

15684

0.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARIA GENERAL

T.D.
5/51

Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 213 número 35 del libro
correspondiente.

Sevilla, 19 MAYO 1989

El Jefe del Negociado de Tesia,

"ESTUDIO, SEGUIMIENTO Y PREVENCION DE LA TRANSMISION
VERTICAL DEL VIRUS B DE LA HEPATITIS".



Tesis para optar al Grado de Doctor,
presentada por:



Gustavo José Silva García.

Sevilla, Mayo de 1989.

FACULTAD DE MEDICINA
CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA
Prof. Dr. JOSE GONZALEZ HACHERO

41009 - SEVILLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO
«VIRGEN MACARENA»
AVDA. DR. FEDRIANI S/N
TELEF. 37 84 00. EXT. 1364

D. JOSE GONZALEZ HACHERO, CATEDRATICO DE PEDIATRIA Y
PUERICULTURA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.

CERTIFICA:

Que bajo su dirección; D. Gustavo José Silva Garcia
ha realizado el trabajo de investigación denominado: ES-
TUDIO SEGUIMIENTO Y PREVENCION DE LA TRANSMISION VERTI-
CAL DEL VIRUS B DE LA HEPATITIS, con el que aspira a ob-
tener el GRADO DE DOCTOR.

Y para que conste donde proceda, firmo en Sevilla a
Veintidos de Mayo de mil novecientos ochenta y nueve.



Fdo. Prof. J. Gonzalez Hachero

AGRADECIMIENTOS

Quiero hacer patente mi agradecimiento a todas aquellas personas, que de una forma u otra hicieron posible la realización de este estudio, especialmente:

- Al Prof. D. José González Hachero, catedrático de Pediatría de la Facultad de Medicina de Sevilla, por su dirección científica y paciente ayuda.

- A la Dra. Ma Carmen Nogales Pérez, Microbióloga del Hospital de Valme, por su amplia e incondicional colaboración en muchos de los aspectos del estudio.

- A todos los compañeros del Servicio de Pediatría del Hospital de Valme, por su valiosa colaboración.

- A todos los compañeros de los Servicios de Toco-ginecología, Análisis Clínicos y Medicina Preventiva del Hospital de Valme, por su valiosa colaboración.

- A D. José Antonio Guerrero, estadístico del Hospital de Valme, por la realización de los cálculos estadísticos.

- A D. José Luis García López, del Servicio de Microbiología, actualmente en el Hospital Virgen de la Macarena, por su ayuda en la puesta en marcha de este trabajo.

DEDICATORIA

- . A Marisol, por toda la paciencia y confianza que ha demostrado.
- . A mis hijos Elena y Gustavo, por todo el tiempo que no he podido dedicarles.
- . A mis padres y hermanas.

INDICE

	Pág
I. INTRODUCCION	2
Importancia de la infección por el virus B de la hepatitis	2
Características del virus	4
Epidemiología	11
Transmisión del virus	14
Transmisión horizontal	15
Transmisión vertical	18
Colectivos de alto riesgo	25
Tipos clínicos de infección	27
Consecuencias de la infección materna para los niños	32
Marcadores serológicos del virus B	35
Prevención de la infección por el virus	45
Prevención de la transmisión vertical	58
Abreviaturas empleadas	66
II. HIPOTESIS DE TRABAJO	68
III. MATERIAL Y METODOS	71

	Pág
IV. RESULTADOS	89
GESTANTES	89
NIÑOS	91
FAMILIARES	111
TABLAS	115
V. DISCUSION	142
VI. CONCLUSIONES	156
VII. RESUMEN	161
VIII. BIBLIOGRAFIA	166

I. INTRODUCCION

IMPORTANCIA DE LA INFECCION POR EL VIRUS B DE LA HEPATITIS.

La infección por el virus B de la hepatitis (VBH) constituye por distintas razones un importante problema de salud pública en todo el mundo. Una de ellas es el elevado número de portadores crónicos del virus, que se calcula supera la cifra de 200 millones de personas. Otra importante razón es la elevada frecuencia con que dá lugar a la aparición de hepatitis agudas, que comportan incomodidades y riesgos para quiénes la padecen y suponen una importante carga económica para la sociedad. Finalmente, también debe recordarse que los portadores crónicos del virus pueden presentar, y sufrir las consecuencias, distintos tipos de enfermedad hepática crónica, entre los que se incluyen, junto a los tipos de hepatitis crónica, la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular primario.

Se calcula que en España entre 60.000 y 80.000 personas adquieren la enfermedad cada año y que existen entre 500.000 y 600.000 portadores crónicos del VBH.

La hepatitis por virus B seguramente es una enfermedad que se remonta a la antigüedad. Ya en la época de los egipcios habían casos descritos de enfermedades hepáticas y brotes epidémicos.

El primero en relacionar la aparición de hepatitis aguda con la inoculación parenteral fue Lürman en el año 1883 en Bremen (Alemania) con ocasión de una campaña de vacunación antivariólica.

La etiología de la misma empezó a conocerse a partir de 1944. En ese año MacCallum en Estados Unidos (1) sugiere la existencia de un agente filtrable en el suero de los enfermos como el responsable de la enfermedad a la que llamó en 1947 hepatitis B y que puso en relación al uso de jeringas y agujas mal esterilizadas.

En 1967 Krugman en New York (2) estableció la existencia de dos tipos diferentes de hepatitis, la hepatitis A llamada por él MS-1 y la hepatitis B llamada por él MS-2.

El mayor impulso en el conocimiento de la hepatitis B se produjo en el año 1963 siguiendo al descubrimiento casual por Blumberg de un antígeno en el suero de aborígenes australianos que formaba una línea de precipitación con el suero de pacientes hemofílicos politransfundidos, al que llamó Antígeno Australia, y que halló a menudo en pacientes afectos de leucosis aguda y de Síndrome de Down (3-5). Este antígeno se asoció a partir de 1968 con la hepatitis B (6,7), observándose como la sangre que lo contenía transmitía

la enfermedad. A partir de 1970 los bancos de sangre fueron capaces de detectarlo, reduciendo así la incidencia de hepatitis B postransfusionales. Posteriormente el Antígeno Australia se identificó como el material de superficie del VBH llamándose de forma definitiva antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). Por este descubrimiento Blumberg obtuvo el premio Nobel de Medicina en 1976.

En 1970 Dane describió unas partículas parecidas a virus ("virus-like") en el suero de pacientes con el Antígeno Australia (8). Estas partículas, denominadas partículas de Dane, con posterioridad se identificaron como el VBH completo.

En los últimos años se ha logrado profundizar en el conocimiento de numerosos aspectos tanto de la infección como del agente que la produce. Estos avances han permitido el desarrollo de vacunas específicas sumamente valiosas para la prevención de la enfermedad y la realización de estudios terapéuticos con agentes antivíricos en pacientes con infección crónica.

CARACTERISTICAS DEL VBH.

El VBH es un virus complejo que pertenece al grupo de los Hepadnavirus, así denominados por poseer un genoma constituido por ácido desoxirribonucléico y ser hepatotropos en distintos animales (9,10). A este grupo pertenecen también los virus de la hepatitis de la marmota, de la ardilla corredora y del pato de Pekín, todos ellos de características muy similares al de la hepatitis humana. El estudio de los virus de estos animales ha facilitado el conocimiento del VBH dado el

fracaso de todos los intentos realizados de cultivarlo in vitro.

El exámen al microscópio electrónico del suero de individuos infectados por el VBH muestra dos tipos de partículas víricas: unas, que corresponden a las partículas de Dane, tienen un diámetro de 42 nm poseen en su interior un núcleo denso y su cubierta externa está integrada por un material lipoprotéico en el que reside la actividad antigénica de superficie (HBsAg). Las otras partículas, esferas de 22 nm de diámetro y formas tubulares del mismo diámetro y longitud variable, están constituidas por un material idéntico al de la envoltura de la partícula de Dane, pero carecen de estructuras centrales (Figura 1).

En el núcleo del virus (nucleocápsida) se detectan el antígeno del core (HBcAg) y el antígeno "e" (HBeAg) y se encuentra el genoma del virus, formado por una doble cadena de ácido desoxirribonucleico (DNA) y una enzima con actividad DNA polimerásica específica (11) (Figura 2).

Además, en la cubierta de la partícula de Dane y posiblemente en algunas formas tubulares, se ha detectado la presencia de receptores capaces de fijar albúmina sérica humana polimerizada (RASHp), que son los que facilitan la fijación del virus al hepatocito. Contra estos receptores (proteínas llamadas pre-S2) aparecen los anticuerpos pre-S2 que dificultan dicha fijación favoreciendo el aclaramiento del VBH (12-14).

Finalmente, hay que señalar que el HBeAg también se encuentra en forma soluble, no particulada, en el suero de algunos individuos infectados por el VBH.

El genoma del VBH está compuesto de una molécula

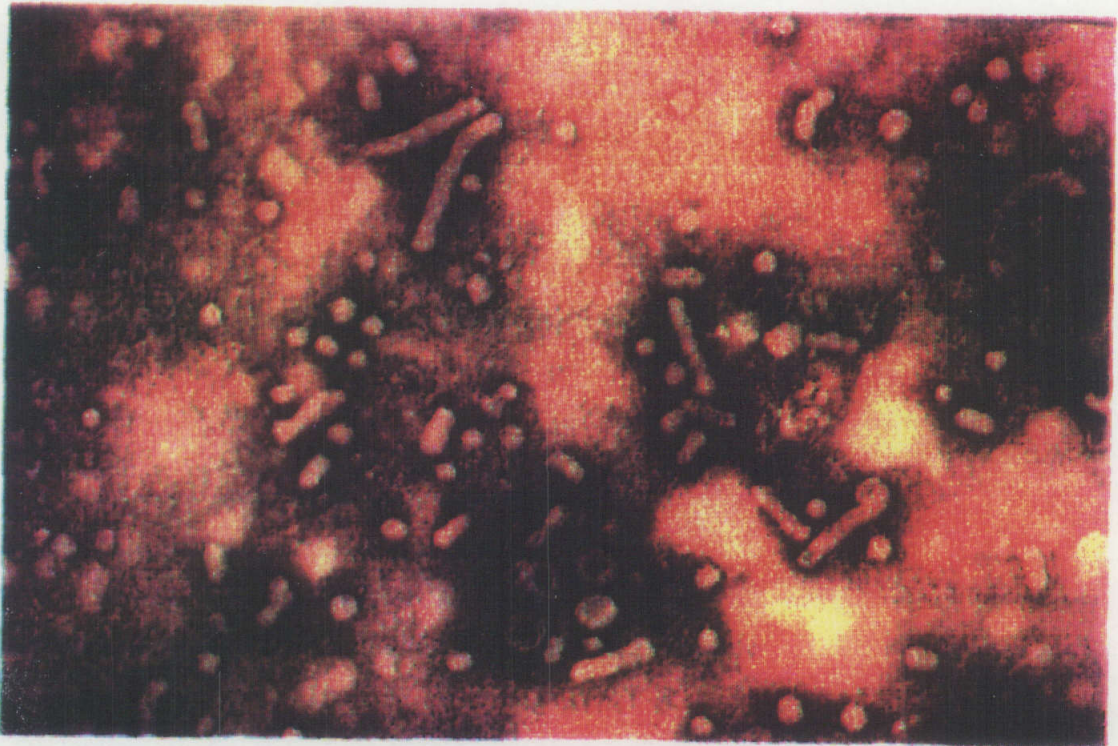


Figura 1. Microscopia electrónica del suero de un portador del virus B de la hepatitis que muestra la presencia de viriones completos y de partículas esféricas y tubulares.

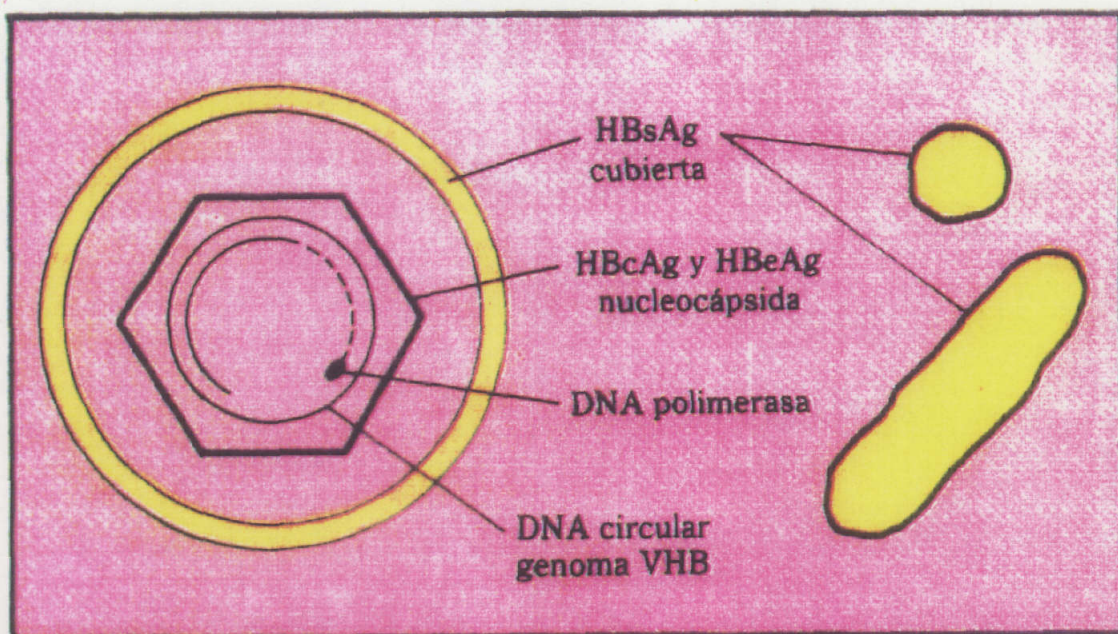


Figura 2. Estructura del VBH. Las formaciones de mayor diámetro son las partículas de Dane(8), que constituyen el virión completo. Está compuesto por una cubierta lipoproteica donde se localiza el HBsAg. En el interior de la cubierta se observa un núcleo denso que es la cápsida del VBH. En este núcleo se detectan el HBcAg y el HBeAg. Asociados a la nucleocápsida se encuentra el genoma del virus, formado por una doble cadena de DNA y una enzima con actividad DNA polimerasa. Una de las cadenas de ácido nucleico del virus está incompleta. Las partículas menores tienen forma esférica o tubular y están formadas por el mismo material que compone la cubierta de la partícula de Dane.

de DNA circular con dos cadenas de diferente longitud. La cadena completa se denomina L o (-) tiene una longitud de 3.200 nucleótidos y la incompleta se denomina S o (+) tiene sólo entre un 50 a 80% de la longitud anterior (15). El genoma del virus tiene al menos cuatro regiones codificadoras:

- a) La región S, que se divide en región pre-S (pre-S1 y pre-S2) que controla la síntesis de los RASHp y en gen S propiamente dicho, que codifica el HBsAg.
- b) La región P, probablemente responsable de la síntesis de la enzima DNA polimerásica.
- c) La región C (Gen C) controla la síntesis de HBcAg y HBeAg.
- d) La región X, que a pesar de tener capacidad codificadora todavía no se ha podido identificar la proteína correspondiente (Figura 3).

Los trabajos experimentales del ciclo replicativo del virus de la hepatitis del pato de Pekín (10) han puesto de manifiesto algunos hechos, que probablemente sean extrapolables al resto de los Hepadnavirus. Este ciclo incluye la transcripción de la cadena L del DNA en una molécula de ARNm de 3.5 Kb, la retrotranscripción enzimática de éste para producir cadenas L y la síntesis de cadenas S por la DNA polimerasa (Figura 4).

Se ha descrito en 1987 en niños de varias poblaciones senegalesas una variante del VBH

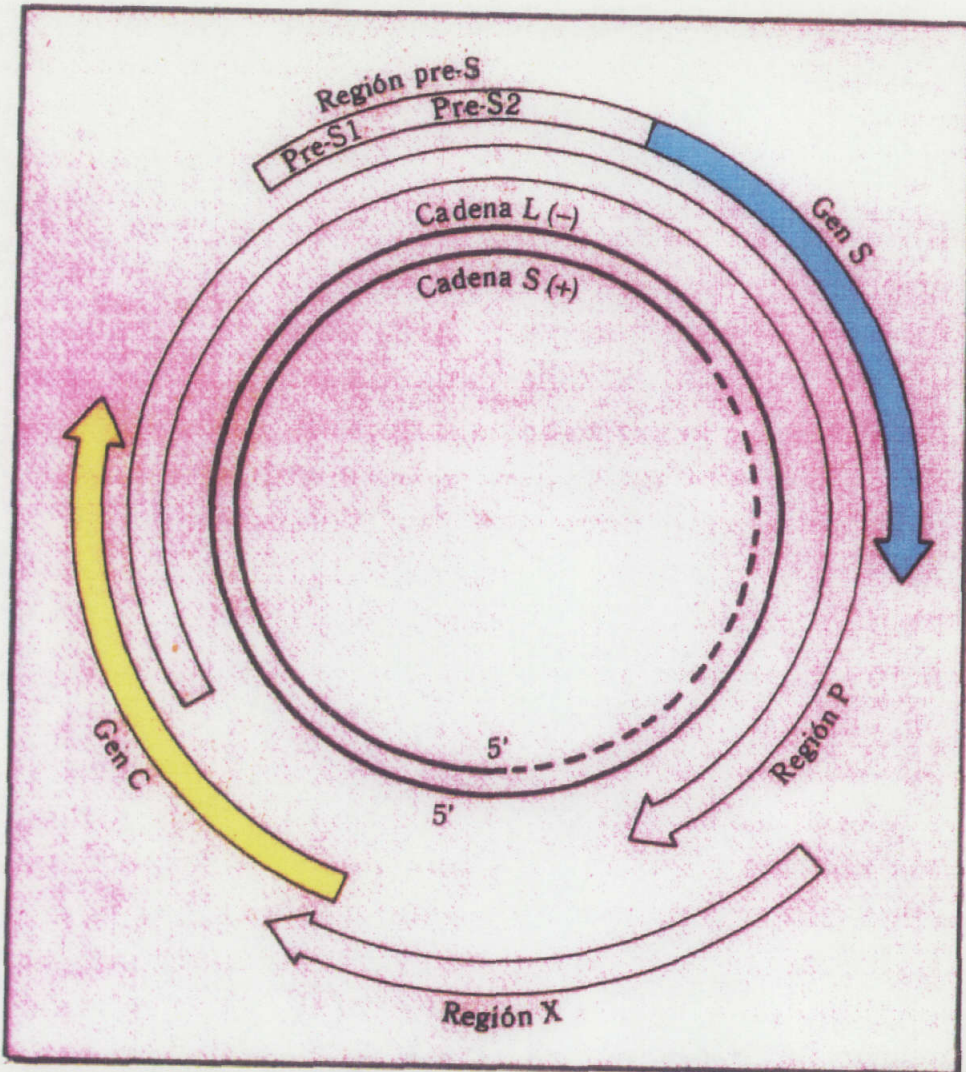


Figura 3. Genoma del VBH. El genoma del VBH está compuesto de dos filamentos de DNA, uno de los cuales está incompleto. La cadena que se transcribe a RNA se denomina L o (-) y tiene una longitud de 3,2 Kb. La otra cadena se denomina S o (+) y tiene sólo el 50-80% de la longitud total (15). Del análisis comparativo de secuencias del DNA del VBH clonadas en células procariotas se deduce la existencia de por lo menos cuatro regiones principales con capacidad codificadora: la región S, que se divide en región pre-S (pre-S1 y pre-S2) que controla la síntesis de las proteínas de unión a la albúmina polimerizada (receptores de albúmina polimerizada) y en gen S propiamente dicho, que controla la producción de HBsAg; la región P, regula probablemente la síntesis de la VBH-DNA polimerasa; el gen C controla la síntesis de las proteínas de la cápsida (HBcAg y HBeAg); y la región X, que tiene capacidad de codificación, pero no se ha identificado todavía la proteína correspondiente.

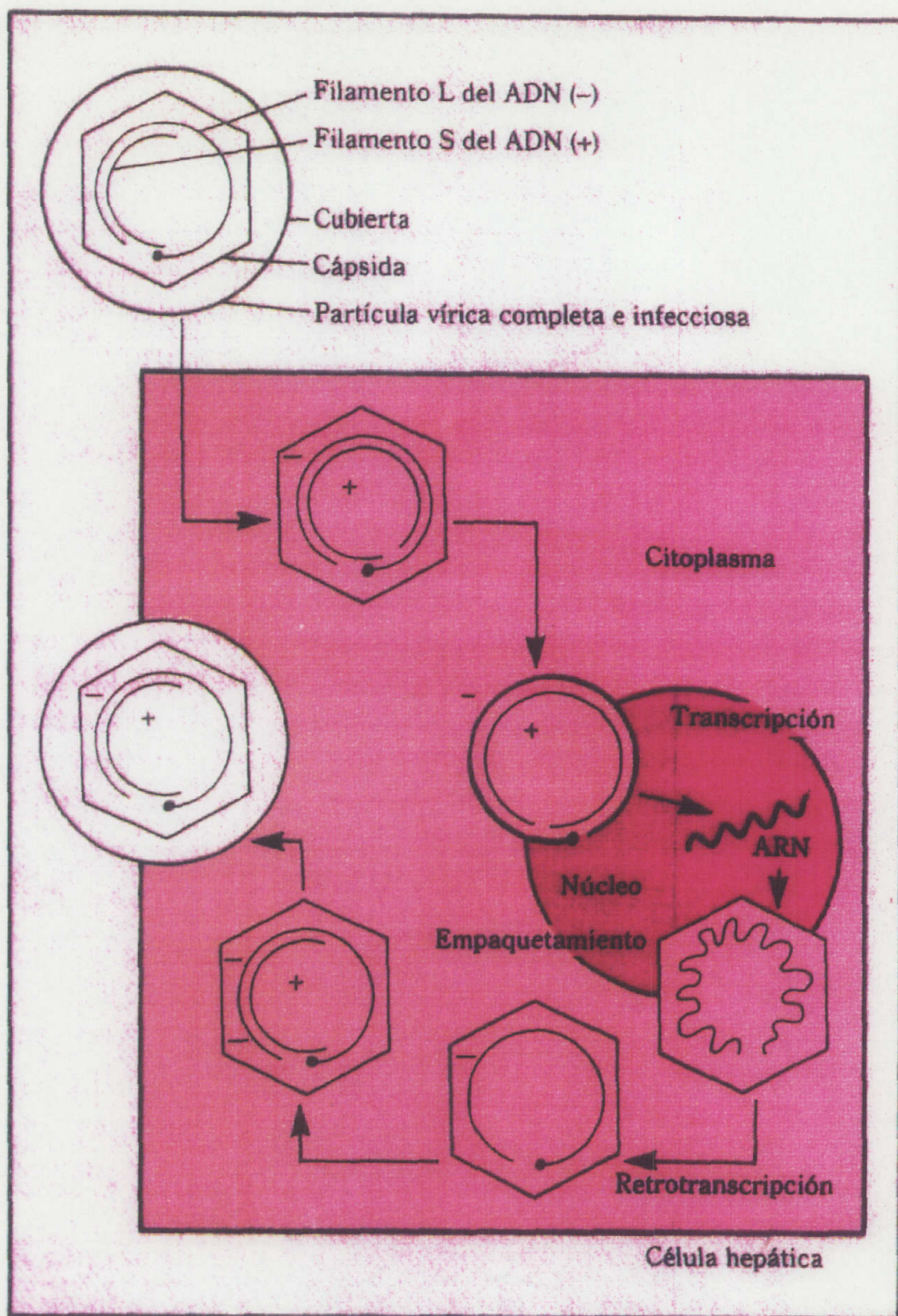


Figura 4. Ciclo biológico del virus de la hepatitis del pato de Pekín(10).

(denominada VBH₂), que tiene un HBsAg y un HBcAg diferentes del VBH clásico pues no aparecen antiHBc ni se desarrollan antiHBs. Estos niños no se encuentran protegidos por la aparición de antiHBs que resultan de una infección por el VBH o de la administración de la vacuna de la hepatitis B (16).

EPIDEMIOLOGIA.

La infección por el VBH está presente en todo el mundo. Se ha detectado su existencia en todas las poblaciones en que se ha estudiado, independientemente de la localización geográfica, del origen étnico o del nivel de desarrollo. Así existe infección por el VBH en los esquimales, en las islas de la polinesia, en las tribus del Amazonas o en los grandes centros urbanos occidentales u orientales (17).

Existen sin embargo notables diferencias en el grado de penetración, fundamentalmente en relación al área geográfica, por lo que se pueden distinguir tres tipos de zona según la prevalencia de la infección. Tabla 1.

En algunos lugares, como el Sudeste de Asia, el Africa subsahariana, el Pacífico occidental y América Latina, la infección es casi universal, con una tasa de portadores crónicos que oscila entre el 5 a 20% de la población y en donde los no portadores presentan, casi en su totalidad, evidencias de infección por el VBH en el pasado, en forma de positividad del antiHBs, del antiHBc o de ambos. Con mucha frecuencia la infección es subclínica en estos países y es muy posible que este hecho tenga relación con la elevada prevalencia en los

TABLA 1. PREVALENCIA DE LA HEPATITIS B EN DISTINTAS AREAS GEOGRAFICAS.

