

Comparación entre los niveles de seroprotección (anti-HBs) en los niños a los 3 días, 7 y 18 meses de nacidos

El 92,5% de los niños resultaron seroprotectidos a los 3 días, a los 7 meses el 89,5% y a los 18 meses de vida el 97,6%. Si comparamos cada grupo estudiado observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de los grupos, entre 3 días y 7 meses ($p=0,04$); entre 7 y 18 meses ($p=0,004$).

Resultados superiores a la seroprotección a los 7 meses se han obtenido en numerosas investigaciones que se han realizado en Cuba, en el Programa de Vigilancia Epidemiológica con el uso de la vacuna recombinante (4, 8, 9, 10, 13).

Poovorawan y cols encontraron resultados superiores tras un esquema de inmunización similar al nuestro, con una protección de 96,2% a los 12 meses, demostrando que esta estrategia proporciona protección inmediata contra el HBsAg (19).

A los 18 meses de vida el porcentaje de los no respondedores disminuyó y con este se produjo un aumento de la seroprotección en los niños en este tiempo. Anteriormente, autores cubanos obtuvieron una seroprotección de 95,4% (13).

Comparación entre el Título Promedio Geométrico (TPG) de los anti-HBs en los tres grupos en estudio

Obtuvimos valores de TPG de 72,49 UI/L (IC al 95%: 72,353-72,627) a los tres días de nacidos; a los 7 meses fue de

Tabla 3. Calidad de la respuesta de anti-HBs en hijos de madres con HBsAg (+) a los 3 días, 7 meses y 18 meses, 2005-2009.

Anti-HBs (UI/L)	3 días		7 meses		18 meses	
	No.	%	No.	%	No.	%
< 10	6	7,5	9	10,4	2	2,3
10-99	26	32,5	19	22,0	30	35,7
100-999	47	58,7	38	44,1	31	36,9
≥ 1000	1	1,2	20	23,2	21	25,0
Total	80	100	86	100	84	100

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, IPK/2005-09.

168,66 UI/L (IC al 95%: 168,481-168,839) y a los 18 meses de 175,62 UI/L (IC al 95%: 175,448-175,792).

Estudios realizados en Cuba a través de la vigilancia epidemiológica muestran resultados superiores al nuestro, tal es el caso de Bello y cols, con resultados de 233,3 UI/L con el uso solo de la vacuna recombinante a los 7 meses de edad (10). Si comparamos los tres grupos, observamos que a medida que fueron incrementándose las dosis de vacunas en los recién nacidos, los TPG fueron incrementándose también, existiendo diferencias significativas entre los tres grupos de edades en estudio.

A los 18 meses los resultados de los TPG de la vacuna recombinante en los niños hijos de madres portadoras al VHB fue también superior al nuestro, 3 294 UI/L (13).

Los resultados encontrados en la literatura refieren valores superiores a los nuestros, tales como en un grupo de niños iraníes, en los que se encontraron TPG de 1.358 UI/L, 401UI/L (20).

La aplicación combinada de la gammaglobulina hiperimmune antihepatitis B cubana y la vacuna recombinante Heberbiovac-HB® en hijos de madres HBsAg (+), disminuye la transmisión perinatal de la HB a los 7 meses de vida; a los 3 días de nacidos predominaron los títulos de anti-HBs normoprotectores como resultado de la inmunización pasiva.

También posterior a la inmunización pasiva-activa predominó la normorrespuesta a los 7 y 18 meses de vida. Con el uso conjunto de la inmunización pasiva-activa se encontró una seroprotección elevada al VHB, siendo mayor a los 18 meses, con diferencias significativas entre los tres grupos de estudio.

Los TPG de los anti-HBs en los tres tiempos estudiados fueron adecuados, siendo mayor a los 18 meses.