	ENDEMICIDAD ALTA	ENDEMICIDAD INTERMEDIA	ENDEMICIDAD BAJA
HBsAg positivo.	5-20%	1.4-4.9%	Menos del 1.4%
antiHBc y/o antiHBs positivo	70-95%	15-35%	Menos del 15%
DISTRIBUCION GEOGRAFICA	SUDESTE ASIATICO. AFRICA SUBSAHARIANA PACIFICO OCCIDENTAL. AMERICA LATINA.	PAISES MEDITERRANEOS EUROPA ORIENTAL. ORIENTE PROXIMO	ESTADOS UNIDOS, CANADA, AUSTRALIA, NUEVA ZELANDA. NORTE DE EUROPA.

mismos de carcinoma hepatocelular primario relacionado con el VBH. En los países de elevada endemicidad se han podido reconocer dos mecanismos como principales responsables del mantenimiento de la infección:

- a) La transmisión vertical y
- b) La transmisión horizontal en los primeros años de la vida que afecta a los niños que han escapado a la transmisión vertical.

En el otro extremo de la escala se encuentran los países de baja endemicidad, que incluyen los de elevado nivel de desarrollo, como Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y los del Norte de Europa occidental. En ellos, la tasa de portadores es inferior al 1.4% de la población general y menos del 15% de la misma presenta evidencias serológicas de infección pasada por el VBH. En estos países, los individuos infectados pertenecen en su mayoría a colectivos especialmente expuestos a la infección, como adictos a drogas por vía parenteral, personal sanitario, homosexuales masculinos promiscuos, prostitutas y reclusos en prisiones. En estos países la transmisión de la infección tiene lugar por contactos sexuales o por vía percutánea fundamentalmente.

Entre ambos extremos se sitúan otras zonas con un grado intermedio de endemicidad, en las que la tasa de portadores oscila entre el 1.4 a 4.9% de la población y los signos serológicos de infección en el pasado se detectan en el 15 a 35% de la misma. En esta categoría se encuadran los países de Europa oriental, Oriente próximo y los del área mediterránea, entre ellos España, en donde el número de portadores oscila entre el 1.4 a 1.8% de la población y alrededor del 18% de la

misma presenta antiHBc y/o antiHBs positivos. En estas zonas intervienen todos los mecanismos de transmisión, vertical, intrafamiliar, sexual, parenteral, sin que, de forma global, pueda atribuirse una mayor responsabilidad a ninguno de ellos.

Transmisión del VBH.

No se conoce ningún reservorio animal importante del VBH. Aunque existen evidencias aisladas de que algún primate superior no humano haya podido ser infectado en la naturaleza, no existe ninguna prueba de que éstos puedan ser fuentes de infección para el hombre. De hecho la transmisión entre ambos estaría enormemente dificultada por las específicas formas de transmisión que requiere este virus. No hay reservorio hídrico y si bien ha podido demostrarse positividad para el HBsAg en conducciones del alcantarillado y en algunos moluscos costeros, ninguna evidencia soporta que puedan jugar algún papel en la transmisión de la enfermedad.

El único reservorio del virus está constituido por los individuos infectados, reservorio particularmente amplio pues se estima:

- a) En más de 200 millones el número de portadores crónicos existentes actualmente en el mundo y
- b) Que la mitad de la población mundial contrae a lo largo de la vida una infección, clínica o no, por este agente.

En el sujeto infectado el HBsAg ha podido ser identificado en numerosas secreciones corporales: saliva, semen, sudor, orina, lágrimas, leche materna, secreciones vaginales, bilis, líquido cefalorraquídeo y pleural y más inconstantemente en heces. Generalmente en todas ellas se encuentra a concentraciones muchísimo más bajas que en el suero, conllevando ello la necesidad de lograr altas concentraciones del producto biológico para su puesta en evidencia. De todas ellas, sólo a través de la saliva y del semen se ha conseguido transmitir la enfermedad y únicamente concurriendo determinados requisitos. Es más, la demostración de sangre oculta en la saliva y semen en muchos de estos casos hace presuponer que también en relación a la infectocontagiosidad de estas secreciones la sangre puede seguir jugando un papel, quizás muy importante.

La transmisión del VBH puede hacerse por vía horizontal o vertical.

Transmision horizontal.

La transmisión horizontal del VBH se realiza desde el sujeto infectado a otro de la comunidad, frecuentemente de un modo directo persona a persona. Sin embargo, dado que el VBH es bastante resistente a los agentes físico-químicos no puede desestimarse la transmisión mediada por objetos contaminados como maquinillas de afeitar, cepillos de dientes, jeringuillas y agujas no desechables, agujas de acupuntura, material de odontología, endoscopios, maquinaria de hemodialisis, e instrumental de laboratorio. Este aspecto reviste gran interés en la diseminación del VBH en instituciones cerradas, hospitales, y probablemente entre los círculos de adictos a drogas por vía

parenteral (ADVP). Aún así la transmisión a través de fómites precisa de una efracción de tegumentos por cuanto la vía cutáneomucosa íntegra no ha mostrado ser adecuada para la penetración del VBH.

Tampoco lo es la vía oral ni respiratoria, aspectos ya sospechados por cuanto la hepatitis B no depara epidemias como aquellas otras virasis que sí se transmiten por vía fecal-oral o inhalatoria. Sólo en áreas cerradas y donde usualmente están involucrados el contacto con sangre o derivados y con los objetos anteriormente mencionados, pueden presentarse brotes epidémicos. Los intentos de transmitir oralmente el VBH a chimpancés con saliva HBsAg positiva han fracasado. Este se inactiva en el tubo digestivo y sólo se ha obtenido éxito en la transmisión si las encías eran previamente cepilladas y con concentraciones elevadas de inóculo. Ello constituye una fuerte evidencia de que esta vía es una modalidad encubierta de inoculación parenteral.

La transmisión a través de insectos vectores hematófagos no ha sido nunca demostrada fehacientemente pese a que existen observaciones aisladas de reactividad para el HBsAg en algunos de ellos. Su importancia, aún en países subdesarrollados debe ser mínima o inexistente y las causas de su alta endemicidad deben buscarse en otros factores y modos de transmisión.

Múltiples observaciones soportan la importancia de la transmisión sexual del VBH:

- 1) La infección es más frecuentemente padecida por los compañeros sexuales de un paciente con hepatitis B que por cualquier otro tipo de contacto doméstico (30% vs 2%), e igualmente los cónyuges de un

portador crónico del VBH están sometidos a un elevado riesgo de infección (44% vs 26%).

2) La seropositividad en prostitutas y en heterosexuales promiscuos sobrepasa la observada en la población general de las respectivas áreas geográficas donde ha sido estudiada.

3) Los homosexuales presentan una elevada tasa de infección con independencia de la mayor o menor endemicidad del virus en la zona.

La prevalencia de la infección en los homosexuales sobrepasa la que cabría esperar en relación a su promiscuidad por cuanto es significativamente más elevada que la encontrada en las prostitutas más promiscuas y de más bajo nivel socioeconómico.

Como explicación de este hecho, varios estudios han puesto de manifiesto una fuerte correlación entre el tipo de práctica homosexual, en concreto entre aquellas que deparan con frecuencia microtraumatismos mucosos, y la prevalencia de infección. Se han encontrado lesiones sangrantes, inaparentes exteriormente, en cerca del 60% de la mucosa rectal de estos sujetos, demostrándose positividad del HBsAg en el 77% de ellas y en el 90% de las muestras obtenidas de mucosa gingival. Existen pues condiciones adecuadas para la transmisión del VBH a través de microtraumas de la mucosa del pene y orofaríngea durante el contacto homosexual, lo cual no deja de ser otra variante de inoculación parenteral inaparente. Es posible que el semen y la saliva, con las salvedades antes citadas, jueguen un papel importante en la transmisión, pero las elevadas tasas de incidencia habitualmente presentes en este colectivo sugieren que la transmisión se realice a

través de contacto con la sangre. De hecho la prevalencia de infección es a veces muy similar a la observada en colectivos donde la transmisión hemática es la vía fundamental como en ADVP, hemofílicos, etc.

La inoculación, advertida o no, de sangre y hemo-derivados es la principal vía de infección. No resulta extraño pues que aquellos grupos que por enfermedad o profesión mantienen contacto frecuente con ellos presenten las tasas más elevadas de infección.

Transmisión vertical.

La transmisión vertical del VBH es aquella que ocurre en el feto o en el recién nacido de madre con hepatitis B en el embarazo o que es portadora del virus durante el mismo.

Aún cuando el término transmisión vertical es el más comúnmente empleado por la mayoría de los autores, esta transmisión ha sido calificada también como transmisión perinatal y como transmisión madre-hijo.

Los autores que defienden el término transmisión perinatal lo hacen basándose en que la mayoría de las infecciones se adquieren alrededor del momento del nacimiento y sólo excepcionalmente antes de éste, mientras que los que defienden la denominación madre-hijo como la más exacta e inclusiva, se apoyan en que si bien la mayoría de las transmisiones parecen ser connatales, también puede tener lugar la transmisión uterina, perinatal, neonatal y postnatal.

Tras la descripción de los primeros casos conocidos de transmisión vertical (TV) del VBH en los

años 1970 a 1972 (18-25), otros muchos posteriormente le han seguido hasta la actualidad. Con todos ellos la posibilidad e importancia de esta transmisión ha quedado plenamente demostrada en todos los países, incluidos aquellos en los que existe una baja endemicidad para el virus, estando la mayoría de los esfuerzos encaminados hoy día en su prevención. De esta forma, el control de las infecciones y secuelas que el VBH causa podría ser una realidad mundial próxima (26).

Las circunstancias que aumentan la frecuencia de la TV del VBH están interrelacionadas entre sí y son, entre otras:

- a) La existencia de un número elevado de portadoras del mismo en la población.
- b) La presencia en la madre de los marcadores indicativos de la existencia de replicación viral.
- c) La aparición en el curso de la gestación de una infección aguda por el virus.

La TV es frecuente y predominante en países con un elevado número de portadoras crónicas del VBH, como ocurre en el Sudeste Asiático y en el Africa Subsahariana (27-35). En estas áreas la frecuencia de la TV es diferente. En el Sudeste Asiático la TV se produce con una elevada frecuencia. En Taiwan por ejemplo, se observó como cerca del 40% de los portadores crónicos en la edad infantil se infectó por TV (33). En Africa, por el contrario, se estima que una menor proporción de las infecciones por el VBH en la infancia se adquieren verticalmente, siendo más frecuente la transmisión horizontal (32,34,35).

La frecuencia de la TV en los Estados Unidos y en el Noroeste de Europa se estima que no llega al 10% (36-40), mientras que en España se calcula que ésta ocurre alrededor del 14% de los hijos de madres infectadas por el VBH (41).

Esta diferente frecuencia en la que se produce la TV en las distintas áreas geográficas no sólo depende del número de madres portadoras del virus existente en cada zona, sino también, y fundamentalmente, del grado de infectividad de las mismas, que está en relación con la presencia de los marcadores indicativos de replicación viral (HBeAg, DNA vírico y DNA polimerasa). Su presencia en la madre aumenta considerablemente el riesgo en los niños de sufrir la transmisión del virus, tanto de forma vertical como horizontal (42-50).

Los portadores del VBH HBeAg positivos son más frecuente en Asia que en los demás continentes, incluyendo a Europa, en donde predominan los portadores del HBsAg con positividad para el antiHBe (45). Se estima que alrededor del 50% de los portadores del VBH del Sudeste Asiático presentan positividad para el HBeAg (47).

En Taiwan se observó como hasta el 95% de los hijos de madres HBeAg positivas se infectaron y de los mismos el 83% pasaron a ser eventualmente portadores crónicos del virus (44). Este porcentaje tan elevado de riesgo en los hijos de madres HBeAg positivas de infectarse y convertirse en portadores crónicos del virus es independiente de la zona geográfica donde residan (45).

En los casos de madres portadoras antiHBe positivas y en los de madres tanto HBeAg como antiHBe negativas el riesgo de transmisión de la infección es

considerablemente menor y se calcula alrededor del 12% y del 25% respectivamente (42,44,51,52).

En los hijos de madres antiHBe positivas el contagio con el VBH suele asociarse a una antigenemia vírica transitoria con desarrollo de antiHBs, pudiendo aparecer o no sintomatología clínica acompañante.

Antes se creía que los niños de madres antiHBe positivas no sufrirían enfermedad clínica, sino tan sólo seroconversión antiHBs de forma asintomática (42,53), pero han sido descritos casos de hepatitis aguda severas (54-56) y de hepatitis aguda mortales (40, 57-59).

El antiHBe parece desempeñar un importante papel en la prevención, modulación y conclusión de la infección por el VBH. El mismo podría abatir la replicación vírica cuando se combina con el HBsAg en la membrana de la célula hepática infectada (60). De esta forma, el antiHBe que recibe el niño de su madre por vía transplacentaria, induciría una respuesta inmunológica normal al VBH con eliminación del mismo y la producción de antiHBs.

El contagio del niño en caso de hepatitis aguda materna ocurre fundamentalmente en el período perinatal, por ello el mayor riesgo de infección se produce en los casos de hepatitis agudas del tercer trimestre del embarazo, y más aún, en aquellas que ocurren unas semanas antes o después del parto, pudiendo resultar infectados hasta incluso el 70% de los niños, independientemente de que el parto sea por vía vaginal o por cesárea (61-64).

La TV del VBH de la madre infectada a su hijo ocurre casi exclusivamente en el período perinatal y

sólo excepcionalmente antes. El contagio perinatal siempre se sospechó al observar como en la mayoría de los casos en que se produce la infección la antigenemia aparece entre los dos y cuatro meses de vida.

Aunque el mecanismo exacto del contagio perinatal del virus no está todavía totalmente aclarado, se piensa que el mismo probablemente resulta de microtransfusiones materno-fetales de sangre a través de las roturas placentarias que ocurren al final del embarazo y en el trabajo de parto y/o del contacto del niño en el canal del parto o poco después de nacer con sangre o secreciones maternas contaminadas que le penetrarían a través de erosiones de la piel y mucosas (65-67).

El contagio antenatal precoz del feto, se estima que ocurre sólo en el 5% de los casos (70,71). Ello se explica por la dificultad que tiene el VBH en atravesar la placenta íntegra (43,65,68,69).

Para algunos autores (72) existiría paso del VBH por la placenta, pero por la acción de los antiHBc IgG maternos que recibe el feto pasivamente de sus madres no se produciría replicación viral ni expresión antigénica hasta después del nacimiento una vez que hayan disminuidos dichos anticuerpos.

La transmisión postnatal del VBH se sospecha en aquellos niños en los que la antigenemia aparece después de los 6 meses de edad. La misma se produce siguiendo las posibles vías conocidas de la transmisión horizontal del virus, pudiendo ser la fuente de contagio del niño su madre u otro familiar o persona de su entorno que sea también portador del virus (73).

Se ha observado en los países de alta endemicidad para el VBH como el contagio postnatal de los niños es

más frecuente de lo que inicialmente se creía, sobre todo cuando existen tasas elevadas de portadores del HBeAg (71,74). En estas áreas endémicas los niños que escapan de la TV suelen infectarse entre los dos y cuatro años de edad a partir de sus madres o de otro familiar. El hacinamiento, las condiciones de la vivienda y las inyecciones incontroladas son los principales responsables de este modo de transmisión en estos casos.

Tras las primeras comunicaciones conocidas sobre la presencia del HBsAg en la leche de mujeres portadoras del VBH (75,76), otros muchos autores han confirmado este hallazgo, con una frecuencia de hasta el 70% de positividad en las muestras estudiadas (65).

El HBsAg aparece en la leche muchas veces de forma intermitente y a una concentración variable, generalmente a un nivel inferior que en la sangre. Esto dificulta con frecuencia su detección, pudiendo precisarse técnicas especiales de concentración para encontrarlo.

El riesgo de transmisión del VBH a través de la leche materna practicamente carece de importancia, dado que el virus es inactivado en los tramos intestinales altos y la piel y las mucosas íntegras no pueden ser penetradas por el mismo.

Estudios realizados en Taiwan (77) y en Senegal (30) con niños que no recibieron ningún tipo de inmunoprofilaxis, pusieron de manifiesto que al año de edad los hijos de portadoras que tomaron el pecho materno no tenían más posibilidad de estar infectados que los que no la tomaron.

Las recomendaciones actuales permiten la lactancia

materna en los niños que han recibido inmunoprofilaxis al nacer y no consideran indicada la supresión de la misma en aquellos no inmunizados residentes en países subdesarrollados expuestos a los otros modos de transmisión del virus ya comentados y en los que la alimentación al pecho de sus madres supone una importante forma de prevenir enfermedades gastrointestinales y nutricionales (66,78,79).

Tras la comunicación de los primeros casos conocidos de detección de HBsAg en sangre del cordón umbilical (80-82), otros muchos autores han corroborado este hallazgo, oscilando la frecuencia de positividad encontradas entre un 10 y 60%.

La positividad del HBsAg en cordón puede deberse a:

- a) La contaminación durante la recogida de la muestra con sangre materna.
- b) La infección connatal por el VBH, sin que haya dado tiempo a que exista replicación viral.
- c) La infección antenatal precoz del feto, con replicación viral activa en el momento de nacer.

Dado que se ha observado frecuentemente en los casos donde el HBsAg resulta positivo en sangre del cordón que posteriormente no se confirma la infección por el virus se considera que este hallazgo es consecuencia de la contaminación con sangre materna, lo que parece ser que ocurre con una elevada frecuencia.

En los casos de transmisión connatal del virus la positividad obtenida en sangre del cordón puede desaparecer en los días posteriores como consecuencia de que hasta varias semanas después del nacimiento no tendrá lugar una replicación viral detectable (83). En estos casos, la administración precoz de HBIg después de nacer puede conseguir neutralizar los HBsAg circulantes previniendo el desarrollo de la enfermedad.

La infección antenatal del feto se pone en evidencia al detectar positividad del antiHBc IgM, pero dada la escasa frecuencia con que se encuentra este marcador en los recién nacidos (84), su negatividad no descarta siempre esta posibilidad. Un probable origen antenatal de la infección debe tenerse en cuenta cuando el nivel de HBsAg obtenido en los primeros tres días de vida sea igual o superior al obtenido en sangre del cordón y cuando la positividad del mismo persista los primeros días de vida a pesar de haber administrado HBIg al nacer (71).

Los anticuerpos antiHBc IgG, antiHBe y antiHBs presentes en las madres atraviesan la placenta al igual que otras inmunoglobulinas del tipo IgG (82,85,86). Cuando la madre presenta una infección aguda por el VBH el niño carece de antiHBc, lo que indica que todo el antiHBc que presenta su madre es del tipo IgM. Este no atraviesa la barrera placentaria dado su elevado peso molecular.

COLECTIVOS DE ALTO RIESGO PARA LA INFECCION POR EL VBH.

La diseminación del VBH se basa fundamentalmente en un ciclo continuo de infección predominantemente

subclínica. Los casos de hepatitis aguda o crónica y de carcinoma hepatocelular ligados al virus B no pasan de ser el vértice visible de un iceberg constituido por una población mucho más amplia infectada. El riesgo de padecer la infección B viene condicionado por múltiples factores que en último término son expresión de:

- a) La ubicación del individuo susceptible en un medio en donde existe material infectivo.
- b) La realización activa o pasiva de alguna práctica vinculada a las vías de transmisión del virus.

En determinadas subpoblaciones se dan estas dos circunstancias con mayor frecuencia y/o intensidad que en el resto y consecuentemente resultan gravadas con mayores índices de infección. Son los denominados "colectivos de riesgo" para la infección por el VBH. Su importancia epidemiológica radica no sólo en la mayor tasa de enfermedad que soportan, sino también en que de un lado constituyen un importante reservorio del virus, y de otro pueden, al menos parte de ellos, ser fuente de contagio para la población general.

Los individuos que pertenecen al colectivo de riesgo son:

- a) Los drogadictos que utilizan la vía intravenosa y comparten material de inyección contaminado.
- b) Los homosexuales masculinos activos y las prostitutas.

- c) Los contactos domésticos o en medio cerrado con paciente infectado (cónyuges y familiares de portadores y reclusos en prisiones, colegios o asilos).
- d) Los pacientes que deben recibir periódicamente sangre y/o hemoderivados, como son los hemófilicos y los talasémicos.
- e) Los pacientes en hemodiálisis periódica.
- f) El personal sanitario, parasanitario y técnico que mantiene contacto directo con pacientes o con material biológico procedente de ellos.
- g) Los hijos de madres HBsAg positivas durante la gestación.

La Tabla 2 resume los factores de riesgo para la infección por el VBH así como los colectivos de riesgo que de ellos dimanar.

TIPOS CLINICOS DE INFECCION.

Uno de los rasgos más característicos y llamativos del VBH es su capacidad para ocasionar una amplia y variada gama de enfermedades hepáticas agudas y crónicas. Hasta el momento no se ha podido atribuir esta variabilidad a la existencia de subtipos con distinto potencial patógeno, por lo que existe un acuerdo general, basado además en otras razones, sobre la importancia de la respuesta inmune del individuo

TABLA 2. COLECTIVOS DE RIESGOS PARA LA INFECCION POR EL VHB.

FACTORES DE RIESGO INFECCION	COLECTIVOS DE ALTO RIESGO
I. TRANSMISION HORIZONTAL	
I.a. Transfusión sangre y/o hemoderivados	<ul style="list-style-type: none"> - Hemofílicos - Talasémicos - Politransfundidos
I.b. Exposición percutánea, aparente o no, a sangre y/o hemoderivados.	<ul style="list-style-type: none"> - Insuficientes renales crónicos en hemodiálisis o programa de transplante renal. - Personal sanitario, parasanitario y técnico con exposición a sangre o a paciente HBsAg.
I.c. Contacto sexual con persona infectada.	<ul style="list-style-type: none"> - Drogadictos parenterales. - Homosexuales promiscuos. - Prostitutas.
I.d. Contacto doméstico o en medio cerrado con paciente infectado.	<ul style="list-style-type: none"> - Esposas (y en menos grado otros - conviventes de sujetos HBsAg + (hepatópatas, portadores crónicos sanos, hemodializados). - Internos y personal de instituciones nosocomiales (prisiones, centros de deficientes mentales, asilos)
II. TRANSMISION VERTICAL.	
II.a Madre HBsAg positivo	<ul style="list-style-type: none"> - Hijos de madre HBsAg +

infectado como factor determinante de la posible aparición de uno u otro tipo clínico de infección.

La Figura 5 resume las diferentes posibilidades evolutivas de la infección por el VBH. En más de la mitad de los casos, la infección transcurre de un modo silente y se resuelve sin haber ocasionado manifestaciones clínicas. Los individuos que han tenido una infección de este tipo se identifican por la presencia en su sangre de antiHBc y/o antiHBs.

En aproximadamente el 25% de los casos, la infección por el VBH ocasiona una hepatitis aguda B, cuya gravedad y duración son sumamente variables. La hepatitis aguda B casi siempre se resuelve favorablemente y sólo en un porcentaje muy reducido de casos, de alrededor del 1%, ocasiona la muerte al ser causa de una insuficiencia hepática aguda grave.

Se cree que aproximadamente un 10% de las infecciones por el VBH se cronifican y ocasionan una hepatitis crónica B. El porvenir del paciente con hepatitis crónica B, a su vez, es también sumamente variable. Algunos de ellos, la mayoría, son capaces de limitar la actividad replicativa del VBH y pasan a ser portadores "sanos" de HBsAg. En otros la hepatitis crónica puede persistir por más tiempo o con mayor actividad y resultar en el desarrollo de una cirrosis hepática. Por último, los portadores crónicos, especialmente los que son cirróticos, tienen más posibilidades que los individuos no infectados por el VBH de presentar carcinoma hepatocelular primario (CHC).

El CHC primario es una de las formas más habituales de cáncer en todo el mundo, siendo la segunda neoplasia más frecuente en los varones. Existen numero-

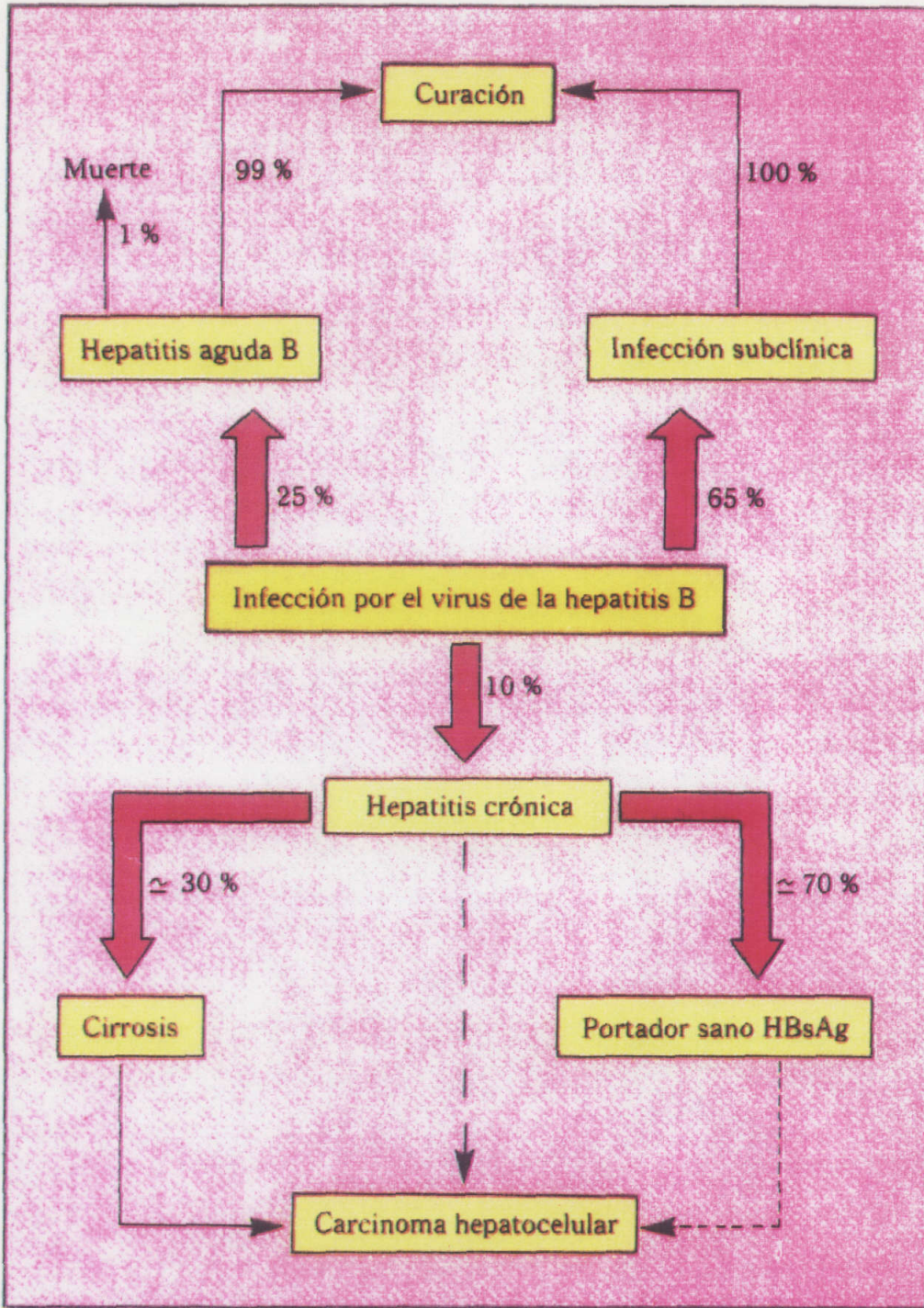


Figura 5. Distintas posibilidades evolutivas de la infección por el virus B de la hepatitis.

sas evidencias que demuestran una asociación entre infección persistente por el VBH y CHC (86-98). Este agente fue el primer virus humano que se relacionó inequívocamente con el cáncer en el hombre, y el riesgo durante toda la vida de un individuo infectado crónicamente puede alcanzar el 40% (88,90,94), habiendo sido comunicado la aparición del mismo en la edad infantil, incluso a la edad de ocho meses (99).

El CHC suele surgir en el marco de una cirrosis subyacente, a menudo asintomática. La lesión precursora al parecer es un proceso necroinflamatorio activo con regeneración (98).

La asociación epidemiológica entre la infección persistente por el VBH y el CHC se apoya en las siguientes evidencias:

- a) La frecuencia del CHC es máxima en aquellas áreas en que se ha demostrado una cifra elevada de portadores del VBH (88,90,94), como ocurre en el Sudeste Asiático y en África, en donde la incidencia del CHC oscila entre el 2 a 8% frente al 0.4% observado en Estados Unidos y Europa.
- b) El riesgo de CHC en los portadores del VBH en relación con los no portadores es de más de 200: 1 (90,94,96).
- c) Existe una prevalencia aumentada de marcadores séricos del VBH en pacientes con CHC (89, 90).
- d) Se ha observado una más alta frecuencia de madres HBsAg positivas que de padres HBsAg

positivos de pacientes con CHC (87,94), lo que sugiere la existencia previa de una infección de larga evolución. La perpetuación del estado de portador podría explicarse mejor por la transmisión vertical del VBH de la madre infectada a su hijo, pues se sabe que en más del 90% de los adultos normales las infecciones de novo por dicho virus se curan.

La infección por el VBH es causa también de manifestaciones extrahepáticas como por ejemplo:

- a) Poliartralgias y artritis.
- b) Síndrome de Gianotti-Crostti.
- c) Glomerulonefritis membranosa.
- d) Síndromes vasculíticos.
- e) Enfermedad similar a la del suero.
- f) Crioglobulinemia mixta.
- g) Alteraciones hematológicas, neurológicas, gastrointestinales, pulmonares, entre otras.

Muchas de las manifestaciones extrahepáticas de la infección por este virus resultan del depósito en los tejidos de inmunocomplejos circulantes, formados por HBsAg, antiHBs (IgM e IgG) y los componentes C₃, C₄ y C₅ del complemento.

CONSECUENCIAS DE LA INFECCION MATERNA PARA LOS NIÑOS.

En lo que respecta al feto, se sabe, que las

malformaciones congénitas no son más frecuentes en el recién nacido de madre infectada por el VBH que en los demás niños, que la frecuencia de los abortos y de la muerte intraútero parece relacionada con la gravedad de la hepatitis materna y que el número de recién nacidos pretérminos y de bajo peso para la edad gestacional es más elevado en las madres que han presentado hepatitis aguda durante el embarazo, pero no en las portadoras asintomáticas del HBsAg (79). Es por ello, que la infección materna por el VBH no debe ser un criterio para la interrupción voluntaria del embarazo.

La transmisión vertical del VBH al recién nacido sigue las diferentes posibilidades evolutivas de la infección por el virus que se han comentado, aunque con dos importantes diferencias con respecto a la infección en los adultos:

- a) La alta frecuencia con que estos niños se convierten en portadores crónicos del virus.
- b) La mayor frecuencia de enfermedad hepática subsecuente al estado de portador crónico de la infección.

El riesgo de convertirse a largo plazo en portador del VBH es mayor cuanto menor sea la edad en la cual se adquiere la infección. Así, mientras en los adultos este riesgo está en aproximadamente el 10%, en los recién nacidos puede llegar a ser incluso del 80%, sobre todo si sus madres son además HBeAg positivas, pudiendo permanecer en este estado durante mucho tiempo o incluso durante toda la vida (27,51).

La duración de la antigenemia HBsAg después de una



hepatitis aguda es mayor en los niños que se contagian al nacer que en los adultos, calculándose que se mantiene entre 4 y 39 meses, con una media de 18 meses, mientras que en la mayoría de los adultos la duración de ésta es inferior a 3 meses.

El riesgo de convertirse a largo plazo en portador del HBeAg es también mayor cuanto menor sea la edad en la cual se adquiere la infección. Así, la mayoría de los portadores crónicos del VBH en la infancia son HBeAg positivos, mientras que el HBeAg sólo suele estar presente en el primero o segundo mes de una infección aguda por el VBH o durante los primeros años del estado de portador crónico adquirido en edades posteriores de la vida.

El riesgo de enfermedad hepática subsecuente al estado de portador crónico del VBH es mayor en los niños que en los adultos. Se calcula que alrededor de uno de cada cuatro de los niños contagiados perinatalmente presentará posteriormente una hepatitis crónica activa, una cirrosis postnecrótica o un carcinoma hepatocelular primario (66).

Además, la importancia de hacerse portador crónico del VBH es de carácter epidemiológico, dado que estos niños en épocas más tardías de la vida pueden transmitir la infección a otros miembros de la familia, a sus contactos sexuales y a otras personas a través de la inoculación o transfusión de su sangre. La infección de las niñas recién nacidas puede llevar a la eventual transmisión del virus a sus propios hijos cuando alcancen la edad de reproducción.

Los recién nacidos infectados generalmente se convierten en HBsAg positivos a las 8 a 14 semanas después del nacimiento. Aunque no es frecuente que

estos niños presenten una ictericia clínicamente evidente o una hepatitis aguda, sí que suele observarse a menudo en los mismos una elevación de las transaminasas séricas (63).

Además de formas leves y transitorias de hepatitis aguda B adquirida perinatalmente, se han comunicado casos de hepatitis severas (54-56) y de hepatitis fulminantes mortales (40, 57-59), aunque la frecuencia de éstas es muy escasa.

Las formas crónicas de esta enfermedad en la infancia incluyen la hepatitis crónica persistente y la hepatitis crónica activa con o sin cirrosis postnecrótica (21, 100-103).

En cuanto al sexo, y al igual que en la vida adulta, se sabe que la hepatitis B es más frecuente en el varón y que éstos se convierten con una mayor frecuencia en portadores persistentes del HBsAg y del HBeAg que las hembras, desconociéndose la razón de estas diferencias (104-106).

Ha sido comunicado como las niñas que se hacen portadoras del VBH al nacer desarrollan antiHBe antes que los varones, lo que sugiere que éstas tienen una mayor respuesta inmune que favorece la menor duración del estado de portador persistente (107).

MARCADORES SEROLOGICOS DEL VBH.

Al penetrar en el organismo humano, los tres antígenos principales del VBH (HBsAg, HBcAg y HBeAg) dan lugar a la aparición de sus anticuerpos

correspondientes (antiHBs, antiHBc IgG e IgM y antiHBe). Todos estos elementos, denominados marcadores del VBH, pueden ser examinados en el suero de los pacientes infectados de una forma secuencial y permitir identificar los determinantes antigénicos implicados, distinguir entre las formas agudas y crónicas de la enfermedad, evaluar la infectividad relativa y el pronóstico y valorar el estado inmunológico del paciente (108-113).

En la actualidad, son numerosos los métodos serológicos que permiten la detección de los distintos marcadores del VBH. Estos métodos se han clasificado en función de su sensibilidad en:

- a) De primera generación (≥ 10 $\mu\text{g/ml}$), como la difusión en gel de agarosa.
- b) De segunda generación (1 a 5 $\mu\text{g/ml}$), como son la contrainmunoelectroforesis, la reoforesis, y la fijación de complemento.
- c) De tercera generación (0.1 a 40 ng/ml), como son la aglutinación de látex, la hemoaglutinación, el ELISA y el RIA.

Cada uno de estos métodos ofrece una serie de ventajas y desventajas, así como diferencias entre sí en sensibilidad, especificidad y simplicidad. De todos ellos los más sensibles y específicos son los de tercera generación y dentro de ellos los más recomendados y utilizados son los basados en técnicas de ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) y RIA (Radioinmunoanálisis). El fundamento de éstas dos técnicas es muy similar, basado en un procedimiento de

"sandwich" o competitivo según el marcador a determinar, cambiando el conjugado, que en el caso de ELISA suele ser la peroxidasa de rábano picante (HRPO) y en el RIA I125.

A pesar de que el RIA es más específico que el ELISA, este último reúne una serie de ventajas con respecto al primero:

- a) Permite el diagnóstico de las enfermedades infecciosas con alta sensibilidad y especificidad, comparables a la del RIA, en aquellos países con leyes muy estrictas sobre el uso de radioisótopos.
- b) Los conjugados del ELISA son más estables que los del RIA (meses/años vs semanas).

Mediante técnicas más sofisticadas se pueden detectar otros marcadores séricos del VBH, como son la DNA polimerasa (VBH-DNAp) y el DNA vírico (VBH-DNA). Ambos son indicadores de la presencia del virus en el suero y de su capacidad replicativa, y por tanto también de la infecciosidad. El VBH-DNA es más sensible que la VBH-DNAp, esto unido a que en la actualidad hay técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (0,2 a 0,5 pg/ml) capaces de detectar el VBH-DNA en suero, hace que este marcador pueda determinarse de forma más rutinaria (114). Este marcador difiere significativamente del HBsAg y del HBeAg, los cuales pueden existir como formas libres sin que ello implique necesariamente la presencia de partículas infecciosas.

Al hablar de marcadores serológicos del VBH no podemos olvidarnos del virus Delta de la hepatitis

(VDH) descubierto en 1977 (115), que es un virus RNA que depende del VBH para su replicación, por lo que en su presencia puede ocasionar sobreinfección o coinfección con una mayor tendencia a la hepatitis crónica activa y el riesgo en algunos casos de hepatitis fulminante. Los marcadores séricos del VDH (antiHD IgG e IgM) pueden detectarse por técnicas de ELISA y RIA. El VDH-RNA en suero puede detectarse por técnicas de hibridación, que están en fase de experimentación.

En la Figura 6 se muestra el comportamiento de los distintos marcadores serológicos del virus B en la hepatitis aguda típica que evoluciona favorablemente.

El HBsAg aparece en la sangre de dos a cuatro semanas antes de que el nivel de la transaminasa glutámico-pirúvica (GTP) empiece a alterarse y tres a cinco semanas antes de que aparezcan síntomas o ictericia. Alcanza una concentración máxima durante la fase aguda de la infección por el VBH, que es la fase más contagiosa, y después disminuye gradualmente hasta niveles indetectables al cabo de cuatro a seis meses. El HBeAg, el VBH-DNA y la VBH-DNAp se pueden detectar poco después de que aparezca el HBsAg y constituyen evidencia de replicación vírica activa.

A medida que comienzan a disminuir los niveles de HBsAg y la infección entra en fase de convalecencia el HBeAg se sustituye por antiHBe. La infección se resuelve con la desaparición final del HBsAg y la aparición, bien de forma simultánea o al poco tiempo, de niveles detectables de antiHBs, que persisten durante toda la vida del paciente en más del 80% de los casos.

La elevación en el nivel de antiHBc IgM se produce

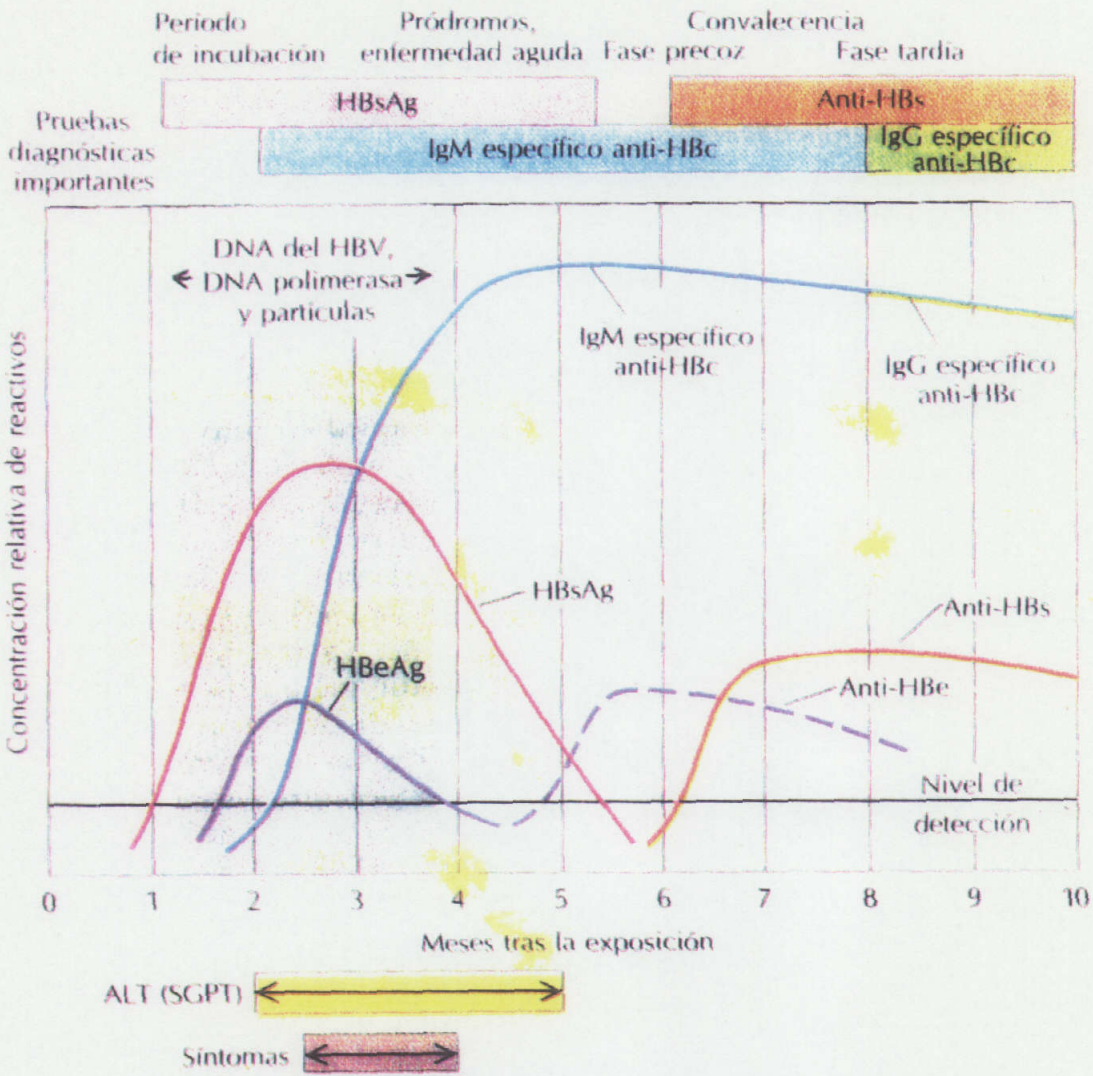


Figura 6. PERFIL SEROLOGICO DE LA HEPATITIS AGUDA B TIPICA.

simultáneamente con la aparición de alteraciones en las transaminasas, lo que indica una replicación vírica aguda. Durante los siguientes seis a ocho meses disminuye gradualmente el título de antiHBc IgM, independientemente de si el proceso se ha resuelto o se ha cronificado, desarrollándose antiHBc IgG que persisten a niveles detectables a lo largo de toda la vida en la gran mayoría de los casos.

En otros casos, la infección por el VHB evoluciona a la cronicidad, persistiendo la positividad del HBsAg más allá de seis meses, como se muestra en la Figura 7. En la parte superior de dicha Figura se observa el perfil serológico de los portadores crónicos del HBsAg sin seroconversión y en la parte inferior el perfil de los portadores con seroconversión antiHBe tardía.

Dentro de la situación de portador crónico de HBsAg se pueden identificar tres situaciones:

- a) En primer lugar, el sujeto puede ser un portador de HBsAg que no tenga VBH-DNA en suero. Está asintomático y con transaminasas normales. En este caso no hay citolisis hepática y no hay capacidad de contagiar. La positividad persistente del HBsAg se debe a la integración de secuencias específicas del DNA vírico en el genoma del hepatocito, concretamente la secuencia que codifica la producción de HBsAg (116).
- b) En una segunda situación, el portador crónico de HBsAg puede tener las transaminasas alteradas y estar en fase de alto nivel de replicación (HBeAg, VBH-DNA y VBH-DNAp positivos). En esta fase se produce daño hepático y en la

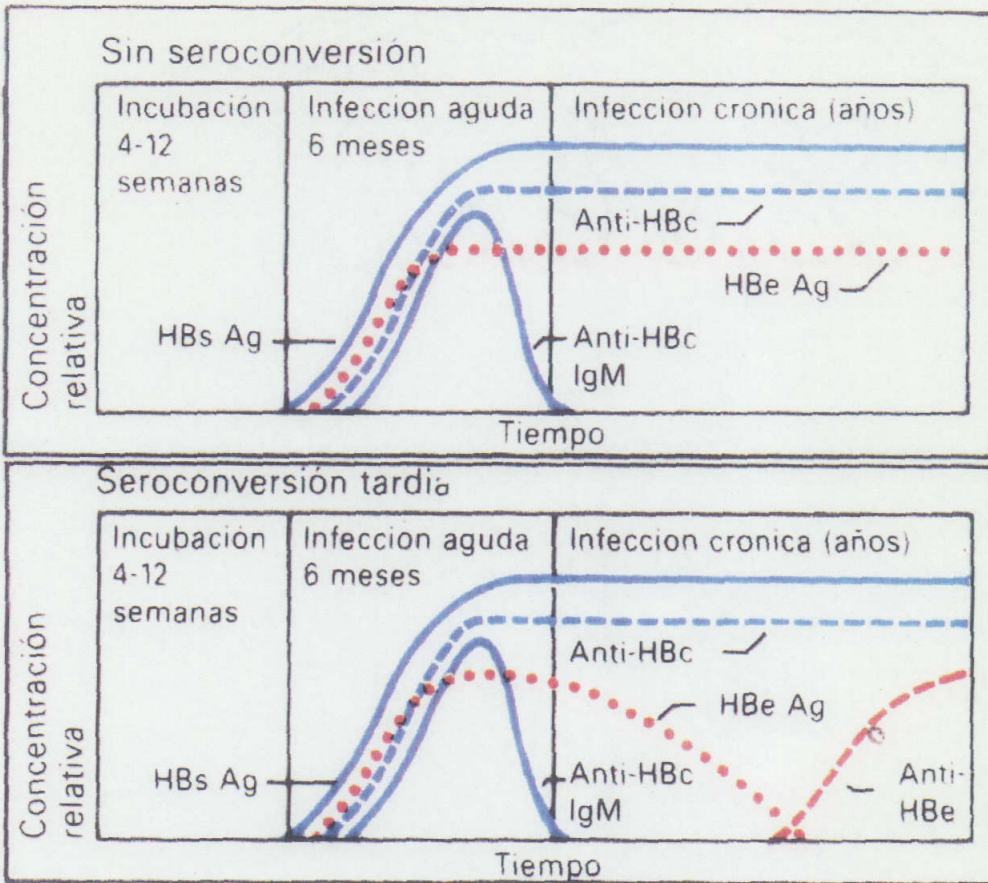


Figura 7. PERFIL SEROLOGICO DE PORTADORES CRONICOS DEL VBH.

biopsia se puede observar diversos tipos de lesiones: hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa o cirrosis.

- c) En una tercera situación, el portador puede presentar un bajo nivel de replicación viral. En estos casos también puede aparecer hepatitis crónica persistente, hepatitis crónica activa o cirrosis, aunque generalmente la necrosis hepática es mínima.

La utilidad de cada uno de los marcadores serológicos es diferente:

1) HBsAg. La presencia en el suero del HBsAg indica infección aguda o crónica por el VBH. La determinación aislada de HBsAg es poco útil para el diagnóstico etiológico de una hepatitis aguda, ya que su positividad no excluye la posibilidad de que se trate de una infección por virus distinto al VBH que incide en un portador crónico de HBsAg, sea el virus A, el no A no B o el Delta, y su negatividad no excluye una hepatitis B en el caso de una depuración rápida del antígeno, como ocurre en las hepatitis fulminante y en algunas hepatitis agudas de curso favorable.

Es útil, sin embargo, en las hepatitis aguda por virus B para la predicción de la cronicidad, así, la persistencia de niveles elevados de HBsAg en dos muestras separadas entre sí dos a tres semanas permite pronosticar la alta posibilidad que tiene el paciente de convertirse en portador crónico.

2) AntiHBs. La determinación de los antiHBs se utiliza para la valoración del estado inmunológico después de una infección por el VBH o de la vacunación. Para asegurarse de que existe una inmunidad natural frente a la infección por el VBH debe detectarse positividad simultánea de antiHBs y antiHBc.

La eficacia de la vacunación anti hepatitis B se confirma cuando sólo los antiHBs son positivos y éstos se encuentran a un nivel superior a 10 mUI/ml.

3) AntiHBc. Los antiHBc se mantienen indefinidamente en la sangre tanto si la infección cura como si pasa a la cronicidad.

El exámen de antiHBc global tiene escaso interés diagnóstico, puesto que tanto da un resultado positivo en las personas con una infección aguda (junto con la positividad de HBsAg), como en los individuos con infección pasada (junto con antiHBs) o en aquellos que se hallan en la fase de recuperación de una hepatitis aguda B y que ya han depurado el HBsAg pero todavía no han desarrollado antiHBs, lo que se denomina fase de ventana.

La determinación de antiHBc IgM posee un notable interés diagnóstico en los pacientes con hepatitis aguda, superior incluso al de la determinación de HBsAg, ya que su positividad indica una infección aguda por el VBH, mientras que su negatividad la excluye, aún en los pacientes HBsAg positivos (110). En este último caso se debe interpretar que se trata de una hepatitis no B que incide en un portador de HBsAg. Inversamente la positividad de antiHBc IgM en una hepatitis aguda con

el HBsAg negativo se debe catalogar como causada por el VBH, que ha sido examinada después de la depuración del HBsAg.

En las hepatopatías crónicas causadas por el VBH existen también antiHBc de clase de IgM, pues éste es un marcador de replicación vírica activa, pero los títulos séricos son muchos más bajos que en las hepatitis agudas (117).

La determinación de antiHBc global se utiliza para establecer la indicación de vacunación antihepatitis B. Si únicamente se puede seleccionar una prueba para determinar la elegibilidad frente a la vacuna, es mejor efectuar la determinación de antiHBc que la de antiHBs, debido a que su presencia es evidencia de una infección previa o actual por el VBH. En cualquiera de las dos situaciones posibles, la vacuna podría no ser necesaria.

4) HBeAg y antiHBe. La determinación del HBeAg y del antiHBe en presencia del HBsAg se utiliza para estimar la infectividad relativa del paciente. La positividad del HBeAg, generalmente indicativa de una elevada replicación vírica, incrementa la posibilidad de transmisión de la infección. Por el contrario, la infectividad de los pacientes que son antiHBe positivos habitualmente es mucho menor. Sin embargo, algunos pacientes que son HBeAg negativos y antiHBe positivos pueden presentar una cantidad apreciable de virus en su sangre que se manifiesta por la presencia del VBH-DNA.

La determinación sistemática del HBeAg y del antiHBe en las hepatitis agudas B es útil pero no indispensable. La negativización del HBeAg en las hepatitis agudas B de curso favorable es más precoz que

la negativización del HBsAg, por lo que su observación constituye un elemento de valor pronóstico para predecir la curación de la enfermedad cuando las transaminasas son todavía elevadas.

La posibilidad de una sobreinfección por el VDH es un portador crónico del HBsAg con antiHBe positivo debemos de tenerla en cuenta antes de considerar que la presencia de antiHBe en una hepatitis aguda es indicativa de un buen pronóstico.