Referencias

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
2. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepatol* 2009;16:94-103.
3. Milne A, West JD, Chinh DV, Moyes ChD, PoerschikeG. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in newborn Vietnamese infants. *J Med Virol* 2002;67(3):327-33.
4. Rodríguez L, Bello M, Delgado G, Gutiérrez A, Díaz M, Montalvo MC, et al. Eficacia de la inmunización en lactantes de alto riesgo de infección por el virus de la hepatitis B. *Experiencia cubana. Saludarte* 2006;4(3):188-93.
5. Kuru U, Turan O, Kuru N, Saglam Z, Alver A. Results of vaccinated infant born to HbsAg positive mothers with different hepatitis doses. *Turk Pediatr* 1995;37(2):93-102.
6. Bello M, Rodríguez L, Díaz M, Lai R, Delgado G, Montalvo MC, et al. Marcadores serológicos en lactantes de alto y bajo riesgo de infección por el virus de la hepatitis B inmunizados con una vacuna recombinante cubana. *Rev Pediátrica* 2006;8(1):7-14.
7. Eto T, Shiraki K. National project on the prevention of mother to infant infection by hepatitis B virus in Japan. *Pediatrics International* 1989;31(6):681-4.
8. Díaz M, Rodríguez L, Delgado G, Pedroso P, Díaz B, Bravo JR. Efectividad de la vacuna Heberbiovac-HB® en niños hijos de madres positivas al AgsHB. *Av Biotecnol Mod* 1997;14(4):37.
9. Rodríguez L, Díaz M, Delgado G, Pedroso 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;5:46.
10. 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 Cub Med Trop* 2004;56:31-4.
11. Yang YJ, Liu CC, Chen TJ, Lee MF, Chen SH, Shih HH, et al. Role of hepatitis B immunoglobulin in infants born to hepatitis B e antigen - negative carrier mothers in Taiwan. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(7):584-8.
12. Esteban JI, Genesca J, Esteban R, Hernandez JM, Seijo G, Buti M. et al. Immunoprophylaxis of perinatal transmission of the hepatitis B virus: efficacy of hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine in a low-prevalence area. *J Med Virol* 1986;18(4):381-91.
13. Bello M, Rodríguez L, Delgado G, Gutiérrez A, Montalvo MC, Sariego S, et al. Resultados de la vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) 2000-2007. En: Delgado G, editor. *Taller Nacional de Hepatitis; Junio 17-18; La Habana, Cuba: Vicedirección de Higiene y Epidemiología, MINSAP; 2008.*
14. Cladd ES, Taylor PE, Ton MJ. Yeast Recombinant hepatitis B vaccine efficacy with Hepatitis B immune Globuline in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987;257(19):2612-6.
15. Chen DS, Hsu HM, Bennett CL, Pajean TS, Blumberg B, Chang PY, et al. A program for eradication of hepatitis B from Taiwan by a 10 years, four - dose vaccination program. *Cancer causes Control* 1996;3:305-11.
16. Davis AR, Brotchie HL, Mundkur BA, Ismay SL. Transient hepatitis B surface antigenemia in a blood donor after a combination hepatitis A and B vaccine. *Transfusion* 2003;43:545.
17. Zanetti AR, Dentico P, Blanco CV, Sagnelli E, Villa E, Ferroni P, et al. Multicenter trial on the efficacy of HBIG and vaccine in preventing perinatal hepatitis B. *J Med Virol* 1986;18(4):327-34.
18. Wheeley SM, Jackson PT, Boxall EH, Tarlow MJ, Gatrad AR, Anderson J, et al. Prevention of perinatal transmission of

- hepatitis B virus (HB V): A comparison of two prophylactic schedules. *J Med Virol* 1991;25(3):212-5.
19. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chmdermpadetsuk 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.
20. Jafarzadeh A, Zarei S, Shokri F. Low dose revaccination induces robust protective anti-HBs antibody response in the majority of healthy non-responder neonates. *Vaccine* 2008;26(2):269-76.

Serological evaluation of active-passive immunization for the prophylaxis of perinatal transmisión of hepatitis B

Abstract

The joint administration of the anti-hepatitis B gammaglobulin and the vaccine is worldwide recommended for the prevention of perinatal transmission to children from HBsAg(+) mothers. As a preventive measure of transmission, passive-active immunization was evaluated after 3 days and at 7 and 18 months of life. Eighty-seven sera from children from HBsAg(+) mothers were studied; these sera were collected 3 days, and 7 and 18 months after birth, for a total amount of 261 samples. Newborns were administered a dose of Cuban Human Anti-hepatitis B Immunoglobulin (Ganmahep B) and a dose of the Cuban recombinant vaccine Heberbiovac-HB® before the first 12 hours after birth. Afterwards, the vaccination scheme at months 1, 2, and 12 was followed. Children were evaluated with HBsAg and anti-HBs markers. At the third day, 8.0% of the children were HBsAg(+); the 92.5% of HBsAg(-) children turned out to be seroprotected. At 7 months of age, 1.1% was HBsAg(+), seroprotection of HBsAg(-) children was 89.5%. At 18 months of age, 3.4% was HBsAg(+), with a 97.6% of protection of HBsAg(-) children. The normoprotective response was predominant at the three periods of time, with statistically significant differences in seroprotection and titers = 100 UI/L. Geometric Mean Titer (GMT) values were 72.9 UI/L, 168.66 UI/L and 175.62 UI/L, respectively, with statistical significance among them. It is suggested that the use of Ganmahep B, along with the administration of the Cuban vaccine reduces the risk of HBV perinatal transmission and this is the first study carried out in Cuba to evaluate the prophylactic efficacy within this risk group.

Keywords: HBsAg, hepatitis, vaccine, perinatal, prophylaxis.

Recibido: Septiembre de 2011

Aceptado: Diciembre de 2011