En las hepatitis crónicas, la presencia del HBeAg es indicativa de la persistencia de la replicación vírica, mientras que la aparición del antiHBe hace presuponer que se ha producido una supresión o reducción de la misma (118). No obstante, en algunos pacientes aparece antiHBe a pesar de mantenerse la replicación vírica, existir infecciosidad de la sangre y persistir la lesión hepática, manifestado por una elevación persistente de las transaminasas y presencia de lesiones histológicas. En estos casos se detecta el VBH-DNA en la sangre (119-123).

En la Tabla 3 aparece una sinopsis simplificada de distintas combinaciones en los resultados de la determinación de los marcadores serológicos del VBH.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VBH.

La alta y creciente prevalencia de las infecciones por el VBH, la extremada gravedad de algunas de sus formas de expresión clínica y la ausencia de pautas

TABLA 3. INTERPRETACION DE LA PRESENCIA DE COMBINACIONES DE MARCADORES SEROLOGICOS DEL VBH.

HBsAg	HBeAg	antiHBe	antiHBc		antiHBs	INTERPRETACION
			IgG	IgM		
(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	Inicio hepatitis (presintomática).
(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(-)	Infección aguda o crónica.
(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	Infección aguda o crónica.
(-)	(-)	(+) ó (-)	(+)	(-)	(+)	Infección previa; uso de HBIg; anticuerpos maternos. Transfusión de sangre reciente.
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	Infección previa; uso de HBIg; anticuerpos maternos; vacunación. Transfusión de sangre reciente.
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	Infección previa o crónica. anticuerpos maternos. Transfusión de sangre reciente.
(-)	(-)	(+) ó (-)	(+)	(+)	(-)	Convalecencia temprana.

terapéuticas eficaces para la mayoría de ellas, han obligado al desarrollo de medidas de control preventivo fundamentadas en el mayor conocimiento de la epidemiología y biología del virus y en la disponibilidad de estudios serológicos para la detección de los sujetos infectados, inmunes y no afectados.

La prevención de la infección por este virus incluye medidas epidemiológicas y la utilización de inmunización pasiva y activa en los grupos de población con exposición accidental o con riesgo elevado de ser infectados por el virus.

Las medidas generales de prevención de la HB en la población general son:

- a) Extremar las medidas de higiene general.
- b) Evitar inyecciones o extracciones de sangre que no sean realizadas con material desechable (de un sólo uso).
- c) Evitar tatuajes y acupuntura que no se realice con instrumental correctamente esterilizado.
- d) Evitar las toxicomanías y muy especialmente el uso de drogas inyectables.
- e) Evitar las relaciones homo y heterosexuales anónimas y promiscua, y si ello no se quiere o no se puede, se recomienda el uso de preservativos.

Para los ADVP se recomienda asimismo la utilización de material de un sólo uso, o en su defecto el empleo de material de inyección individual (124).

Para los contactos domésticos de pacientes infectados se indica el uso individual de los útiles de aseo que puedan implicar pequeños intercambios de sangre (cepillo dental, maquinillas de afeitar, peine, toallas, etc...), una escrupulosa higiene personal y la utilización de lejía doméstica en la limpieza de la ropa y superficies manchadas con sangre u otros fluidos del paciente.

Los hemodializados no deben compartir unidad con pacientes HBsAg positivo. Este marcador debe ser investigado rutinariamente en todos ellos antes de su ingreso (125).

Para el personal sanitario se recomienda extremar las medidas de precaución durante la asistencia a pacientes infectados y en la manipulación de materiales potencialmente contaminado. Las recomendaciones incluyen:

- a) Evitar heridas accidentales.
- b) El uso de doble guante y de batas protectoras desechables.
- c) Lavado de manos enérgico antes y después de toda manipulación.
- d) Identificar visiblemente las muestras de sangre, que deben ser transportadas en un segundo recipiente que debe ser resistente.

- e) El uso de lejía doméstica para las salpicaduras y manchas de sangre.
- f) El uso de jeringas y agujas desechables, éstas últimas se depositarán sin reencapsular en contenedores resistentes independientes, con la finalidad de evitar pinchazos.
- g) El uso de mascarillas al manipular en el laboratorio material contaminado, que nunca debe ser pipeteado con la boca sino con pipetas mecánicas.

Debe esterilizarse adecuadamente todo aquel instrumental o material médico no desechable que vaya a erosionar o penetrar en la piel o las mucosas de pacientes. En la práctica se pueden considerar efectivos el calor húmedo (autoclave) a 121° C durante 30 minutos, el calor seco (hornos, estufas) a 170° C durante 60 minutos o la ebullición en agua al menos durante 30 minutos. El instrumental médico que puede dañarse por el calor deberá ser esterilizado con un ciclo completo de óxido de etileno o con glutaraldehído al 2% durante 10 horas.

La eliminación de los donantes HBsAg positivos en los bancos de sangre junto a la exclusión de los donantes retribuidos ha constituido la medida más eficaz para la reducción del número de hepatitis postransfusionales. No obstante continúan detectándose hepatitis B en pacientes politransfundidos, debido a la imposibilidad de detectar todos los donantes infecciosos cuando los niveles de HBsAg en el suero son muy bajos (126,127).

Las medidas higiénicas comentadas no bastan por sí

solas para la prevención de la infección por el VBH en aquellos grupos de población o individuos que soportan un mayor riesgo de infectarse por dicho virus, por lo que deben de adoptarse en ellos medidas farmacológicas del tipo de la inmunoprofilaxis, la cual puede ser pasiva o activa.

Para la inmunoprofilaxis pasiva se utiliza la gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (HBIg), que se elabora con plasma de portadores de antiHBs, conteniendo títulos de antiHBs superiores a 1: 100.000 (128). La gammaglobulina sérica inespecífica no resulta eficaz dado su escaso contenido de antiHBs, que es de 1: 64.

La HBIg se indica para la profilaxis postexposición, que es aquella exposición aguda al VBH en la que existe alto riesgo de infección. Esta ocurre, por ejemplo, en las siguientes tres situaciones:

- a) Exposición accidental con sangre HBsAg positiva conocida previamente o tras la exposición.
- b) Exposición sexual con una persona HBsAg positiva.
- c) Exposición perinatal de recién nacido hijo de madre HBsAg positiva.

En los tres casos la HBIg debe administrarse lo antes posible a la dosis de 5 ml para los adultos (0.06 ml/kg) y de 0.5 ml para los recién nacidos, debiéndose completar la profilaxis con el uso de inmunización activa.

En las situaciones de preexposición, que es la que presentan de forma continuada algunos colectivos de riesgo, no debe utilizarse la HBIg, ya que para garantizar una protección permanente debería administrarse sistemáticamente una dosis cada mes, lo cual es poco práctico, no desprovisto de riesgo y caro, dado que 5 ml de la misma cuesta más de 20.000 pesetas. Para estas situaciones está indicada la utilización de las vacunas antihepatitis B.

El primer estudio realizado para la obtención de vacuna frente a la hepatitis B se hizo a principios de los años 70 (129). Consistió en la preparación de diluciones de suero obtenido de portadores crónicos del HBsAg inactivado mediante ebullición. Se observó que la administración de esta vacuna rudimentaria protegía contra la infección o modificaba el curso clínico de la enfermedad en el 70% de los casos tras la inoculación de suero infeccioso. Este estudio proporcionó las bases para utilizar el suero de portadores del VBH como fuente para la obtención de una vacuna inmunógena y protectora.

De esta forma, y a partir de mediados de los años 70 se desarrollaron de forma paralela en Francia (130) y Estados Unidos (131,132) las vacunas derivadas del plasma humano, compuestas de partículas no infecciosas de HBsAg y conocidas como vacunas de primera generación, que fueron obtenidas posteriormente en otros países, siguiéndose en todas ellas un meticuloso protocolo básicamente similar de inactivación y purificación. En 1982 se autorizó su uso en los Estados Unidos de forma generalizada estableciéndose previamente los pasos obligatorios que había que cumplir para su preparación (133).

El problema que presentan estas vacunas es su

procedencia plasmática lo que conlleva una producción limitada, una elaboración prolongada para lograr su completa seguridad y eficacia y por todo ello un elevado coste.

Como consecuencia de esto se iniciaron nuevas líneas de investigación mediante técnicas de biotecnología y así la recombinación de la porción S del DNA que codifica el HBsAg, en células procariotas o eucariotas permitió obtener por secreción en el medio de cultivo partículas de HBsAg similares a las encontradas en el plasma de los pacientes infectados. Las células utilizadas para la producción de estas vacunas, conocidas como vacunas de segunda generación, han sido múltiples, pero fundamentalmente se han usado levaduras (134) y células de mamíferos (135,136).

La vacuna fabricada en células de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (levadura común) ha sido la que ha alcanzado un mayor desarrollo en los últimos años, demostrando una seguridad y eficacia similar a la derivada del plasma (137-139). Desde su comercialización en 1986 ha ido sustituyendo paulatinamente a las plasmáticas tanto por razones de disponibilidad como de seguridad teórica.

Finalmente, las vacunas conocidas como de tercera generación, se basan en la obtención de péptidos sintéticos con la secuencia exacta de aminoácidos que tiene la porción S del DNA del VBH (140,141). Sin embargo, a pesar de las enormes posibilidades de esta alternativa (exentas de contaminantes y bajo precio) aún se encuentra en fase experimental. También están en fase de experimentación otras vacunas que utilizan otros determinantes antigénicos del DNA obtenidos por recombinación o por síntesis de sus péptidos. Como la que utiliza las regiones S y pre-S conjuntamente (140) y otra que utiliza el HBcAg (142).

En 1986 se ha conocido que el Instituto Pasteur de París realiza investigaciones con una vacuna polio-hepatitis B obtenida mediante ingeniería genética. Los virólogos de dicho Instituto han desarrollado un sistema celular para sintetizar HBsAg que permite la inserción de longitudes y secuencias variables de DNA en diferentes regiones del gen S. Una de las secuencias insertadas es un fragmento sintético de DNA que codifica un antígeno (epítipo) neutralizador de los poliovirus. Las partículas obtenidas tienen una gran similitud con las auténticas partículas de HBsAg de 22 nm. Estas reaccionan con un anticuerpo monoclonal específico para el poliovirus e inducen la aparición de anticuerpos neutralizadores frente al poliovirus (143).

En la Conferencia sobre Perspectivas de Erradicación del VBH celebrada en Ginebra los días 23 y 24 de Febrero de 1989 se comunicó que la Organización Mundial de la Salud estudia incluir la vacuna contra la hepatitis B en el EPI (Expanded Programme on Immunization) como séptima vacuna, con el único escollo a salvar del abaratamiento de ésta.

Esto significaría la vacunación contra la hepatitis B de todos los niños, junto con las vacunaciones actuales contra la polio, difteria, tétanos, tos ferina, sarampión y tuberculosis.

La adquisición, prescripción y dispensación de las vacunas antihepatitis en España se efectúa según lo establecido en el Real Decreto 3179/1983 del 23 de Noviembre (144). Su artículo segundo dice textualmente que sólo se recomendará la vacuna de acuerdo con los informes clínicos, serológicos y epidemiológicos a las personas que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos sometidos a riesgo:

- a) Enfermos sometidos a hemodiálisis o transfusiones periódicas.
- b) Personal que trabaje directamente en los servicios de hemodiálisis, análisis, quirúrgicos, dentales y laboratorios.
- c) Deficientes mentales ingresados en instituciones cerradas y personal que trabaje en ellas.
- d) Personas en contacto íntimo con portadores crónicos del virus de la hepatitis B.
- e) Personas que practiquen punciones cutáneas frecuentes no controladas médicamente (drogadictos, etc.)
- f) En casos concretos donde concurren específicas circunstancias que lo aconsejen.

Como se observa, la prescripción de vacuna antihepatitis B no incluye a otros importantes grupos de población o individuos con alto riesgo de infectarse por el VBH y que también son candidatos prioritarios de vacunación, como son entre otros, en España (145-147):

- a) Personal sanitario de otros muchos servicios.
- b) Recién nacidos hijos de madres HBsAg positivas.
- c) Contactos domésticos de portadores crónicos del HBsAg conocidos o candidatos a serlos (ADVP, hemodializados, etc..).

- d) Homosexuales masculinos activos y prostitutas.
- e) Reclusos y personal de instituciones penitenciarias.
- f) Viajeros a zonas endémicas.

Por otra parte, se exige para autorizar la adquisición de la vacuna un protocolo de prevacunación indispensable en el que se debe hacer constar que existe negatividad de HBsAg, antiHBc y antiHBs. La determinación de estos marcadores antes de la vacunación en los adultos y niños que no sea recién nacidos es indispensable para evitar inmunizaciones innecesarias en aquellos casos en los que exista evidencia de infección presente o pasada por el VBH. Pero en los recién nacidos de madres infectadas por el virus existen antiHBc IgG adquiridos pasivamente por vía transplacentaria, e incluso en ocasiones HBsAg en sangre del cordón, que no sólo no contraindican la vacunación sino que la hacen indispensable, debiéndose practicar lo antes posible después de nacer como luego se comentará.

Otro inconveniente del protocolo de prevacunación, hace referencia a un aspecto ya comentado al hablar de los marcadores serológicos del VBH, en el sentido de que sólo la presencia simultánea de antiHBs y antiHBc aseguran la existencia de protección frente al VBH, dado que se ha constatado que personas con antiHBs positivo pero que carecen de antiHBc han desarrollado la enfermedad. Es por ello que ante esta situación se recomienda la vacunación. Todavía es difícil decidir con personas antiHBc positivas y antiHBs negativas.

Son tres las vacunas disponibles en España en este año de 1989:

- a) Plasmática de Merck Sharp Dohme (HB-VAX), que se presenta en vial de 1 ml con 20 μg de HBsAg.
- b) Plasmática Pasteur (HEVAC-B), en vial de 1 ml con 5 μg de HBsAg.
- c) Recombinante de levadura de Smith-Kline & French (Engerix-B), en vial de 1 ml con 20 μg de HBsAg.

Las tres vacunas deben administrarse exclusivamente por vía intramuscular. En los adultos deben aplicarse en la región deltoide ya que esta vía se ha demostrado como la más eficaz y en los recién nacidos (RN) y niños pequeños es preferible hacerlo en glúteo o en la zona anterolateral del muslo debido al pequeño tamaño de sus respectivos músculos deltoides. Puede simultanearse con la administración de HBIg en el régimen de inmunización pasiva-activa, aunque en lugares diferentes.

La vacuna Merck se administra en tres dosis de 20 μg en adultos y mayores de 10 años, y de 10 μg en recién nacidos y menores de 10 años; la Pasteur en cuatro dosis de 5 μg cada una tanto en adultos como en RN y niños y la recombinante en tres dosis para los adultos y niños y cuatro dosis para los RN, de 20 μg por dosis en todas las edades. Los intervalos de las dosis son de 0,1 y 6 meses para la plasmática Merck y la recombinante en adultos y niños que no sean RN (pauta que se denomina "americana") y de 0, 1, 2 y 12 meses para la plasmática Pasteur y la recombinante en RN (pauta "francesa").

Con esta pauta cualquiera de estas vacunas induce

una respuesta de antiHBs a un nivel protector en el 92 a 97% de los casos de personas sanas e inmunológicamente normales, incluyendo a los recién nacidos, en los cuales tan altas tasas de inmunogenicidad no se esperaba, dado que estos niños no suelen responder bien a otras muchas vacunas. Por todo ello no existe ninguna razón para recomendar alguna de las vacunas de forma preferencial.

En pacientes inmunodeprimidos (por transplante, drogas inmunosupresoras u otras causas) y en hemodializados se recomiendan dosis doble de vacuna administradas en lugares diferentes.

La duración del efecto protector de la vacuna depende del título de antiHBs que se ha conseguido después de la pauta de vacunación. El nivel máximo de antiHBs que surge después de completar la serie de dosis, es un elemento predictivo adecuado de la duración de los anticuerpos. Se calcula que en la mayoría de los vacunados inmunocompetentes persisten niveles de antiHBs protectores de tres a cinco años. En esta fecha o antes si los antiHBs se encuentran por debajo del límite inferior que se considera protector (10 mUI/ml) debe administrarse una nueva dosis de vacuna (booster).

El número de inmunizados con vacunas plasmáticas alcanza varios millones de personas en la actualidad en todo el mundo. La seguridad de las vacunas antihepatitis B, tanto de primera como de segunda generación, parece fuera de toda duda (137-139). Se ha demostrado claramente que la de procedencia plasmática están exentas de cualquier germen infeccioso, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (148).

Únicamente se han descrito reacciones menores que aparecen en menos del 20% de los vacunados y que

consisten en ligeras reacciones locales en la zona de inyección, cefalea y febrícula (149). Aparecen tanto en las plasmáticas como en la recombinante.

PREVENCION DE LA TRANSMISION VERTICAL DEL VBH.

La prevención de la transmisión vertical del VBH que se produce al nacer es desde hace unos años posible y eficaz.

La detección del virus durante el embarazo constituye la primera etapa para prevenir la infección del recién nacido. Actualmente se admite mayoritariamente que aunque la tasa de portadoras del VBH sea más elevada en las drogadictas, profesionales sanitarias y mujeres naturales de áreas endémicas, la detección de rutina no debe aplicarse únicamente a estos colectivos de riesgos, sino a todas las mujeres embarazadas.

Debe llevarse a cabo dicha detección con la suficiente antelación antes de la fecha prevista del parto para que pueda organizarse y realizarse sin retraso la protección del recién nacido inmediatamente después del parto. Generalmente la misma se realiza gracias a la investigación del HBsAg, aunque quizás sea preferible utilizar para ello la búsqueda del antiHBc (150), tal y como se indica en algunos bancos de sangre como la forma más fidedigna de identificar a los portadores del VBH (151).

La investigación del HBsAg en todas las embarazadas recomendada en los Estados Unidos desde hace unos años (40,55,60) se preconiza cada vez más con mayor insistencia a pesar de tener una prevalencia de

infecciones por el VBH inferior al 1.4%.

En países del área mediterránea como Italia y Francia también ha sido recomendada dicha investigación (78,150).

En España actualmente, tras las primeras recomendaciones conocidas sobre la conveniencia de este screening (57,151,153), se investiga el HBsAg en un número cada vez creciente de las gestantes controladas a nivel hospitalario, siendo múltiples las comunicaciones que indican la rentabilidad del coste del programa y la eficacia de las medidas inmunoproliféricas realizadas a los niños.

En el Hospital General de Valencia se ha obtenido durante el año 1987 una incidencia de gestantes portadoras asintomáticas del HBsAg del 2.5%, cifra muy por encima de la esperada en España que sirve para insistir en la conveniencia de hacer extensible este screening a todas las embarazadas de nuestro país (154).

La prevención de la infección por el VBH en los hijos de madres HBsAg positivas puede ser realizada mediante inmunoprolifaxis pasiva, activa o pasiva-activa.

De los primeros estudios realizados a partir del año 1974 con el uso exclusivo de HBIG al nacer (155-159), supimos que ésta puede llegar a evitar el desarrollo del estado de portador crónico del HBsAg hasta en el 75% de los niños durante el primer año de la vida, siempre y cuando se administre lo más precozmente después del nacimiento a una dosis no inferior a 50 U de antiHBs que debe ser repetida mensualmente durante los tres a seis primeros meses de vida. En 1981 en Taiwan un ensayo a doble ciego controlado con

placebo confirmó estas impresiones (160,161). Se observó en los niños así protegidos, como alrededor de las dos terceras partes parecían haber sufrido una inmunización "pasiva-activa". Es decir, se modifica la enfermedad aguda por los anticuerpos administrados y al mismo tiempo se estimula la producción activa de ellos por una infección mínima y subclínica. El resultado es una infección asintomática seguida por inmunidad duradera.

A pesar de esta eficacia de la HBIg en modificar más que en prevenir la infección, existen algunas objeciones a su utilización aislada:

- a) Para garantizar una protección permanente debe administrarse mensualmente, lo cual es poco práctico, caro y no desprovisto de riesgo.
- b) A pesar de su administración precoz después de nacer, un 25% de los niños se convierten en portadores persistentes durante el primer año de vida.
- c) Al suspender su administración hasta un 25% de los niños adquieren la infección por transmisión horizontal de su madre u otro familiar portador del virus (73).

Con la aparición de las vacunas plasmáticas en 1981 se realizaron estudios con el uso exclusivo de las mismas (162-164) en Senegal y Sudeste Asiático, obteniéndose una eficacia similar al uso de inyecciones múltiples de HBIg, es decir de hasta el 75%, siempre y cuando se iniciaran poco después de nacer. En los años 1985-86 se realizaron pautas con el uso de vacuna sola.

En el realizado en 1985 en China, por razones económicas, se administró tres dosis a los 0, 1 y 6 meses, con una eficacia protectora del 88% (165) y el realizado en 1986 (166) en la región central del Oeste de Inglaterra utilizó cuatro dosis a los 0, 1, 2 y 6 meses, que permitió una fuerte tasa de protección. En 1987 (167) se realizó un estudio en la región de la bahía de Plenty, en la isla norte de Nueva Zelanda, utilizando dosis bajas de vacunas por razones económicas, en tres dosis de 1 ó 2 μg de la vacuna Merck a los 7, 45 y 60 días de vida lográndose una eficacia protectora del 86 y 96% respectivamente.

El mejor y más recomendado método de inmunoprolaxis es el que combina la HBIg con la vacuna antihepatitis B. De esta forma se consigue con la HBIg protección inmediata al recién nacido, mientras se desarrollan los antiHBs como respuesta a la vacuna, que son los que ofrecen una protección a largo plazo.

Los estudios de inmunoprolaxis combinada realizados (71, 168-174), han demostrado una eficacia protectora del 94 al 97% de los casos, lo que pone en evidencia la mayor eficacia de este proceder en la prevención de la transmisión del VBH, tanto vertical como horizontal, debiendo ser el método a utilizar en los países donde se pueda disponer de HBIg, siendo en España el que debe ser utilizado (41,175,176).

La pauta de inmunoprolaxis debe iniciarse lo más precozmente posible después de nacer con la administración de 0,5 ml de HBIg por vía intramuscular, incluso en el mismo paritorio. La primera dosis de vacuna antihepatitis B es más recomendable administrarla antes de que el recién nacido salga de la maternidad, pudiendo simultanearse con la HBIg, aunque en lugares diferentes. En ese sentido se recomienda

administrar la HBIg en el glúteo izquierdo y la vacuna en el derecho. Si la administración de la vacuna se retrasase hay que administrar dosis de 0.5 ml de HBIg mensualmente hasta que se inicie vacunación.

Pueden utilizarse cualquiera de las tres vacunas disponibles, siempre por vía intramuscular, siguiendo la pauta indicada con anterioridad y que recordamos en la Tabla 4.

En ella se observa que la vacuna Merck se emplea en tres dosis de 10 μ g cada una a los intervalos de 0, 1 y 6 meses, la Pasteur en cuatro dosis de 5 μ g cada una a los 0, 1, 2 y 12 meses y la recombinante de levaduras en cuatro dosis de 20 μ g cada una también a los 0, 1, 2 y 12 meses.

Debe protegerse a todos los niños nacidos de gestantes con el HBsAg positivo, cualquiera que sea la positividad en cuanto al HBeAg o al antiHBe, ya se trate en ella de una hepatitis aguda o de un estado crónico de infección por el VBH. También deben protegerse los nacidos de madres en las que sólo se detecta positividad del antiHBc.

Algunos autores consideran que la profilaxis en hijos de madres con hepatitis aguda por virus B en el período perinatal no logra interferir el proceso infeccioso ni su evolución hacia la cronicidad, a pesar de que se inicie en las horas siguientes al parto (53, 177).

Antes se condicionaba la profilaxis en el recién nacido al resultado del HBsAg en sangre del cordón de tal forma que sólo se indicaba en caso de negatividad. En la actualidad está unánimemente admitido que la inmunoprofilaxis debe iniciarse sin conocer su

TABLA 4. INMUNOPROFILAXIS COMBINADA EN RECIEN NACIDOS DE MADRES HBsAg POSITIVAS

	VIA	DOSIS	Nº.DOSIS	INTERVALOS
HBIg (precozmente)	IM	50 IU (0.5 ml)	&	&
VACUNAS DISPONIBLES				
HB-VAX-MSD	IM	10 µg HBsAg	3	0-1-6 meses.
HEVAC-B PASTEUR	IM	5 " "	4	0-1-2-12 "
ENGERIX-B-SKF	IM	20 " "	4	0-1-2-12 "

& = Repetir HBIg mensualmente si se retrasa vacunacion.

resultado, no siendo imprescindible su investigación que muchos consideran poco fiable.

De todas formas si la sangre del cordón resultase positiva está indicada la profilaxis del niño, si acaso con mayor precocidad. Si la positividad se debe a contaminación con sangre materna la prevención resulta eficaz y si resulta de la infección connatal por el virus ésta puede prevenir o modificar la enfermedad en la mayoría de los casos. Mientras que si existe infección intraútero con replicación viral la profilaxis con HBIg y/o vacuna aunque no resulta eficaz tampoco es dañina para el niño (178).

La administración de vacuna antihepatitis B simultáneamente con la vacunación frente a la difteria, tétanos, tos ferina y polio no ocasiona interferencias en la producción de anticuerpos ni produce reacciones inhabituales en los niños (179).

Entre los tres y seis meses después de haber administrado la última dosis de vacuna se deberá practicar en el niño un control de HBsAg y antiHBs a fin de comprobar el éxito de la inmunoprofilaxis realizada. El determinar los antiHBc no es útil, pues éstos pueden ser debidos a anticuerpos antiHBc maternos que pueden permanecer incluso hasta los 15 meses de edad. Estos se investigaran a partir de esa edad o antes en los casos de positividad para el HBsAg.

Los posibles resultados de este control son:

- 1) HBsAg negativo y antiHBs positivo a un título superior a 10 mUI/ml. Ello indica que el niño está protegido por anticuerpos logrados únicamente mediante la vacunación. Si posteriormente persiste el

riesgo de transmisión del VBH se administraran dosis de recuerdo cuando los niveles de antiHBs descieran de 10 mUI/ml. En las áreas endémicas, donde no es posible cuantificar el nivel de anticuerpos, se recomiendan que estas dosis se administren cada 5 años (180) e incluso cada 2 años si existen muchos portadores crónicos en la familia (181).

2) HBsAg negativo y antiHBs positivo a un título inferior a 10 mUI/ml. Ello indica que no existe protección frente a la infección, por lo que se hace necesaria una nueva dosis de vacuna. Esta situación ocurre en los denominados débiles "responders".

3) HBsAg y antiHBc positivo esto quiere decir que ha fracasado el régimen profiláctico. Estos niños deberán ser controlados hasta la negativización del HBsAg.

ABREVIATURAS EMPLEADAS.

VBH	Virus B de la hepatitis.
HB	Hepatitis B.
HBsAg	Antígeno de superficie de la HB.
antiHBs	Anticuerpo contra el HBsAg.
HBeAg	Antígeno core de la HB.
antiHBe	Anticuerpos totales contra el HBeAg.
antiHBe IgG	Anticuerpos contra el HBeAg de la clase IgG.
antiHBe IgM	Anticuerpos contra el HBeAg de la clase IgM.
HBeAg	Antígeno "e" de la HB.
antiHBe	Anticuerpo contra el HBeAg.
VBH-DNA	Acido desoxirribonucléico (DNA) del VBH.
VBH-DNAP	Enzima DNA polimerasa del VBH.
VDH	Virus Delta de la hepatitis.
antiVDH	Anticuerpos totales contra el VDH.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.
antiVIH	Anticuerpos contra el VIH.
ELISA	Enzaimmunoanálisis.
RIA	Radioinmunoanálisis.
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica.
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética.
GGT	Gammaglutamil transferasa.
FA	Fosfatasa alcalina.
HA	Hepatitis aguda.
HC	Hepatitis crónica.
PA	Portador asintomático.
CHC	Carcinoma hepatocelular.
ADVP	Adicto a droga por vía parenteral.
TV	Transmisión vertical.
SC	Sangre del cordón umbilical.
HBIg	Inmunoglobulina específica o hiperinmune contra la HB.



II. HIPOTESIS DE TRABAJO

Se ha llegado a conocer por numerosos estudios que uno de los más importantes mecanismos de transmisión del VBH, es desde la gestante infectada a su hijo en el momento del nacimiento o en su entorno. Lo anterior, es tanto más cierto para el caso de recién nacidos de madres HBeAg positivas.

Por otro lado, es un hecho probado que las infecciones por el virus B ocurridas en edades tempranas de la vida (infecciones perinatales), condicionan altas tasas de futuros portadores del virus, contribuyendo sustancialmente a mantener o aumentar el reservorio del mismo y a generar nuevos casos de hepatopatía y no raramente desenlaces fatales.

La prevención de la transmisión del VBH que se adquiere al nacer se ha convertido por ello en una medida unánimemente admitida como necesaria, siendo múltiples los trabajos aparecidos en los últimos años que demuestran la eficacia de distintas pautas de

inmunoprofilaxis pasiva-activa.

En base a estos hechos programamos un estudio prospectivo que comenzó en el año 1983 con los siguientes objetivos:

- 1) Conocer el porcentaje de madres HBsAg positivas que existen en el área sur de la provincia de Sevilla.
- 2) Conocer la frecuencia de los marcadores HBeAg y antiHBe en ellas.
- 3) Conocer la repercusión que sobre los niños tiene la infección por el VBH durante el embarazo, valorando la importancia de los marcadores HBeAg y antiHBe maternos en la transmisión del virus.
- 4) Estudiar la eficacia lograda en el desarrollo de antiHBs tras la administración en los recién nacidos de HBIg y vacuna antihepatitis B.
- 5) Conocer la incidencia de marcadores serológicos del VBH en los maridos, hijos anteriores y madres de las gestantes HBsAg positivas, para intentar establecer la vía de transmisión probable del virus en cada familia y de esta forma considerar la importancia que la transmisión vertical puede tener en nuestro medio.

III. MATERIAL Y METODOS

Este estudio se realizó durante el período comprendido entre el día 1 de Julio de 1983 y el 31 de Mayo de 1988, en colaboración entre los servicios de Pediatría, Tocoginecología, Microbiología, Análisis Clínicos, Medicina Preventiva y Medicina Interna del Hospital de Valme.

El Hospital de Valme pertenece a la red hospitalaria del Servicio Andaluz de Salud, está dotado de 528 camas y cubre la asistencia sanitaria del área sur de la provincia de Sevilla.

Las poblaciones que pertenecen al área sanitaria del Hospital son: Dos Hermanas, Alcalá de Guadaira, Mairena y el Viso del Alcor, Los Palacios, Utrera, los Molares, El Coronil, Las Cabezas, Lebrija, Marchena, Paradas, El Arahal, Morón, Montellano, Coripe, La Puebla de Cazalla, Villanueva de San Juan y Pruna.

Para el estudio se programó investigar el HBsAg

sérico a todas las gestantes en el control prenatal del tercer trimestre que realiza el Servicio de Tocoginecología.

Desde el día 1 de Julio de 1983 hasta el 31 de Diciembre de 1987 pudimos estudiar el HBsAg sérico en 5.531 embarazadas que habían acudido al control prenatal rutinario que se realiza entre las 32 y 36 semanas de gestación, y además, en cinco gestantes afectas de hepatitis aguda y en dos que referían antecedentes personales de hepatitis crónica. En total se estudiaron 5.538 embarazadas de las 11.949 que dieron a luz en el Hospital durante el tiempo indicado, es decir, entre el día que se inició el estudio y el 31 de Diciembre de 1987.

El número de partos y gestantes estudiadas en cada uno de los 4½ años fue el siguiente:

- . En el segundo semestre de 1983 hubieron 1033 partos y se estudiaron 288 gestantes (28%).
- . En el 84, 2541 partos y 720 se estudiaron (28%).
- . En el 85, 2734 partos y 1438 se estudiaron (53%).
- . En el 86, 2795 partos y 1582 estudiadas (57%)
- . En el 87, 2846 partos y 1510 gestantes estudiadas (53%).

Por tanto, resultó que en total tan sólo un 46% de las embarazadas que dieron a luz se les determinó el

HBsAg sérico. Ello se debió a que muchas mujeres del área no cumplen los controles prenatales establecidos y también a que otras muchas controlan su embarazo fuera del ámbito del hospital y sólo acuden en el momento del parto.

Se programaron entrevistas para las madres HBsAg positivas y sus maridos. Durante las mismas les informábamos sobre el riesgo de transmisión vertical e intrafamiliar del VBH y la pauta de prevención a realizar en el recién nacido y en los familiares susceptibles de padecer dicha infección.

A las madres que resultaron positivas se les repitió el HBsAg sérico con la finalidad de confirmar la infección por el VBH, y en la misma extracción, se les investigó además los siguientes marcadores: antiHBe IgG e IgM, HBeAg, antiHBe, antiVDH y los anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (antiVIH). También se les solicitó enzimograma hepático (GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina), bilirrubinemia, proteinograma y tiempo de protombina. Posteriormente al alta de la maternidad las madres fueron controladas, al menos semestralmente, en las consultas externas de Medicina Interna, practicándosele los exámenes antes mencionado junto a una ecografía hepática y la determinación de la alfa-1 fetoproteína como despistaje del carcinoma hepatocelular.

La pauta de actuación inmunoprolifáctica sobre los recién nacidos hijos de madres HBsAg positivas que proyectamos realizar al iniciar el estudio fue la recomendada en Junio de 1982 por el CDC-ACIP de los Estados Unidos (182). Esta era en 1983 una de las pautas de inmunoprolifaxis pasiva-activa que se indicaba a estos niños. En la misma se recomendaba administrar tres dosis de HBIG (al nacer, al mes y a

los tres meses de vida), seguida de la vacuna de la hepatitis B a los tres, cuatro y nueve meses de edad. Esta pauta que nunca se pudo completar por las restricciones existentes en la disponibilidad de la vacuna, se modificó siguiendo las recomendaciones dadas a partir de los años 1984-1985 por el CDC-ACIP y el Committee on Infectious Diseases de los Estados Unidos (183,184).

Esta pauta, que fué utilizada a partir del año 1986 cuando dispusimos de vacuna antihepatitis B, consistió en administrar al nacer 0.5 ml de HBIg y 10 μ g de vacuna por vía intramuscular en lugares diferentes, y a los dos y seis meses de edad la segunda y tercera dosis de vacuna, también de 10 μ g cada una.

Se utilizó la HBIg de los laboratorios Alonza presentada en viales de 0.5 ml conteniendo 50 U de antiHBs.

La vacuna antihepatitis B utilizada fué la plasmática de los laboratorios Merck Sharp & Dohme (HB-VAX-MSD), que se presenta en viales de 1 ml con 20 μ g de HBsAg purificado y adsorbido en 0.5 mg de hidróxido de aluminio como adyuvante y a la que se le añade thimerosal 1: 20.000 (derivado del mercurio que actúa como conservante). Las vacunas se conservaron a temperatura de 4^o C en frigorífico independiente.

Los recién nacidos de madres HBsAg positivas reconocidas en paritorio fueron examinados por el pediatra inmediatamente después del nacimiento. Se les practicó lavado gástrico y baño poco después de nacer para eliminar cualquier secreción vaginal, líquido amniótico o sangre materna contaminada que haya podido ingerir o que tuviese en la piel.

Programamos obtener muestras de sangre de la vena umbilical e inmediatamente antes de administrar HBIg del talón o de las venas del codo, para la determinación en ambas de HBsAg, antiHBc IgG e IgM y de enzimo-grama hepático (GOT, GPT, GGT y fosfatasa alcalina).

También se programó recoger muestras de leche materna a las 24 a 48 horas después del parto para la determinación de HBsAg. Se obtuvieron dichas muestras mediante succión suave y breve del pecho con mamadera eléctrica.

Se permitió la lactancia materna de los niños y la estancia de la madre y su hijo en una misma habitación de la maternidad, recomendándose que ésta no fuese compartidas con otras mujeres recién paridas.

Para los niños se programaron citas en las consultas externas de Pediatría del Hospital para controles clínicos y nuevas extracciones de sangre a los 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24 meses de edad y luego cada seis meses. En cada cita realizaríamos, junto a la anamnesis y exploración física, determinación del enzimo-grama hepático y de HBsAg y antiHBc IgG e IgM. Si el HBsAg resultaba positivo se solicitaban HBeAg, antiHBe y antiVDH. La determinación y cuantificación del antiHBs se solicitaba en los casos donde el HBsAg resultaba negativo y en los niños que recibieron vacunación antihepatitis B y/o HBIg. Al completar la vacunación se entregó un informe de la inmunización realizada.

Se estudió la evidencia de infección por el VBH en los maridos, hijos anteriores y madres de las gestantes HBsAg positivas, mediante la determinación de HBsAg, antiHBc y antiHBs. A los positivos para el antiHBc se les determinó el antiHBe y a los positivos para el HBsAg además se les estudió el HBeAg y el antiVDH.

Con la finalidad de prevenir la transmisión intrafamiliar del VBH entregamos por escrito una serie de medidas preventivas generales y recomendamos la vacunación antihepatitis B a los maridos e hijos anteriores que resultaron negativos para el HBsAg, antiHBc y antiHBs.

El personal sanitario que atendía a las gestantes HBsAg positivas y a sus hijos tomaba las debidas precauciones respecto a los productos hemáticos y secreciones de los mismos.

Se recomendó el uso de guantes desechables en toda manipulación y el lavado enérgico de las manos. Las muestras de sangre de las madres y de sus hijos eran identificadas de forma visible con etiquetas rojas indicativas de peligrosidad biológica e introducidas para su transporte al laboratorio en un segundo bote herméticamente cerrado. El material desechable utilizado en la asistencia a los mismos, como compresas, apósitos, jeringas y demás, era retirado para su incineración de forma independiente en bolsas de plástico cerradas, excepto las agujas, que eran retiradas sin reencapsular en contenedores rígidos independientes. El instrumental médico y toda la ropa que se usaba se enviaba para esterilizar de forma independiente y convenientemente identificados.

Se fomentó la práctica de vacunación frente al VBH en el personal sanitario que resultó negativo para el HBsAg, antiHBc y antiHBs.

METODOS DE LABORATORIO.

Para el estudio de los distintos marcadores del VBH se utilizó el sistema de enzaimunoenanálisis

(ELISA). Los kit empleados para ello son los comercializados por Abbott Laboratoires Diagnostic Division. Para la determinación se precisan 0.5 ml de suero para cada marcador.

El sistema ELISA (análisis de inmunoabsorción de enzima ligado a sustrato) utiliza un método "sandwich" para la detección de antígenos y anticuerpos. Está formado por una fase sólida (esferas de poliestireno, por ejemplo) cubierta por el antígeno o el anticuerpo a la que se añade la muestra (conteniendo antígeno o anticuerpo), seguido de la adición de un enzima a la que se une el antígeno o anticuerpo específico y finalmente se añade un sustrato que es el que origina un cambio de color en la reacción. El método se resume en los siguientes pasos:

- a) Investigación de anticuerpo: fase sólida-antígeno + muestra (anticuerpo ?) + antígeno-enzima + sustrato (color).
- b) Investigación de antígeno: fase sólida-anticuerpo + muestra (antígeno ?) + anticuerpo-enzima + sustrato (color).

A continuación exponemos el procedimiento seguido para la determinación de los distintos marcadores del VBH.

HBsAg. Para la detección del HBsAg utilizamos el Kit AUSZYME Monoclonal. La fase sólida (esferas) están recubiertas del anticuerpo monoclonal del ratón, dicha esfera así preparada la incubamos junto con la muestra donde se supone se encuentra el antígeno.

Después de un período de incubación y varios lavados añadimos el conjugado formado por el antiHBs monoclonal del ratón con peroxidasa de rábano picante (antiHBs-HRPO), durante un segundo período de incubación todo el HBsAg presente en la muestra de suero se une al anticuerpo de la fase sólida y simultáneamente al conjugado anticuerpo-enzima (antiHBs-HRPO); el resto se elimina mediante lavado.

El desarrollo del color se produce por la adición de o-fenilendiamina (OPD) que contiene peróxido de hidrógeno. Después de una breve incubación se desarrolla un color amarillo-anaranjado cuya intensidad es proporcional a la cantidad de HBsAg en la muestra.

La lectura se realiza mediante espectrofotómetro con una longitud de onda de 492 nm.

antiHBc IgG. Para la detección del antiHBc fracción IgG utilizamos el Kit CORZYME-TM. La fase sólida está recubierta con HBcAg donde se une los antiHBc existentes en la muestra. El conjugado está formado por antiHBc-HRPO.

La presencia de antiHBc en el suero competirá con el conjugado por un número limitado de sitios de unión con el HBcAg en la esfera.

El cambio de color y la lectura es exactamente igual a lo explicado para la detección de HBsAg.

antiHBc IgM. Para la detección del antiHBc fracción IgM utilizamos el Kit CORZYME-M.

Inicialmente se realiza una primera

incubación utilizando la fase sólida recubierta con anticuerpos específicos para IgM humana, para capturar las IgM de la muestra. En la segunda incubación se añade el HBcAg para que se una a los anticuerpos IgM específicos. En la tercera incubación se añade el conjugado antiHBc-HRPO, que reaccionará con los HBcAg retenidos en la esfera por el antiHBc IgM de la muestra.

El cambio de color y lectura igual a los anteriores.

HBeAg. La detección del HBeAg y del antiHBe la realizamos con el Kit Abbott-HBeEIA.

Para la detección del HBeAg se utiliza como fase sólida esferas recubiertas con antiHBe. Se incuba con la muestra, y si existe HBeAg se unirá a los anticuerpos existentes en la esfera. Posteriormente en otra incubación se añade el conjugado antiHBe-HRPO que se unirá a los HBeAg unidos a la esfera formando un "sandwich".

Después de lavar para eliminar el conjugado sobrante se realiza la reacción de producción de color y posterior lectura igual que en los marcadores anteriores.

antiHBe. La detección del antiHBe está basada en el principio de competencia entre el antiHBe de la muestra a analizar y el anticuerpo contra el HBeAg que recubre las esferas para unirse a una cantidad standarizada de HBeAg, lo que equivale a decir, el reactivo de neutralización.

En la segunda incubación se añade el conjugado antiHBe-HRPO. Si el antiHBe está presente en

la muestra se unirá al HBeAg con lo cual se unirá menor cantidad de HBeAg a la esfera y por tanto también menor cantidad de conjugado se unirá a la esfera para completar el "sandwich". Por tanto, cuanto mayor sea la cantidad de antiHBe en la muestra menor será la absorción.

La producción de color y lectura igual a los anteriores.

En todos los casos las muestras van acompañadas de un testigo positivo y un testigo negativo que sirve como control de que la prueba está bien hecha y los reactivos en condiciones óptimas para su empleo.

antiHBs. Para la detección de antiHBs utilizamos un Kit AUSAB Panel Cuantitativo.

Se utiliza como fase sólida esferas recubiertas de HBsAg que se ponen en contacto con la muestra de suero el cual si contiene antiHBs se unirá al antígeno de la fase sólida. Posteriormente se añade el conjugado formado por:

- a) Biotina y HBsAg (B-HBsAg).
- b) Avidina (clara de huevo) y HRPO (A-HRPO). Este conjugado (B-HBsAg/A-HRPO) se une al anticuerpo retenido en la esfera que se pone de manifiesto mediante la producción de color, igual que para los anteriores marcadores.

La lectura es cuantitativa y se expresa en mU/ml, de acuerdo con Hollinger et al (185). Las concentraciones de antiHBs se determinan por comparación con una curva patrón generada a partir de la medición de estándares conocidos. Se considera que existen niveles de antiHBs protectores frente a la infección por el VBH cuando su título es igual o superior a 10 mU/ml.

Para la determinación del HBsAg en leche materna, se centrifugó la muestra y con 0.5 ml del sobrenadante obtenido se procedió a investigar dicho marcador siguiendo el método ELISA descrito.

También con el método ELISA se investigaron el antiVDH y el antiVIH. Este último fué realizado por Servicio de Hematología (Banco de Sangre) del Hospital.

Los niveles de transamina glutámico-pirúvica (GPT), transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), gamma-glutamil-transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) se determinaron con un método automatizado cinético ultravioleta según normas de la International Federation Clinical Chemistry (IFCC) y se expresaron en U/l.

Siguiendo una comunicación de 1986 realizada en nuestro país con igual método que el practicado en nuestro estudio (186) consideramos como límite superior de la normalidad los siguientes: De GPT, de 1 a 30 días hasta 62 U/l, resto de los niños hasta 50 U/l., de GOT: de 1 a 30 días hasta 80 U/l., de 2 a 12 meses hasta 56 U/l., resto de los niños hasta 45 U/l.

Un índice de Ritis (GOT/GPT) inferior a uno en las hepatitis indica una lesión necrobiótica reversible, influyendo en la mayoría de los casos en el pronóstico

de la enfermedad más que el nivel total de transaminasas. La inversión del cociente de Ritis sí es signo de mal pronóstico (187,188).

Los límites superiores de normalidad para la GGT y la fosfatasa alcalina se establecieron en 45 y 980 U/l., respectivamente.

METODOS ESTADISTICOS.

Los métodos estadísticos utilizados fueron la prueba chi cuadrado 2 x K y el test binomial para contraste de proporciones.

DEFINICION DE LOS PROCESOS RELACIONADOS CON LA INFECCION POR EL VBH.

Consideramos que existió infección por el VBH en aquellos casos en que el HBsAg resultó positivo en una o varias determinaciones o en los que desarrollaron antiHBs de forma duradera sin estar vacunado, aunque no hubiese existido positividad previa del HBsAg.

Se consideró improbable la infección por el VBH en aquellos casos en los que el HBsAg resultó positivo únicamente en la muestra de sangre del cordón y en los que con posterioridad no observamos el desarrollo de antiHBs sin haber sido vacunados, ni la duración de la positividad del antiHBc IgG superó los nueve meses de edad.

La infección transitoria por el VBH la definimos por la presencia de HBsAg en una muestra, seguida por

MODELO DE PROTOCOLO UTILIZADO PARA REALIZAR EL ESTUDIO (ANVERSO).

DATOS DE IDENTIFICACION

CASO N° _____

NOMBRE MATERNO _____ Hª CLINICA _____

NOMBRE DEL NIÑO _____ Hª CLINICA _____

DIRECCION _____ TELEFONO _____

ANAMNESIS FAMILIAR _____

ANAMNESIS OBSTETRICA:

EDAD _____ PARIDAD _____ ABORTOS _____ PREMATUROS _____ OTROS _____

EMBARAZO ACTUAL: F.U.R. _____ F.P.P. _____ PATOLOGIA _____

ANAMNESIS DEL RECIEN NACIDO:

FECHA NACIMIENTO _____ TIPO DE PARTO _____ EDAD GESTACIONAL _____

PESO AL NACER _____ APGAR _____ REANIMACION _____ OTROS _____

PATOLOGIA _____

LACTANCIA (MATERNA O ARTIFICIAL) _____ TIEMPO LACTANCIA MATERNA _____

CONTROL GESTANTES:

FECHA	CLINICA	HBsAg	HBeAg	antiHBe	antiHBc (IgG/IgM)	antiHBs (mu/ml)	GOT	GPT	GGT	F.Alc.
-------	---------	-------	-------	---------	----------------------	--------------------	-----	-----	-----	--------

_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

OTRAS DETERMINACIONES: antiVDH _____ antiVIH _____ OTRAS _____

OBSERVACIONES _____

CONTROL FAMILIARES DE GESTANTES:

FAMILIAR	EDAD	FECHA	HBsAg	HBeAg	antiHBe	antiHBc	antiHBs	antiVDH	GOT	GPT
----------	------	-------	-------	-------	---------	---------	---------	---------	-----	-----

MARIDO _____

HIJO 1º _____

HIJO 2º _____

HIJO 3º _____

MADRE _____

HBs Ag en leche materna _____.

la ausencia de HBsAg en las muestras posteriores y por la aparición de antiHBs de forma duradera en los niños no vacunados.

Se consideró portador persistente del VBH a todo niño que hubiera sido positivo para el HBsAg durante más de seis meses.

RECOMENDACIONES PARA LOS PORTADORES DEL VIRUS B DE LA HEPATITIS Y SUS CONTACTOS.

Todo portador del virus B de la hepatitis (VBH) debe saber que su sangre (u otros fluidos corporales) puede transmitir la hepatitis B a los demás y que si se contamina con sangre de otros portadores corre el riesgo de contraer una nueva enfermedad que puede ser grave, la hepatitis Delta (enfermedad que sólo afecta a portadores del VBH).

Si el portador se hace una herida tendrá gran cuidado en que nadie, directa ni indirectamente, se manche con su sangre. Las superficies manchadas se limpiaran con lejía durante unos minutos.

Las mujeres portadoras deberán tener especial precaución durante la menstruación y abstenerse esos días de toda relación sexual que implique contacto con la sangre menstrual.

El portador y sus conviventes evitaran el compartir aquellos útiles de aseo personal (maquinillas de afeitar, cepillos de dientes, cortauñas, peines, toallas, etc...) que puedan implicar pequeños intercambios de sangre. Es muy conveniente una escrupulosa y completa higiene personal.

Los portadores deberán abstenerse de donar sangre. Cuando precisen de cuidados médicos deberán poner en conocimiento de los profesionales sanitarios su condición de portador del VBH.

Cuando el portador haya de someterse al empleo con fines médicos de agujas y jeringas (inyecciones o extracciones de sangre), deberá insistir, por su propia seguridad (riesgo de hepatitis Delta) y por la de los demás (riesgo de hepatitis B), en el uso de material desechable (de un sólo uso).

Si un portador del VBH se droga (uso de drogas inyectables) debe saber que corre un riesgo adicional importante de contraer la hepatitis Delta, por lo que debería evitar tal adición o al menos nunca compartir agujas ni jeringas. El peligro señalado también es real, aunque menor, para aquellos portadores que practiquen sexo con numerosas parejas, especialmente en el caso de varones homosexuales; en esta situación es importante restringir las parejas y usar preservativo.

Los contactos íntimos de los portadores (cónyuge, pareja sexual, hijos conviventes, etc..) deberán ser estudiados y aquellos que sean susceptibles de padecer la hepatitis B vacunados lo antes posible.

Toda portadora del VBH tiene que saber que, si se queda embarazada, deberá consultar con su médico para que su recién nacido sea precoz y debidamente protegido y no contraiga la hepatitis B, mediante la administración de gammaglobulina y vacuna específica frente a la enfermedad.

INFORME DE INMUNIZACION FRENTE A LA HEPATITIS B.

El niño/a _____ que nació el día _____ es hijo de madre con positividad para el virus B de la hepatitis.

Recibió tres dosis de 10 μ g cada una de la vacuna anti-hepatitis B de Merck Sharp & Dohme (HB-VAX) los siguientes días _____
_____. Lotes _____.

El control de inmunidad postvacuna (antiHBs), se realizó mediante técnica ELISA con fecha _____.
RESULTADO _____ (mUI/ml.).

Existen niveles protectores de ésta infección si los antiHBs son iguales o superiores a 10 mUI/ml.

El próximo control postvacunal deberá realizarse el día _____.

Sevilla a _____ de _____ de 198 ____.

Firma y sello.

IV. RESULTADOS

RESULTADOS GESTANTES.

Como hemos dicho, pudimos estudiar el HBsAg sérico en un total de 5.538 gestantes de las 11.949 (46%) que dieron a luz en el Hospital de Valme desde el 1 de Julio de 1983 hasta el 31 de Diciembre de 1987.

Resultaron HBsAg positivas confirmadas 72 mujeres, que da una incidencia de infección por el VBH en las embarazadas que pudimos estudiar del 1.3%.

La situación clínica de éstas 72 gestantes fue la siguiente:

- a) 65 de las mismas (90%) se encontraban clínicamente asintomáticas y desconocían antes del embarazo su condición de portadoras del virus.

- b) Cinco (7%) consultaron por la aparición de ictericia durante la gestación.
- c) Dos (3%) padecían de hepatitis crónica por virus B desde antes de la gestación.

Solo cuatro de todas ellas (6%) pertenecían a uno de los colectivos de alto riesgo para la infección por el VBH, concretamente al de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP).

La edad media de las madres fué de 26 años. Tenían 30 de ellas menos de 25 años (42%), 39 (54%) entre 25 y 35 años y tres (4%) más de 35 años. Eran primíparas 31 (43%), secundíparas 23 (32%) y tercíparas y múltiparas 18 (25%).

Las 72 gestantes HBsAg positivas confirmadas presentaban el antiHBc IgG positivo. Cinco de ellas (7%) eran HBeAg positivas, 59 (82%) antiHBe positivas y ocho (11%) resultaron ser negativas para el HBeAg y antiHBe. Tabla 5.

En 62 de éstas 72 madres se estudió el antiVDH y fué en todas negativo. Resultó igualmente negativo el antiVIH en las 58 madres donde se investigó, incluidas las cuatro ADVP.

El diagnóstico de hepatitis aguda por virus B en las cinco gestantes que consultaron por la aparición de ictericia se realizó al encontrar junto a una elevación de las transaminasas, positividad del HBsAg y del antiHBc IgM. Un caso ocurrió en el primer trimestre, otro en el segundo y tres en el tercero. Las cifras máximas de GOT y GPT observadas se obtuvieron en el momento de realizar el diagnóstico y fueron respectiva-

mente las siguientes: 1090-2120, 1720-1920, 1872-1904, 1121-1263 y 1062-1190 U/l. Los cinco casos evolucionaron favorablemente con normalización de las transaminasas y desarrollo de antiHBs antes de que pasaran tres meses de realizar el diagnóstico.

En la hepatitis aguda el HBeAg resultó negativo. En dos casos el antiHBe también fué negativo y en los tres el antiHBe fué positivo.

En los dos casos de hepatitis crónica por virus B conocidos desde antes de la gestación observamos como las cifras de transaminasas se mantuvieron por debajo de 80 U/l durante los controles realizados en su embarazo. Junto al HBsAg y antiHBc IgG, un caso tenía positividad para el antiHBe y en el otro el HBeAg y antiHBe resultaron negativos.

La enzimología hepática de las 65 gestantes HBsAg positivas clínicamente asintomáticas estuvo siempre dentro de la normalidad. Cinco de ellas eran HBeAg positivas, 55 antiHBe positivas y cinco HBeAg y antiHBe negativas.

RESULTADOS NIÑOS.

Entre el día 1 de Julio de 1983 y el 31 de Diciembre de 1987 nacieron 79 niños de las 72 gestantes HBsAg positivas (siete madres dieron a luz dos veces durante ese tiempo).

De estos 79 niños, dos fallecieron en el primer mes de vida y fueron excluidos del estudio. Uno de ellos murió inmediatamente al nacer por hernia diafrag-

mática de Bochdalek y el otro falleció a los 25 días de vida afecto de Síndrome de Down con cardiopatía compleja grave.

Quedaron para el estudio por ello 77 niños, 39 varones y 38 hembras. El primero de ellos nació el día 10 de Septiembre de 1983 y el último el 28 de Noviembre de 1987.

Los controlamos hasta el 31 de Mayo de 1988, que fué la fecha de cierre del estudio, por lo que el tiempo de seguimiento osciló entre un mínimo de 6 meses y un máximo de $4\frac{1}{2}$ años.

Aún cuando al proyectar este estudio se pensó en realizar inmunoprofilaxis pasiva y activa en todos los hijos de gestantes HBsAg positivas, resultó, por las razones que a continuación se explican, que las medidas profilácticas realizadas a lo largo del mismo variaron de tal forma que se crearon de forma espontánea tres grupos de niños entre los 77:

El grupo I. En el que se incluyen los diez que no recibieron ni HBIg ni vacuna.

El grupo II. Formado por los 24 que sólo recibieron tres dosis de HBIg.

El grupo III. En el que están los 43 niños que recibieron HBIg y vacuna antihepatitis B.

Como se ha dicho, estos tres grupos profilácticos surgieron de forma espontánea y no previamente intencionada por nosotros.

El grupo I se formó con aquellos niños nacidos de las primeras gestantes HBsAg positivas encontradas en la etapa inicial del estudio (años 1983 y 1984). Estos no recibieron ningún tipo de profilaxis al no ser reconocidas sus madres durante su estancia en el hospital como portadoras del VBH. Posteriormente asistieron a los controles que establecimos para su seguimiento, que duró entre 4-4½ años ya que de los diez niños de este grupo I cuatro nacieron en 1983 y seis en 1984.

El grupo II se formó con cuatro niños nacidos a finales de 1984 y con 20 nacidos en 1985 que sólo recibieron tres dosis de HBIg (al nacer, al mes y a los 3 meses de edad) y para los que nos resultó imposible disponer de la vacuna antihepatitis B pues el decreto 3179/1983 del 23 de Noviembre no incluyó como candidatos a la vacunación a los hijos de madres HBsAg positivas (144).

A los 24 niños del grupo II les administramos tres dosis de 0.5 ml cada una de HBIg por vía intramuscular. La primera dosis les fué administrada a 15 niños dentro de las primeras 12 horas de vida, a siete entre las 13 y 24 horas y a dos entre las 25 y 36 horas después de nacer. La segunda y tercera dosis de HBIg se les puso al primer y tercer mes de edad respectivamente.

Esta pauta de tres dosis de HBIg (al nacer, al mes y a los 3 meses), como ya se ha dicho, no la pudimos completar con la administración a continuación de la vacuna (a los 3, 4 y 9 meses de edad). Esta era en el año que iniciamos el estudio una de las pautas de inmunoprofilaxis pasiva-activa que se recomendaba para los hijos de madres HBsAg positivas (182).

Los 43 niños del grupo III, que nacieron en los

años 1986 y 1987, fueron los que pudieron recibir inmunoprofilaxis combinada pasiva-activa, siguiendo la pauta recomendada a partir de los años 1984-1985 por el CDC-ACIP y el Committee on Infectious Diseases de los Estados Unidos (183,184), consistente en la administración al nacer de 0.5 ml de HBIg y la primera dosis de la vacuna por vía intramuscular en glúteos diferentes, seguida de dosis de vacuna al primero y sexto mes de vida.

La dosis de HBIg les fué administrada a 26 niños dentro de las primeras 12 horas de vida, a diez entre las 13 y 24 horas y a siete entre las 25 y 36 horas después de nacer.

La primera dosis de la vacuna se les administró antes de las 72 horas de vida, simultaneándola en la mayoría de los niños con la inyección de HBIg, aunque siempre en glúteos diferentes y con jeringas distintas. Con la finalidad de evitar equívocos indicamos la conveniencia de inyectar siempre la HBIg en el glúteo izquierdo y la vacuna en el derecho.

La administración de la segunda y tercera dosis de la vacuna antihepatitis B al primer y sexto mes de vida respectivamente, no coincidió con las dosis de vacunas de DTP y Polio que recibieron todos los niños a su edad reglamentaria, es decir, a los 3, 5 y 7 meses de edad.

Como ya se dijo se utilizó la vacuna HB-VAX; cada dosis fué de 10 μ g (0.5 ml) administrada por vía intramuscular en glúteo con jeringa de 1 ml y aguja de 16 mm de longitud.

En la Tabla 6 se muestra la distribución de los 77 niños controlados en los tres grupos que se formaron según la profilaxis que nos fué posible realizar, con

indicación del número y sexo de los niños de cada grupo, así como el año de nacimiento y el tiempo de seguimiento de los mismos.

En cuanto a la edad gestacional de los niños, 63 nacieron a término (82%), cuatro pretérminos entre 35 y 36 semanas (5%) y diez postérminos (13%). El peso fue adecuado a la edad gestacional en el 88% de los niños, elevado en el 10% y sólo en el 2% fue bajo en relación al tiempo de embarazo; concretamente el peso al nacer de los niños estuvo en 66 de ellos (86%) entre 2.700 y 3.800 gramos, en tres (4%) entre 2.300 y 2.500 y en 8 (10%) fue superior a 4.000.

De los 77 niños, 71 (92%) nacieron por vía vaginal y seis (8%) mediante cesárea indicada por motivos ajenos a la infección materna por el VBH.

De los 77 niños, 70 nacieron de madres portadoras asintomáticas del VBH (91%), cinco de madres afectas de hepatitis aguda y dos de madres con hepatitis crónica.

De los 70 niños de portadoras asintomáticas, 60 lo eran de madres antiHBe positivas, cinco de HBeAg positivas y los otros cinco de madres HBeAg y antiHBe negativas.

Como ya se ha dicho los cinco casos de hepatitis aguda materna fueron HBeAg negativas (en el momento de su diagnóstico). En dos casos el antiHBe también fue negativo y en los otros tres el antiHBe fue positivo. Tres madres reconocieron ser ADVP, al igual que sus maridos.

Los casos de hepatitis crónica materna, también presentaron HBeAg negativo, uno además era antiHBe negativo y en el otro este marcador fue positivo.

La cuarta madre ADVP era del grupo de las portadoras asintomáticas con antiHBe positivo.

En la Tabla 7 se resume la distribución de los niños según características clínicas y serológicas de sus madres que acabamos de comentar.

Para exponer la evolución de los niños hemos procedido a identificarlos mediante su numeración. Los numerados del 1 al 10 pertenecen al grupo I, los del 11 al 34 al grupo II y los del 35 al 77 al grupo III, lo que se muestra en las Tablas 8, 9 y 10, con indicación además de las características clínicas y serológicas de las madres de cada niño así como el sexo de éstos.

Es conveniente destacar que los hijos de madres HBeAg son los casos 11, 14, 18, 19 y 44, los de las madres HBeAg y antiHBe negativas son los casos 8, 43, 57, 61 y 62, los de las madres con hepatitis agudas del tercer trimestre son los casos 15, 59 y 60, los de las madres con hepatitis agudas del primer y segundo trimestre son los casos 34 y 56 respectivamente y los de madres con hepatitis crónica son los números 7 y 58. Los nacidos de ADVP son los casos 9, 15, 34 y 59. Los restantes 60 niños son hijos de portadoras asintomáticas todas antiHBe positivas de los cuales ocho pertenecen al grupo I, 18 al grupo II y 34 al grupo III.

De los 77 niños controlados consideramos que en 11 existió infección por el VBH, definida en seis de ellos por la positividad del HBsAg en varias determinaciones y en cinco por encontrar antiHBc y antiHBs de forma duradera. Esto nos da una tasa global de infección del 14%.

Como indica la Tabla 11, los niños infectados

pertenecían a los grupos I y II ninguno al grupo III; concretamente dos pertenecían al grupo I y nueve al grupo II.

Por tanto, la incidencia de infección fué del 20%, 37.5% y 0 para el Grupo I, II y III respectivamente, alcanzando esta incidencia una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$). El grupo I tuvo paradójicamente mejores resultados que el grupo II, pero tal diferencia no resultó significativa. La diferencia entre las tasas de infección de los grupos I y II con respecto al grupo III sí alcanzó significación estadística ($p < 0.0001$), indicándonos que el grupo III fué el que estableció la diferencia.

De los 11 niños infectados (siete varones y cuatro hembras), en nueve (82%) la infección fué transitoria y en dos (18%) persistente.

Sólo cuatro de las nueve infecciones transitorias tuvieron un período de antigenemia HBsAg antes de adquirir antiHBs, mientras que en las otras cinco encontramos antiHBs sin HBsAg demostrable en las muestras anteriores. Los casos números 14, 16, 17 y 18 corresponden a las infecciones transitorias en las que hubo antigenemia y los casos 1, 2, 12, 13 y 15 a las que no presentaron ésta.

Los dos niños calificados de infección persistente no eliminaron el HBsAg ni el HBeAg, manteniéndose portadores del virus B durante todo el tiempo que duró el estudio. Ambos eran varones y sus madres portadoras asintomáticas del HBsAg con positividad para el HBeAg. Estos se corresponden con los casos 11 y 19.

Evolución grupo I.

De los diez niños del grupo I dos se infectaron (20%) y ocho no (80%).

Los infectados fueron varones, y eran hijos de portadoras del HBsAg con antiHBe (casos 1 y 2). En ambos niños la evidencia de infección se estableció por el desarrollo de antiHBs de forma duradera, sin que se objetivase positividad del HBsAg. En el caso 1 los antiHBs se detectaron a un nivel mayor de 150 mUI/ml a partir de los 9 meses y así se mantuvieron junto al antiHBe hasta el último control practicado con 4½ años de edad. En el caso 2 los antiHBs no superaron el valor de 40 mUI/ml iniciados a los 2½ años, permaneciendo así hasta los 4 años. En este caso el antiHBe fué negativo a partir de los 18 meses. Tabla 12.

De los ochos no infectados del grupo I (cuatro de cada sexo) seis eran hijos de portadoras antiHBe (casos 3, 4, 5, 6, 9 y 10), uno de portadora tanto HBeAg como antiHBe negativa (caso 8) y el otro de madre afecta de hepatitis crónica con antiHBe (caso 7). La evolución de estos niños se muestra en la Tabla 13. En la misma se observa como ninguno de estos niños desarrolló antiHBs y como el HBsAg siempre resultó negativo en todas las ocasiones en que se investigó.

Evolución grupo II.

De los 24 niños del grupo II nueve se infectaron (37.5%) y 15 no (62.5%).

De los infectados cinco eran varones y cuatro

hembras. Cuatro eran hijos de portadoras del HBsAg con HBeAg positivo (casos 11, 14, 18 y 19), cuatro de portadoras antiHBe (casos 12, 13, 16 y 17) y el otro de madre afecta de hepatitis aguda detectada a las 30 semanas de la gestación con antiHBe (caso 15).

En estos niños la evidencia de infección se estableció por la positividad del HBsAg en una o varias ocasiones y/o por el desarrollo de antiHBs de forma duradera.

Se detectaron seis infecciones HBsAg positivas de las cuales tres aparecieron en sangre del cordón (casos 14, 18 y 19), una a los 3 meses de edad (caso 17), una a los 6 meses (caso 14) y una a los 9 meses (caso 16). La antigenemia duró menos de 6 meses en cuatro casos (14, 16, 17 y 18) y se siguió del desarrollo de antiHBs permanentes. Los otros dos casos no consiguieron la eliminación del HBsAg ni del HBeAg convirtiéndose en portadores del virus (caso 11 y 19).

En los otros tres casos infectados se observó el desarrollo permanente de antiHBs sin HBsAg demostrable en las muestras anteriores (12, 13 y 15).

La aparición de los antiHBs duraderos en los casos de infecciones transitorias se inició en un caso a los 9 meses (caso 17), en tres a los 12 meses (casos 12, 13 y 18), en dos a los 15 meses (casos 14 y 16) y en uno a los 2½ años (caso 15). En los siete niños la positividad de los antiHBs permaneció hasta el momento de concluir el estudio y se acompañó de la positividad del antiHBe IgG en cinco de ellos, mientras que en dos este anticuerpo desapareció a partir de los 18 meses de edad (casos 15 y 16).

Encontramos en tres casos positividad del

antiHBe IgM, en uno apareció a los 3 meses (caso 17) y en dos a los 9 meses (casos 16 y 18).

En tres niños (dos varones y una hembra) encontramos positivo el HBeAg entre los 3 y 6 meses de edad (casos 11, 14 y 19), siendo sus madres HBeAg positivas. Sólo en la hembra se negativizó con posterioridad (caso 14), mientras que en los varones no, siendo éstos los que se convirtieron en portadores persistentes del virus B.

En los seis niños con infecciones HBsAg positiva se investigó el antiVDH y en todos resultó negativo.

En la Tabla 14 se muestra la evolución de los nueve niños del grupo II que resultaron infectados.

De los 15 niños no infectados del grupo II (ocho hembras y siete varones) 14 eran hijos de portadoras antiHBe (casos 20-33) y uno de madre afecta de hepatitis aguda detectada a las diez semanas de la gestación (caso 34). La evolución de estos niños se muestra en la Tabla 15. En ella se observa:

- a) Que ninguno desarrolló antiHBs.
- b) Que en 11 el HBsAg siempre resultó negativo, incluidos los casos 20 y 21, en los que el antiHBe se detectó hasta los 15 meses.
- c) Que en los cuatro con HBsAg en sangre del cordón, posteriormente resultó negativo siempre y el antiHBe IgG se negativizó a partir de los 9 meses.

Evolución grupo III.

En el momento de terminar el estudio los 43 niños del grupo III tenían entre 6 y 29 meses de edad, concretamente, 10 niños tenían 24 a 29 meses, 12 de 18 a 21, cinco 12 meses, cinco 9 meses y 11 6 meses de edad. Estos últimos 11 niños acababan de recibir la tercera dosis de la vacuna antihepatitis B al concluir el estudio.

Encontramos positividad del HBsAg en sangre del cordón en cinco niños de este grupo III, todos ellos hijos de madres portadoras asintomáticas del VBH con positividad para el antiHBe, los cuales fueron seguidos entre 18 a 24 meses después de nacer. En los cinco casos posteriormente el HBsAg siempre resultó negativo, la duración del antiHBe IgG no superó los 9 meses de edad y desarrollaron niveles de antiHBs superiores a 100 mU/ml todos ellos.

La respuesta antiHBs tras haber administrado las tres dosis de vacuna la estudiamos en 32 niños con 9 o más meses de edad, pues como se ha dicho los restantes 11 niños de este grupo III tenían 6 meses al terminar el estudio y acababan de recibir la tercera dosis.

En la Tabla 16 se muestran los niveles de antiHBs obtenidos entre los 3 a 23 meses después de la administración de la tercera dosis de vacuna. En la misma se observa como 25 de los 32 niños (78%) presentaron niveles superiores a 100 mU/ml, cuatro niños (13%) niveles entre 10 y 100 mU/ml y tres niños (9%) niveles inferiores a 10 mU/ml, por lo que en total 29 niños de los 32 (91%) presentaron niveles de antiHBs protectores frente a la infección por el VBH, que

recordemos son aquellos iguales o superiores a 10 mU/ml.

En dos de los tres niños con niveles de antiHBs inferior a 10 mU/ml éstos nunca superaron dicho valor, mientras que el otro niño llegó a alcanzar al año de edad un nivel de 25 mU/ml, descendiendo de 10 a partir de los 18 meses de edad. Los tres eran hijos de madres portadoras asintomáticas del VBH con positividad para el antiHBe, siendo dos hembras y un varón (casos 35, 36 y 45). En los tres el HBsAg resultó repetidamente negativo en todos los controles y la positividad en los mismos el antiHBc IgG no superó los 9 meses de edad, lo que significa, que si bien en ellos no detectamos niveles protectores de antiHBs tampoco mostraron durante el tiempo de su seguimiento (18 a 29 meses) evidencia de infección por el virus.

En la Tabla 17 se estudia la respuesta antiHBs obtenida a los cinco meses de haber administrado la segunda dosis de la vacuna. Esta respuesta la logramos estudiar en 29 niños (67%) y se hizo al cumplir éstos los 6 meses de edad, inmediatamente antes de administrar la tercera y última dosis de vacuna antihepatitis B. En dicha Tabla se observa como de los 29 niños, cuatro (14%) presentaron niveles inferiores a 10 mU/ml, 16 niños (55%) niveles entre 10 y 100 mU/ml y nueve (31%) niveles superiores a 100.

El antiHBc IgM al nacer sólo lo pudimos determinar en 13 de los 77 recién nacidos (17%). Estos pertenecían al grupo III y en todos resultó negativo.

Duración antiHBc IgG en no infectados.

La duración de la positividad del antiHBc IgG en 50 de los 66 niños no infectados por el VBH fué de $8,92 \pm 0,75$ meses, con un intervalo de confianza al 95%. Incluimos para realizar este cálculo a los 23 niños no infectados de los grupos I y II y a 27 del grupo III. En los 16 niños restantes del grupo III el antiHBc IgG permanecía positivo al terminar el estudio (cinco niños tenían 9 meses de edad y 11 seis meses), por lo que desconocemos su duración posterior (casos 62 al 77).

En la Tabla 18 se muestra la duración de la positividad del antiHBc IgG después de nacer en estos 50 niños. En dos duró un mes, en dos tres meses, en dos seis meses, en 37 nueve meses, en cuatro 12 meses y en tres 15 meses.

Los cuatro casos en los que el antiHBc IgG duró entre uno y tres meses corresponden a los dos niños de madres con hepatitis crónica (casos 7 y 58), al hijo de madre con hepatitis aguda del II trimestre (caso 56) y a un hijo de portadora asintomática del virus tanto HBeAg como antiHBe negativa (caso 8). Los tres casos en que este marcador duró hasta los 15 meses de edad (casos 20, 21 y 47) ocurrieron en hijos de portadoras del VBH con positividad para el antiHBe.

Estado de salud de los niños.

En este apartado estudiamos la evolución clínica y del enzimograma hepático de los 77 niños

controlados.

Todos los niños, incluidos los 11 casos de infecciones por el VBH, presentaron un desarrollo de su peso y talla dentro de los percentiles de la normalidad para su edad y sexo.

De las nueve infecciones transitorias por el VBH observamos dos casos de hepatitis aguda, ambas anictéricas, detectadas en el control analítico de los 9 meses de edad (casos 16 y 18). Las dos evolucionaron favorablemente con normalización de la GOT y GPT en dos meses y sin haberse observado alteración del proteinograma ni del tiempo de protombina. Los otros siete casos de infección transitoria por el virus presentaron cifras de transaminasas dentro de los límites de la normalidad.

En los dos niños que se hicieron portadores persistentes del VBH (casos 11 y 19) observamos a partir de los 6 meses un aumento en las cifras de GOT y GPT no superior al doble de la normalidad, que persistió así hasta el momento de concluir el estudio. En los dos niños las elevaciones de las transaminasas coincidieron con la antigenemia HBsAg y HBeAg.

En los niños no infectados por el virus observamos cifras de transaminasas dentro de los límites de la normalidad.

No se apreciaron efectos indeseables locales ni generales importantes atribuibles a las inyecciones de HBIg y vacuna antihepatitis B. En dos ocasiones las madres observaron una pequeña tumefacción en el lugar de la inyección de la vacuna pero se resolvió espontáneamente en 24 horas.

Todos los niños vacunados contra el VBH recibieron sus correspondientes dosis de las vacunas de la Difteria, Tétanos, Tos Ferina y Polio a su edad reglamentaria, es decir, a los 3, 5 y 7 meses de edad, sin que se observara ningún efecto indeseable atribuible a la profilaxis antihepatitis B (vacuna y/o HBIg).

Importancia del HBeAg y del antiHBe materno.

De los 77 niños, cinco eran hijos de madres HBeAg positivas, 64 de madres antiHBe positivas y ocho de madres tanto HBeAg como antiHBe negativas.

De los 11 niños infectados por el VBH, cuatro eran hijos de madres HBeAg positivas y siete de madres antiHBe positivas. En estos últimos la infección fué de carácter transitorio, mientras que en dos de los hijos de madres HBeAg positivas la infección por el virus se hizo persistente.

Así, de los cinco hijos de madres HBeAg positivas sólo uno no se infectó y pertenecía al grupo III (caso 44), mientras que de los 64 hijos de madres antiHBe positivas 57 no se infectaron, perteneciendo 21 a los grupos I y II y 36 al grupo III.

La incidencia de infección global (incluido los tres grupos) fué del 80% para los hijos de madres HBeAg positivas y del 11% para los hijos de madres antiHBe positivas. Mientras que la incidencia de infección en los niños del grupo I y II (es decir, excluidos los del grupo III) fué del 100% (cuatro de cuatro) para los hijos de madres HBeAg positivas y del

24% (siete de 29) para los hijos de madres antiHBe positivas, alcanzando ésta diferente tasa de infección una significación estadística ($p = 0.003$). La incidencia no resultó significativa en los hijos de madres HBeAg positivas, pero sí en los hijos de madres antiHBe positivas ($p = 0.004$).

Ninguno de los ocho hijos de madres tanto HBeAg como antiHBe negativas resultó infectado, perteneciendo uno al grupo I (caso 8) y los otros siete al grupo III (casos 43, 56, 57, 58, 59 61 y 62).

En la Tabla 19 se muestra la evolución de los niños según el resultado del HBeAg y del antiHBe en sus madres que acabamos de comentar.

La duración de la positividad del antiHBe la pudimos estudiar en 18 niños no infectados hijos de madres antiHBe positivas (cuatro del grupo II y 14 del grupo III). Observamos como en diez (56%) duró hasta los 3 meses de edad, en cuatro (22%) hasta los 6 y en los otros cuatro (22%) hasta los 9, por lo que la duración media fué de 5 meses.

En dos hijos de madres antiHBe positiva este anticuerpo resultó negativo en los primeros 3 meses de edad. Uno de ellos resultó infectado (caso 17) y el otro no (caso 54).

En tres hijos de madres tanto HBeAg como antiHBe negativas éste último marcador también resultó negativo, perteneciendo al grupo III (casos 58, 59 y 61).

Evolución de los hijos de gestantes con hepatitis aguda.

Como ya se ha dicho con anterioridad, cinco madres presentaron hepatitis aguda por el virus B durante la gestación: una en el primer trimestre, otra en el segundo y tres en el tercero.

Los hijos de madres con hepatitis aguda durante el primer y segundo trimestre de la gestación (casos 34 y 56) no sufrieron la infección por el virus. Sus madres presentaron negatividad del HBsAg antes de iniciarse el séptimo mes de embarazo.

Los tres casos de hepatitis aguda del tercer trimestre se detectaron entre las 30 y 34 semanas, naciendo los tres niños a término, con un peso adecuado dos de ellos (casos 59 y 60) y un bajo peso de 2,450 gramos el otro (caso 15). Junto al HBsAg y el antiHBc IgG e IgM, dos madres resultaron positivas para el antiHBe (casos 15 y 60), y la otra resultó ser tanto HBeAg como antiHBe negativa (caso 59).

El caso número 15, hija de padres adictos a drogas por vía parenteral, resultó infectada por el VBH aunque no conocemos el momento exacto de la transmisión, dado que el HBsAg siempre fué negativo y la aparición de los antiHBs no se produjo hasta los 30 meses de edad.

Los casos 59 y 60 (pertenecientes por tanto al grupo III de niños) desarrollaron niveles protectores de antiHBs superiores a 100 mU/ml a los 9 meses de edad, no superando la positividad del antiHBc IgG los 9 meses, ni apareciendo nunca positividad del HBsAg.

HBsAg en sangre del cordón.

En 26 muestras (34%) de sangre del cordón umbilical y en 40 (52%) de sangre obtenida del talón antes de administrar HBIg nos fué posible determinar el HBsAg.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 20. Se observa en ella como 12 muestras de sangre del cordón umbilical resultaron positivas (46%), mientras que las 40 de sangre del talón resultaron negativas. En cuatro de las doce muestras positivas en cordón umbilical se estudió el HBsAg en sangre del talón y resultó negativo, no pudiéndose realizar el estudio simultáneo en las ocho restantes.

Siete de los casos de positividad del HBsAg en sangre del cordón pertenecían al grupo II (casos 14, 18, 19, 22, 23, 24 y 25) y cinco al grupo III (casos 38, 39, 42, 49 y 55). De los 12 casos, nueve eran hijos de madres antiHBe positivas y tres de madres HBeAg positivas (casos 14, 18 y 19).

En tres de estos 12 casos (25%) se pudo confirmar con posterioridad la infección por el virus. Uno de ellos se hizo portador persistente (caso 19) y en los otros dos la infección fué transitoria (casos 14 y 18).

En los otros nueve casos (75%) no existió evidencia posterior de infección pasada o presente por el VBH, no superando la duración del antiHBe IgG los 9 meses de edad en ninguno de ellos, apareciendo sólo antiHBs duraderos en los cinco niños vacunados (grupo III) y no en los cuatro niños del grupo II.



La incidencia de infección en los niños del grupo II con HBsAg en sangre del cordón aunque resultó ser del 43% (tres infectados de siete) no alcanzó significación estadística.

HBsAg en leche materna.

Pudimos estudiar en 49 muestras de leche materna (64%) el HBsAg, resultando positivas para dicho marcador 22 de las mismas (45%) y negativas 27 (55%). Tabla 21.

De las 22 muestras HBsAg positivas 19 lo eran de madres antiHBe positivas y tres de HBeAg positivas (casos 11, 14 y 18) y de las 27 muestras HBsAg negativas, 21 eran de madres antiHBe positivas, dos de HBeAg positivas (casos 19 y 44) y cuatro de madres tanto HBeAg como antiHBe negativas (casos 57, 58, 59 y 61). No encontramos significación estadística en ninguno de éstos resultados. Tabla 22.

De los 77 niños controlados, 67 (87%) recibieron lactancia al pecho de sus madres:

- a) 22 niños (29%) tomaron leche HBsAg positiva.
- b) 27 (35%) tomaron leche HBsAg negativa.
- c) 18 (23%) tomaron leche de sus madres pero ésta no fue estudiada.

- d) 10 niños (13%) no tomaron ni tampoco fue estudiada la leche de sus madres.

Como se muestra en la Tabla 23 la incidencia de infección fué del 18% (4 niños) en los que ingirieron leche HBsAg positiva, del 7% (2 niños) en los que tomaron leche materna HBsAg negativa, del 28% (5 niños) en los que tomaron leche materna pero ésta no fué estudiada y negativa en los 10 niños que no tomaron ni tampoco fué estudiada la leche de sus madres.

Para realizar el cálculo estadístico de la incidencia de infección en los niños según el resultado del HBsAg en la leche ingerida, excluimos a los 18 niños que aunque tomaron leche de sus madres ésta no fué estudiada y agrupamos a los que ingirieron leche materna HBsAg negativa (27 niños) con los que no tomaron ésta (10 niños), es decir, con los que tomaron leche artificial que se supone es HBsAg negativa. Resultando así, que 37 niños tomaron leche HBsAg negativa sea materna o artificial. En estos 37 niños observamos dos casos de infección por el VBH por lo que la tasa de infección fué del 5.4%. Tabla 24.

La incidencia de infección en cuatro de los 22 niños (18%) alimentados con leche materna HBsAg positiva no fué estadísticamente significativa con respecto a la de los dos niños de 37 (5.4%) que tomaron leche HBsAg negativa fuese ésta materna o artificial.

Excluyendo a los niños vacunados (grupo III), la incidencia de infección fué del 36% (4 niños de 11) en los alimentados con leche materna HBsAg positiva y del 20% (2 niños de 10) en los que tomaron leche HBsAg negativa, no alcanzando tampoco ésta diferente tasa de infección una significación estadística.

RESULTADOS FAMILIARES.

Otro apartado de nuestro estudio sobre la TV del VBH consistió en estudiar serológicamente a los maridos, hijos anteriores y madres de las gestantes HBsAg positivas, es decir, a los padres, hermanos mayores y abuelas maternas de los niños.

Como ya dijimos, la evidencia de infección en estos familiares se estudió mediante la determinación de HBsAg, antiHBc y antiHBs. A los positivos para el antiHBc se les determinó el antiHBe y a los positivos para el HBsAg además se les estudió el HBeAg y el antiVDH.

De las 72 gestantes HBsAg positivas, pudimos estudiar en 64 (89%) al menos un marido, hijo anterior o madre. Encontramos a 48 gestantes (75%) en la que al menos uno de estos familiares tenía positivo algún marcador del virus. De las 48, 33 tenían un sólo familiar positivo (69%), 12 (25%) dos familiares positivos y tres (6%) al marido, madre y otro hijo simultáneamente positivos.

De los 33 casos con un sólo familiar positivo, 24 correspondían a las madres de las gestantes, siete a sus maridos y dos a hijos anteriores, y de los 12 casos con dos familiares positivos, diez correspondían al marido y a la madre de las gestantes, uno a la madre y un hijo anterior, y uno al marido y un hijo anterior. Tabla 25.

De los 211 familiares posibles de las 72 gestantes HBsAg positivas (72 maridos, 72 madres y 67 hijos anteriores) pudimos estudiar a 141 (67%), concretamente a 59 de sus maridos (82%), a 43 de sus madres (60%) y a

39 de sus hijos nacidos con anterioridad (58%), con unas edades medias de 33, 57 y 6 años de edad respectivamente. Resultaron positivos 66 de ellos (47%) distribuidos en 21 maridos (36%), 38 madres (88%) y siete hijos anteriores (18%). Tabla 26.

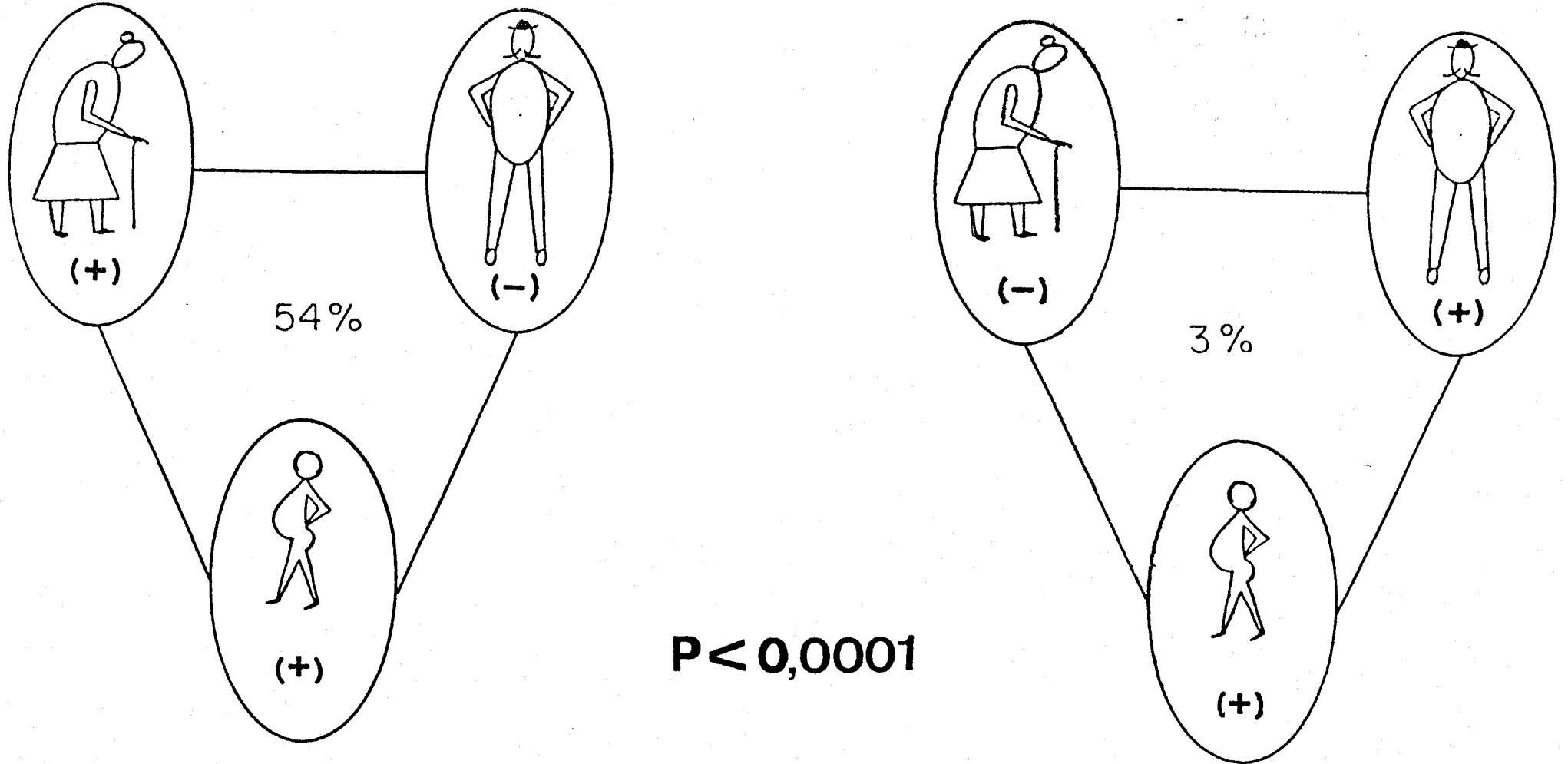
A 39 gestantes le pudimos estudiar conjuntamente a su marido y a su madre, resultando 14 maridos (36%) y 34 madres (87%) positivos para algún marcador del VBH, distribuidos de la siguiente manera:

- . En 3 gestantes (33%) sus maridos como sus madres resultaron positivos.
- . En 10% sólo sus madres resultaron positivas.
- . En una (3%) sólo el marido resultó positivo.
- . En cuatro (10%) tanto el marido como la madre fueron negativos. Tabla 27.

Tras aplicar el test binomial para el contraste de proporciones entre los 21 casos de gestantes con madres positivas y maridos negativos y el único caso de marido positivo con madre negativa resulta una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Figura 8.

En 20 gestantes sólo pudimos estudiar a sus maridos presentando algún marcador positivo siete de ellos (35%) y en los cuatro casos en los que sólo pudimos estudiar a las madres de las gestantes las cuatro mostraron positividad para algunos de dichos marcadores.

FIGURA 8.



En la Tabla 28 se muestra la relación de marcadores encontrados en los 21 maridos, en las 38 madres y en los siete hijos anteriores de las gestantes. En los maridos encontramos positividad en un caso para el HBsAg, en 20 para el antiHBc IgG, en cinco para el antiHBe y en 19 para el antiHBs. En las madres encontramos positividad en un caso para el HBsAg, en los 38 para el antiHBc IgG, en 18 para el antiHBe y en 27 para el antiHBs. En los hijos encontramos positividad simultánea en un caso para el HBsAg y el HBeAg (se trataba de un varón), en cinco para el antiHBc IgG y en cuatro para el antiHBs. El antiVDH resultó negativo en los tres casos de positividad del HBsAg.

T A B L A S

TABLA 5. RESULTADOS MARCADORES ESTUDIADOS EN LAS GESTANTES
HBsAg POSITIVAS.

RESULTADOS OBTENIDOS	CASOS	%
HBsAg positivo	72	100
antiHBc IgG positivo	72	100
antiHBc IgM positivo ²	5	7
HBeAg positivo	5	7
antiHBe positivo	59	82
HBeAg-antiHBe negativos	8	11
antiVDH negativo	62	100
anti VIH negativo	58	100

² = En los cinco casos de hepatitis aguda.

TABLA 6. DISTRIBUCION DE LOS 77 NIÑOS CONTROLADOS.

GRUPO	PROFILAXIS	CASOS	VARONES	HEMBRAS	NACIMIENTO		SEGUIMIENTO
		(n=77)	(n=39)	(n=38)	AÑO	CASOS	
I	-	10	6	4	1983	4	4-4½ años
					1984	6	
II	HBIg (3 dosis)	24	12	12	1984	4	2½-3½ años
					1985	20	
III	HBIg y VACUNA	43	21	22	1986	22	6-29 meses
					1987	21	

TABLA 7. CARACTERISTICAS DE LAS MADRES DE LOS NIÑOS.

NUMERO DE NIÑOS (n=77)		CARACTERISTICA DE LAS MADRES	GRUPO I (n=10)	GRUPO II (n=24)	GRUPO III (n=43)
n	%		n	n	n
60	78	PA con antiHBe (+)	8	18	34
5	6.5	PA con HBeAg (+)	-	4	1
5	6.5	PA con HBeAg y antiHBe (-)	1	-	4
3	3.8	HA del III trimestre	-	1	2
1	1.3	HA del II trimestre	-	-	1
1	1.3	HA del I trimestre	-	1	-
2	2.6	Hepatitis crónica	1	-	1

Significados: PA: Portadora asintomática. HA: Hepatitis aguda.

TABLA 8. IDENTIFICACION DE LOS 10 NIÑOS DEL GRUPO I.

CASO	CARACTERISTICAS MATERNAS	SEXO
1	P.A. antiHBe +	V
2	" "	V
3	" "	H
4	" "	H
5	" "	H
6	" "	H
7	HC antiHBe +	V
8	P.A. HBeAg y antiHBe -	V
9	P.A. antiHBe + ADVP	V
10	P.A. antiHBe +	V

Significados: V = varón. H = hembra, P,A = Portadora
asintomática,
HC = Hepatitis crónica
ADVP = Adicta a droga por vía parenteral.

TABLA 9. INDETIFICACION DE LOS 24 NIÑOS DEL GRUPO II

CASO	CARATERISTICAS MATERNAS	SEXO
11	P.A. HBeAg +	V
12	P.A. antiHBe +	V
13	" "	V
14	P.A. HBeAg +	H
15	HA. 3º trimestre antiHBe + ADVP	H
16	P.A. antiHBe +	H
17	" "	H
18	P.A. HBeAg +	V
19	P.A. HBeAg +	V
20	P.A. antiHBe +	H
21	" "	H
22	" "	V
23	" "	V
24	" "	V
25	" "	H
26	" "	V
27	" "	V
28	" "	H
29	" "	H
30	" "	H
31	" "	H
32	" "	V
33	" "	V
34	HA. 1º trimestre antiHBe + ADVP	H

Significados: V = varón. H = hembra. P.A.= Portadora asintomática.

HA = Hepatitis aguda.

ADVP = Adicta a droga por vía parenteral

TABLA 10. IDENTIFICACION DE LOS 43 NIÑOS DEL GRUPO III

<u>CASO</u>	<u>CARACTERISTICAS MATERNAS</u>	<u>SEXO</u>
35	P.A. antiHBe +	H
36	" "	V
37	" "	V
38	" "	V
39	" "	H
40	" "	H
41	" "	H
42	" "	H
43	P.A. HBeAg y antiHBe -	V
44	P.A. HBeAg +	H
45	P.A. antiHBe +	H
46	" "	H
47	" "	H
48	" "	H
49	" "	H
50	" "	H
51	" "	H
52	" "	V
53	" "	V
54	" "	V
55	" "	V
56	HA.2º trim. HBeAg y antiHBe -	H
57	PA. HBeAg y antiHBe -	H
58	HC. HBeAg y antiHBe -	V
59	HA.3º trim. HBeAg y antiHBe - ADVP	V
60	HA.3º trim. antiHBe +	H
61	PA HBeAg y antiHBe -	H
62	" "	V
63	P.A. antiHBe +	H
64	" "	V
65	" "	V
66	" "	V
67	" "	V
68	" "	V
69	" "	V
70	" "	V
71	" "	V
72	" "	V
73	" "	V
74	" "	H
75	" "	H
76	" "	H
77	" "	H

Significados: V = varón. H = hembra.
P.A= Portadora asintomática.
HA = Hepatitis aguda.
HC = Hepatitis crónica.
ADVP = Adicta a droga por vía parenteral.

TABLA 11. NIÑOS INFECTADOS Y NO INFECTADOS.

GRUPO	77 CASOS	11 INFECTADOS		66 NO INFECTADOS	
	n	n	%	n	%
I	10	2	20	8	80
II	24	9	37.5	15	62.5
III	43	0	-	43	100

Valores de p: 0.0001 entre grupos I, II y III.

N.S. entre grupos I y II.

< 0.0001 entre grupos I y II frente al III.

TABLA 12. EVOLUCION DE LOS 2 NIÑOS INFECTADOS DEL GRUPO I.

CASO Nº	CARACTERISTICAS DE LA MADRE	SEXO	SEGUIMIENTO	CLINICA	GOT/GPT	HBsAg	antiHBc (IgG)	antiHBs (mU/ml)
1	P.A. antiHBc +	V	3-6 m 9 m-4½a	- -	- -	- -	+ +	- >150
2	P.A. antiHBc +	V	3-15 m 18 m-2 a 2½ -4 a	- - -	- - -	- - -	+ - -	- - 40

Significados: V = varón. m = meses de edad. a = años de edad.

- = normal o negativo. + = positivo.

P.A. = portadora asintomática del VBH.

TABLA 13. EVOLUCION DE LOS 8 NIÑOS NO INFECTADOS DEL GRUPO I.

CASOS Nº	CARACTERISTICAS DE LA MADRE	SEXO	SEGUIMIENTO	CLINICA	GOT/GPT	HBsAg	antiHBe (IgG)	antiHBs
3,4 5,6	P.A. antiHBe +	H	3-9 m 12 m-4½ a	- -	- -	- -	+ -	- -
7	HC. antiHBe +	V	3 m 6 m-4 a	- -	- -	- -	+ -	- -
8	P.A. HBeAg/ anti HBe -	V	3 m 6 m-4 a	- -	- -	- -	+ -	- -
9,10	P.A. antiHBe +	V	3-12 m 15 m-4 a	- -	- -	- -	+ -	- -

Significados: H: Hembra. V = varón. m = meses de edad. a = años de edad.

- = normal o negativo. + = positivo.

P.A. = portadora asintomática del VBH. HC = hepatitis crónica.

TABLA 14. EVOLUCION DE LOS 9 NIÑOS INFECTADOS DEL GRUPO II.

CASO Nº	CARACTERISTICAS DE LA MADRE	SEXO	SEGUIMIENTO	CLINICA	GOT/GPT (U/L)	HBsAg	HBeAg	antiHBe (IgG)	antiHBs (mU/ml)
11	P.A. HBeAg +	V	ST 3 m 6 m-3½ a	- - -	- - 65/57	- - +	 +	+ + +	-
12	P.A. antiHBe +	V	SC 3-9 m 12 m-3½ a	- - -	- - -	- - -	 	+ + +	- 20
13	P.A. antiHBe +	V	ST 3-9 m 12 m-3 a	- - -	- - -	- - -	 	+ + +	- 40
14	P.A. HBeAg +	H	SC ST (ne) 3 m 6 m 9-12 m 15 m-3 a	- - - - -	- - - - -	+ - + - -	ne +	+ + + + +	+ - - - - > 100
15	HA.3º trimestre antiHBe +	H	SC 3-15 m 18 m-2 a 2½-3 a	- - - -	- - - -	- - - -	 	+ + - -	- - - 40

TABLA 14. (CONTINUACION).

16	P.A. antiHBe +	H	SC 3-6 m 9-12 m 15 m 18 m-2½ a	- - - - -	- - 856/920 - -	- - + - -	- - - -	+ + + ^o + -	- - 50 > 100
17	P.A. antiHBe +	H	SC 3 m 6 m 9 m-2½ a	- - - -	- - - -	- + - -	- -	+ + ^o + +	- - > 100
18	P.A. HBeAg +	V	SC ST 3-6 m 9 m 12 m-2½ a	- - - - -	- - - 980/1200 -	+ - - + -	ne -	+ + + ^o +	- - > 100
19	P.A. HBeAg +	V	SC ST (ne) 3 m 6 m-2½ a	- - - -	- - - 68/56	+ - - +	ne +	+ + +	- -

Significados: H = Hembra. V = varón. m = meses de edad. a = años de edad. SC = Sangre del cordón. ST = Sangre del talón. ^o = fracción IgG e IgM positivas. - = normal o negativo. + = positivo. ne = no estudiado. P.A. = portadora asintomática del VBH. HA = hepatitis aguda.

TABLA 15. EVOLUCION DE LOS 15 NIÑOS NO INFECTADOS DEL GRUPO II.

CASOS Nº	CARACTERISTICAS DE LA MADRE	SEGUIMIENTO	CLINICA	GOT/GPT	HBsAg	antiHBe (IgG)	antiHBs
20,21	P.A. antiHBe +	3-15 m 18 m-3½ a	- -	- -	- -	+ -	- -
22,23 24,25	P.A. antiHBe +	SC ST (ne) 3-9 m 12 m-3 a	- - - -	- - - -	+ - - -	+ + - -	- - - -
26,27	P.A. antiHBe +	3-9 m 12 m-2½ a	- -	- -	- -	+ -	- -
28,29 30,31 32,33	P.A. antiHBe +	ST 3-9 m 12 m-2½ a	- - -	- - -	- - -	+ + -	- - -
34	HA. 1º trimes- tre antiHBe +	ST 3-9 m 12 m-2½ a	- - -	- - -	- - -	- + -	- - -

Significados: m = meses de edad. a = años de edad. SC = sangre del cordón. ST = sangre del talón-
- = normal o negativo. + = positivo. ne = no estudiado.
P.A. = portadora asintomática del VBH. HA = hepatitis aguda.

TABLA 16. ESTADO DEL TITULO DE antiHBs TRAS LAS 3^a DOSIS DE VACUNA EN 32 NIÑOS.

NUMERO DE CASOS (n=32)	SEGUIMIENTO (MESES)	NIVELES OBTENIDOS DE antiHBs (mU/ml)		
		< DE 10	10-100	> DE 100
		(n=3)	(n=4)	(n=25)
10	24-29	2	3	5
12	18-21	1	1	10
10	9-12	-	-	10

TABLA 17. ESTADO DEL TITULO DE antiHBs TRAS LA 2ª DOSIS DE VACUNA EN 29 NIÑOS.

NUMERO DE CASOS	EDAD DE LOS NIÑOS (meses)	NIVELES OBTENIDOS DE antiHBs (mU/ml)		
		< DE 10	10-100	> DE 100
29	6	4	16	9

TABLA 18. DURACION DEL antiHBc IgG EN 50 NIÑOS NO INFECTADOS

CASOS (n = 50)		DURACION (meses)	8 GRUPO I	15 GRUPO II	27 GRUPO III
n	%		n	n	n
2	4	1	-	-	2
2	4	3	2	-	-
2	4	6	-	-	2
37	74	9	4	13	20
4	8	12	2	-	2
3	6	15	-	2	1

Duración: $8,92 \pm 0,75$ meses, con 95% de intervalo de confianza.

TABLA 19. EVOLUCION DE LOS NIÑOS SEGUN HBeAg y antiHBe DE SUS MADRES.

CARACTERISTICA DE LA MADRE	NIÑOS (n=77)	11 INFECTADOS n	66 NINOS NO INFECTADOS		p
			23 GRUPO I-II	43 GRUPO III	
HBeAg positiva	5	4	-	1	N.S.
antiHBe positiva	64	7	22	35	0.004
HBeAg/antiHBe negativa	8	-	1	7	-

El valor de p, excluidos los niños del grupo III, fué de 0.003, entre los hijos de madres HBeAg positivas y los de madres de antiHBe positivas.

TABLA 20. DETERMINACION DE HBsAg AL NACER.

MUESTRAS ESTUDIADAS	POSITIVAS		NEGATIVAS	
	n	%	n	%
SANGRE DEL CORDON (n=26)	12	46	14	54
SANGRE DEL TALON (n=40)	-	-	40	100

TABLA 21. DETERMINACION DE HBsAg EN LECHE MATERNA.

MUESTRAS	n	%
ESTUDIADAS	49	64
POSITIVAS	22	45
NEGATIVAS	27	55

TABLA 22. CORRELACION MARCADORES SERICOS Y HBsAg EN LECHE.

CARACTERISTICA DE LA MADRE	LECHE HBsAg + (n = 22)	LECHE HBsAg - (n = 27)	p
HBeAg positiva	3	2	N.S.
antiHBe positiva	19	21	N.S.
HBeAg/antiHBe negativa	-	4	N.S.

TABLA 23. DISTRIBUCION DE LO 77 NIÑOS SEGUN HBsAg EN LECHE MATERNA.

NIÑOS (n=77)	LECHE MATERNA		GRUPO PROFILACTICO			INFECTADOS (n = 11)	
	RESULTADOS	INGERIDA	I	II	III	n	%
22	POSITIVA	SI	-	11	11	4	18
27	NEGATIVA	SI	-	6	21	2	7
18	NO ESTUDIADA	SI	8	5	5	5	28
10	NO ESTUDIADA	NO	2	2	6	-	-

TABLA 24. DISTRIBUCION DE LOS 59 NIÑOS SEGUN HBsAg EN LECHE INGERIDA.

NIÑOS (n=59)	LECHE INGERIDA	GRUPO PROFILACTICO			INFECTADOS (n=6)	
		I	II	III	n	%
22	POSITIVA	-	11	11	4	18
37	NEGATIVA	2	8	27	2	5.4

p = N.S.

TABLA 25. FAMILIARES DE 48 GESTANTES CON EVIDENCIA DE INFECCION.

CASOS (n = 48)		EVIDENCIA DE INFECCION EN
n	%	
24	50	SOLO LA MADRE
7	15	SOLO EL MARIDO
2	4	SOLO UN HIJO
10	21	MADRE Y MARIDO
1	2	MADRE E HIJO
1	2	MARIDO E HIJO
3	6	MARIDO, MADRE E HIJO

TABLA 26. FAMILIARES ESTUDIADOS DE LAS 72 GESTANTES.

FAMILIARES POSIBLES (n = 211)	141 ESTUDIADOS		66 POSITIVOS	
	n	%	n	%
72 MARIDOS	59	82	21	36
72 MADRES	43	60	38	88
67 HIJOS ANTERIORES	39	58	7	18

TABLA 27. ESTUDIO CONJUNTO DEL MARIDO Y MADRE DE 39 GESTANTES.

CASOS (n = 39)	14 MARIDOS +	25 MARIDOS -
34 MADRES +	13 (33%)	21 (54%)
5 MADRES -	1 (3%)	4 (10%)

TABLA 28. MARCADORES ENCONTRADOS EN FAMILIARES DE LAS GESTANTES.

MARCADORES	MARIDOS (n=21)	MADRES (n=38)	HIJOS (n=7)
HBsAg	1	1	1
antiHBc IgG	20	38	5
HbsAg	-	-	1
antiHBe	5	18	-
antiHBs	19	27	4
antiVDH	-	-	-

V. DISCUSSION

A pesar de que tan sólo al 46% de las embarazadas que dieron a luz en el Hospital de Valme les fué investigado el HBsAg sérico, obtuvimos una frecuencia de positividad del 1.3% que es comparable a la cifra de portadores crónicos del VBH que se estima existen en la población general de España y que para autores como Bruguera oscila entre el 1.4 y el 1.8% (145).

La prevalencia del HBsAg en gestantes no seleccionadas de nuestro país, como son las de nuestro estudio, oscila entre las cifras del 1% obtenida en Palma de Mallorca (189) y la del 2.5% encontrada en Valencia y Barcelona (154,190). Entre estos límites se encuentra la obtenida por nosotros en este estudio con gestantes, que como ya se ha dicho, pertenecen al área sur de la provincia de Sevilla. En Granada se ha comunicado una frecuencia del 1.65% (191) y en Móstoles (Madrid) del 1.8% (192).

El 94% de las gestantes HBsAg positivas de nuestro

estudio no presentaron factores identificables de riesgo para la infección por el VBH. El 90% de las mismas desconocían antes de la gestación su condición de portadoras crónicas de dicho virus y se encontraban asintomáticas. Estas observaciones, que coinciden con otras muchas realizadas en España, junto a las tasas de prevalencia del HBsAg antes comentada, justifican plenamente la investigación rutinaria de este marcador en todas las gestantes. Esta investigación, que se viene realizando en un número progresivamente creciente en los últimos años, alcanza afortunadamente en el año 1989 a la mayoría de las mujeres que cumplen los controles prenatales de su embarazo.

Algunos autores, como Pascual y cols. (193) y Sánchez y cols. (194), consideran que el screening del HBsAg debe reservarse a las gestantes que pertenecen a unos de los grupos de riesgo para la infección por el VBH. Pero pensamos, que si nos limitásemos en España a la identificación preparto de las gestantes mencionadas, no conseguiríamos detectar a innumerables portadoras que carecen de factores de riesgo, como se ha observado en nuestro estudio, o que no lo reconocen, como sucede frecuentemente en las adictas a drogas por vía parenteral.

Es práctica establecida buscar el HBsAg en toda la sangre que va a ser donada, razón por la cual es sensato estudiar a todas las embarazadas en busca de tal antígeno. El período perinatal inmediato es frecuentemente el único lapso para la intervención contra el VBH; una vez que ocurre la infección y se establece el estado de portador, nada puede hacerse.

La búsqueda del HBsAg en todas las gestantes ha sido recomendada también en Francia (150) y en Italia (78,195, 196). En estos países, al igual que en España,

existe un grado intermedio de endemia para la infección por el VBH, es decir, una prevalencia de HBsAg en la población general superior al 1.4%.

También en los Estados Unidos se recomienda la conveniencia de determinar el HBsAg en todos los embarazos, a pesar de tener una prevalencia de portadores crónicos inferior al 1.4% (197-201).

El hecho de que el 82% de las madres infectadas por el VBH de nuestro estudio presentaran positividad para el antiHBe, frente al 7% con positividad para el HBeAg, concuerda con otras observaciones realizadas en gestantes de España (189-192) y de otros países europeos occidentales. Se confirma así lo comunicado por Aldershvile y cols. (45), que indican el predominio en Europa de los portadores del VBH con positividad para el antiHBe y negatividad para el HBeAg. Lo que no sucede en el Sudeste Asiático, en donde predominan los portadores del HBeAg positivo.

Ya se comentó en la introducción, que la frecuencia en la que se produce la transmisión vertical del VBH, oscila entre el 40% o más del Sudeste Asiático (33) y el 10-15% de Europa Occidental y Norteamérica (36-40). La elevada incidencia de infección que sufren los recién nacidos de países del Sudeste Asiático, como Taiwan y Hong Kong, resulta del alto porcentaje de madres portadoras crónicas del HBsAg que existen, y sobre todo, del elevado número de éstas que son HBeAg positivas (27,28,47,71).

En nuestro estudio, pudimos comprobar la infección por el VBH en 11 de los 77 niños controlados, los que nos da una tasa de infección global del 14%. Esta frecuencia de infección resulta exactamente igual a la que estiman Genesca y Esteban ocurre en los hijos de

madres HBsAg positivas de España (41).

Está bien demostrado que el HBeAg materno actúa como factor de alta contagiosidad y que casi todos los hijos de madres HBeAg positivas se infectan con el VBH en el momento del nacimiento o en su entorno, por lo que consecuentemente tienen un elevado riesgo de convertirse en portadores crónicos del virus (42,44). Stevens y cols. en Taiwan (44), observaron como hasta el 95% de los hijos de madres HBeAg positivas se infectaron y de los mismos el 83% pasaron a ser eventualmente portadores crónicos del virus.

Por el contrario, el riesgo de infección vertical en los hijos de madres antiHBe positivas, aunque posible, es considerablemente menor y se calcula alrededor del 12% (42,44). Sinatra y cols. (55) y Prince y cols. (60), consideran que el efecto beneficioso o protector del antiHBe que recibe el niño pasivamente de su madre es, en gran parte, la no consecución del estado de portador crónico en los que sufren la infección vertical, con los riesgos de enfermedad hepática subsiguiente que ello conlleva.

En nuestro estudio pudimos confirmar también estos hechos. Así, observamos como cuatro de los cinco hijos de madres HBeAg positivas se infectaron (80%) y de los mismos el 50% pasaron a ser portadores crónicos del VBH, manteniéndose así hasta el momento de concluir el estudio.

Por el contrario, la frecuencia de infección en los hijos de madres antiHBe positivas fué del 11% (siete niños de 64), no convirtiéndose ninguno de ellos en portador crónico del virus.

De lo dicho cabe deducirse por tanto, que la

presencia del HBeAg en las madres representa para sus hijos un elevado riesgo de resultar infectados por el VBH al nacer y de convertirse en portadores crónicos del mismo, mientras que la presencia del antiHBe, si bien no descarta la posibilidad de infección del recién nacido, la hace mucho menos frecuente. En caso de presentarse ésta, clínica o subclínicamente, tras su resolución no parece seguirse el estado de portador crónico.

Exceptuando el estado de portador crónico del VBH y sus posibles consecuencias, las manifestaciones de la infección en los hijos de madres antiHBe positivas son similares a la de los de madres con el HBeAg, y oscilan entre un estado asintomático con antigenemia vírica transitoria y desarrollo de antiHBs y una hepatitis B aguda icterica fulminante.

En ninguno de los 11 niños infectados en nuestro estudio observamos la aparición de formas graves de hepatitis aguda. En nueve de ellos la infección fué de carácter transitorio (82%) y en dos persistentes (18%).

Ya se comentó en la introducción, como la gran mayoría de los niños que sufren la transmisión vertical del VBH siguen un curso clínicamente asintomático, al menos inicialmente, lo que pudimos confirmar también nosotros, ya que ninguno de los infectados del estudio presentó manifestación clínica de enfermedad hepática. Habiéndose detectado analíticamente dos casos de hepatitis aguda de forma casual sin que se objetivase en las mismas la aparición de ictericia (casos 16 y 18).

Se acepta casi con unanimidad, que la mayoría de las transmisiones madre-hijo del VBH ocurren en el período perinatal y muy pocas veces antes de éste

65-71). De todas formas no debemos olvidar, que aunque la transmisión vertical explica muchas de las infecciones que sufren los hijos de madres infectadas por el virus, con frecuencia ésta ocurre de forma horizontal con posterioridad al nacimiento (71,73,74), lo que debemos sospechar cuando aparece la antigenemia después de los 6 meses de edad.

En nuestro estudio la transmisión vertical explica al menos cinco de las 11 infecciones detectadas. En los tres casos de positividad del HBsAg en sangre del cordón umbilical (casos 14, 18 y 19) y en los dos casos en los que el HBsAg apareció dentro de los 6 primeros meses de edad (casos 11 y 17).

En un caso, en el que detectamos positividad del HBsAg a los 9 meses de edad, y no antes, la infección casi con toda probabilidad se produjo por transmisión horizontal (caso 16).

En los restantes cinco niños, la infección pudo producirse tanto de forma vertical como horizontal (casos 1, 2, 12, 13 y 15). Resulta difícil establecer en estos casos el momento en que se produjo la transmisión del virus, dado que nunca se detectó positividad del HBsAg y la evidencia de infección se estableció por el desarrollo permanente de antiHBs.

La frecuencia de positividad del HBsAg en sangre del cordón umbilical obtenida en nuestro estudio fué del 46% (12 de 26), una frecuencia similar a la comunicada por otros autores (71, 80-82).

Ya se comentó en la introducción, que el hallazgo de HBsAg en sangre del cordón puede deberse a la contaminación de la muestra con sangre materna, al contagio del niño momento antes de nacer sin que exista

replicación viral y a la infección antenatal precoz de éste con replicación activa al nacer.

En tres niños, hijos de madres con el HBeAg, la positividad del HBsAg en cordón umbilical fué claramente indicativa de transmisión vertical, como ya hemos comentado (casos 14, 18 y 19). Siguiendo a Wong y cols. (71), descartamos en estos niños la existencia de replicación viral al nacer, al observar como tras la administración de HBIg al recién nacido, el HBsAg se negativizó a los 3 meses de edad. Esta observación apoya la idea de que la transmisión vertical ocurrió momento antes de nacer.

La administración precoz de HBIg resultó eficaz en modificar la infección en dos de estos niños (casos 14 y 18), la cual se sabe alarga el período de incubación y ofrece protección al niño facilitando el desarrollo de una inmunidad activa natural (157,160,161), mientras que en el otro no impidió la aparición del estado de portador crónico (caso 19).

En los otros nueve niños con el HBsAg en sangre del cordón, todos hijos de madres antiHBe positivas, no se confirmó con posterioridad la infección por el virus. Ello pudo deberse tanto a que el HBsAg del cordón resultase de la contaminación con sangre materna, como a la acción preventiva que tiene sobre la infección connatal el uso precoz de HBIg. Se sabe que ésta puede neutralizar al virus circulante ante de que se inicie la replicación.

De todo lo dicho se desprende que no es necesario diferir la inmunoprofilaxis hasta que los resultados de los estudios serológicos primarios corroboren que no hay HBsAg en la sangre del cordón umbilical. La profilaxis es eficaz para prevenir o modificar la

infección y aminorar significativamente el número de portadores crónicos, si se inicia lo más precozmente posible después de nacer, razón por la cual cualquier retraso es indeseable.

De todas formas si la sangre del cordón resultase positiva está indicada la profilaxis del niño, si acaso con mayor precocidad. Lo que se confirma en nuestro estudio, al observar como en el 75% de los niños con HBsAg en sangre del cordón, el uso de HBIg al nacer pudo resultar eficaz en prevenir el desarrollo de la enfermedad.

Dienstag y cols. (178) consideran, que sí existe replicación viral al nacimiento la profilaxis con HBIg y/o vacuna, si bien no resulta eficaz, tampoco es perjudicial para el niño.

En lo que respecta a las consecuencias que para el feto supone la infección crónica materna por el VBH, comprobamos lo indicado por autores como Snyderman (79), pues ninguna de las mujeres infectadas abortó durante la gestación ni sufrió la muerte intraútero del hijo.

Dos niños nacidos de madres portadoras asintomáticas del HBsAg, fallecieron en el período neonatal y fueron excluidos del estudio. Uno estaba afecto de Síndrome de Down con cardiopatía grave y el otro de hernia diafragmática de Bochdalek. Pensamos que la asociación de estas malformaciones resultó casual con la infección materna por el VBH.

La infección por el VBH que se adquiere en edades tempranas de la vida se sigue frecuentemente del estado de portador crónico. Las formas crónicas de la hepatitis B en la infancia incluye, al igual que en los adultos, la hepatitis crónica persistente, la hepatitis

crónica activa con o sin cirrosis hepática (21, 100-103), e incluso al carcinoma hepatocelular (99).

En ninguno de los dos niños de nuestro estudio que se hicieron portadores crónicos del virus se observó la aparición de una de estas forma crónica de enfermedad, al menos durante el tiempo que duró su seguimiento, el cual se continúa realizando periódicamente en el Servicio de Pediatría del Hospital.

En cuanto a la influencia del sexo sobre la incidencia y evolución de la infección por el VBH, observamos en nuestro estudio, como de los 11 niños infectados siete eran varones (64%) y cuatro hembras (36%). En cinco de los varones y en las cuatro hembras la infección fué transitoria y se siguió del desarrollo de antiHBs duraderos, mientras que en los otros dos varones la infección fué persistente, presentando tanto el HBsAg como el HBeAg positivos.

Aunque estas observaciones resultan escasas por su número, coinciden con otras realizadas en el sentido de que los varones, tanto niños como adultos, tienen un mayor riesgo de infectarse por el VBH y de convertirse en portadores crónicos del HBsAg y del HBeAg que las hembras (104-106).

Wheeley y cols. (107) han comunicado como las niñas que se hacen portadoras del VBH al nacer desarrollan antiHBe antes que los varones, lo que sugiere que éstas tienen una mayor respuesta inmune que favorece la menor duración del estado de portador persistente.

En nuestro estudio ninguna de las dos hembras nacidas de madres HBeAg positivas se convirtieron en portadoras del VBH. En una de ellas la infección fué

transitoria (caso 14) y en la otra la inmunoprofilaxis combinada logró prevenir la infección vertical del virus desarrollando antiHBs duraderos como respuesta a la vacunación (caso 44).

Como ya dijimos, los niños infectados pertenecían a los grupos I y II y ninguno al grupo III, y que éste último grupo, en el que se utilizó inmunoprofilaxis combinada, fué el que estableció las diferencias estadísticamente significativas observadas en la incidencia de infección entre los tres grupos profilácticos que se crearon.

El porcentaje de niños infectados en el grupo I fué paradójicamente menor que en el grupo II (20% vs 37.5%). Es decir, contrariamente a lo que cabría esperar, fué menor en los que no recibieron profilaxis alguna, que en los que recibieron tres dosis de HBIg. Esta observación, que no resultó estadísticamente significativa, pensamos que pudo deberse en gran parte a la existencia en el grupo II de cuatro niños de madres HBeAg positivas (casos 11, 14, 18 y 19) y de uno nacido de madre con hepatitis aguda durante el tercer trimestre de la gestación (caso 15).

La evolución seguida por los 24 niños del grupo II confirmó muchas de las conocidas observaciones sobre la utilidad y desventajas que tiene el uso exclusivo de la HBIg en la prevención de la transmisión vertical (75, 155-161). Así, pudimos observar como probablemente la HBIg utilizada resultó eficaz en prevenir la transmisión del virus en el 62.5% de los niños, entre los que se incluyen cuatro con positividad del HBsAg en cordón umbilical.

También observamos como probablemente gracias a la HBIg en siete niños la infección fué de carácter

transitorio y se siguió del desarrollo activo de antiHBs duraderos.

Sin embargo en dos niños, la HBIg no consiguió prevenir ni modificar la transmisión vertical del virus, convirtiéndose en portadores crónicos del mismo. Como se recordará estos niños eran hijos de madres HBeAg positivas (casos 11 y 19).

Ello indica, que la inmunoprofilaxis coadyuvante activa con vacuna antihepatitis B, necesaria y conveniente en todos los hijos de madres HBsAg positivas, resulta aún más necesaria en los recién nacidos de madres HBeAg positivas (71,168,169). En nuestro estudio el único hijo de madre HBeAg positiva que no se infectó, recibió inmunoprofilaxis combinada al nacer (caso 44), desarrollando niveles protectores de antiHBs como respuesta activa a la vacuna.

Como era de esperar, el uso de inmunoprofilaxis combinada iniciada precozmente al nacer, resultó altamente eficaz en prevenir tanto la transmisión vertical como la transmisión horizontal del VBH (71, 168-174).

El 94% de los niños tenía a los 9 meses de edad un nivel protector de antiHBs como respuesta activa a la vacuna antihepatitis B, lo que concuerda con otros estudios similares al nuestro en los que los niños recibieron vacuna y una sola inyección de HBIg al nacer.

Esta alta eficacia de inmunogenicidad de la inmunoprofilaxis pasiva-activa en los recién nacidos, se ha observado también en España con el uso de vacuna recombinante de levaduras (190, 202-206).

Como ya dijimos en la introducción, una de las circunstancias que aumenta el riesgo de transmisión vertical del VBH, es la aparición en el curso de la gestación de una hepatitis aguda por el virus y que este riesgo es progresivamente mayor cuanto más cerca del nacimiento ocurra la infección materna (53,61-64). En nuestro estudio, de los tres hijos de gestantes con hepatitis B aguda durante el tercer trimestre, uno se infectó (caso 15) y dos no (casos 59 y 60).

Los dos niños no infectados pertenecían al grupo III, por lo que recibieron profilaxis combinada al nacer, que quizás fué la que motivó el que no resultasen infectados. Esta observación, no concuerda con la opinión de algunos autores, que consideran que la profilaxis en hijos de madres con hepatitis aguda B en el tercer trimestre no logra interferir el proceso infeccioso ni su evolución hacia la cronicidad, a pesar de que se inicie en las horas siguientes al parto (53,177).

En nuestra experiencia, la incidencia de infección de los niños alimentados con leche materna HBsAg positiva no resultó ser estadísticamente significativa con respecto a la de los que tomaron leche HBsAg negativa. Por ello consideramos siguiendo a otros autores (66,78,79), que la infección materna por el VBH no debe ser un criterio para la supresión de la lactancia materna, máxime si se ha realizado profilaxis pasiva-activa al nacer.

Se sabe, que cuando las madres presentan positividad del antiHBc IgG, sus hijos lo reciben pasivamente a través de la placenta, durándoles generalmente hasta los 9-12 meses de edad (82,85,86), como ocurrió en el 82% de los niños de nuestro estudio, aunque también pueden detectarse más allá de los 12 meses (189).

Pudimos detectar antiHBc IgG hasta los 15 meses de edad en el 6% de los niños no infectados. Esta observación indica que la presencia aislada del antiHBc IgG hasta los 15 meses de edad no presupone la infección activa del niño, debiéndose repetir pasada esa edad.

Podemos decir, por los resultados obtenidos en el estudio serológico de los maridos y madres de las gestantes portadoras, que con una frecuencia estadísticamente significativa fueron las madres y no los maridos las que contagiaron a nuestras gestantes en algún momento de su vida. La infección madre-hija pudo ocurrir tanto vertical como horizontalmente. Aunque cabe suponer que fuese verticalmente, por cuanto ésta se sigue frecuentemente del estado de portador crónico del VBH.

VI. CONCLUSIONES



1. Según nuestra experiencia el 1.3% de las embarazadas del área sur de la provincia de Sevilla presentan positividad del HBsAg. Esta prevalencia, que resulta similar a la que se encuentra en la población general de España, confirma la importancia epidemiológica que tiene en nuestro medio la infección por el VBH y justifica la investigación del HBsAg en todas las gestantes.
2. De las gestantes infectadas por el VBH, el 90% resultaron ser portadoras crónicas asintomáticas, el 7% sufrieron hepatitis aguda y el 3% estaban afecta de hepatitis crónica persistente. El 94% de todas ellas carecían de antecedentes de riesgo para la infección por dicho virus.
3. La infección materna por el VBH durante el embarazo no se asoció a la aparición de malformaciones congénitas, abortos ni de muertes intraútero. La frecuencia de prematuridad y de bajo peso para la edad gestacional fué inferior a la que se observa en las demás gestaciones.

4. Junto al HBsAg, el 82% de las madres presentaron positividad del antiHBe y el 7% positividad del HBeAg. El 11% restante carecían de ambos marcadores. El antiVDH y el antiVIH resultaron negativos en todas aquellas mujeres en las que los pudimos estudiar.
5. La frecuencia de infección global de los niños fué del 14%, una frecuencia semejante a la que se estima en España ocurre en los hijos de madres HBsAg positivas.
6. Los niños infectados pertenecían a los grupos I y II y ninguno al grupo III. El porcentaje de infectado del grupo I fué paradójicamente menor que en el grupo II (20% vs 37.5%). Ello se debió probablemente a que en el grupo II cuatro de las madres eran HBeAg positivas y una sufrió hepatitis aguda en el tercer trimestre.
7. Observamos que el 80% de los hijos de madres HBeAg positivas se infectaron por el VBH y de los mismos el 50% pasaron a ser portadores crónicos. Por el contrario, la frecuencia de infección en los hijos de madres antiHBe positivas fue del 11%, no convirtiéndose ninguno de ellos en portador del virus.
8. La frecuencia de positividad del HBsAg en sangre del cordón umbilical fué del 46%, una frecuencia similar a la obtenida por otros autores.
9. La vía de transmisión fué en cinco casos la vertical, en un caso la horizontal y en los otros cinco pudo haber sido la vertical u la horizontal. Los cinco casos de transmisión vertical fueron los tres en los que el HBsAg resultó positivo en

sangre del cordón y los dos en los que el HBsAg apareció dentro de los 6 primeros meses de edad.

10. El uso exclusivo de HBIg en los niños del grupo II, previno la infección (probablemente) en el 62.5%, la modificó evitando la aparición del estado de portador crónico en siete niños (infección transitoria) y en los otros dos niños, hijos de madres HBeAg positivas, no consiguió prevenir ni modificar la infección, la cual se hizo persistente.
11. El porcentaje de seroconversión en los niños del grupo III de nuestro estudio fué del 86% a los 6 meses de edad y del 94% a los 9 meses, lo que confirma la alta eficacia de la inmunización pasiva-activa en la prevención de la infección en los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VBH.
12. En nuestra experiencia, la incidencia de infección de los niños alimentados con leche materna HBsAg positiva no resultó ser estadísticamente significativa con respecto a la de los que tomaron leche HBsAg negativa. Por ello, la infección materna por el VBH no debe ser un criterio para la supresión de la lactancia materna, máxime si se ha realizado profilaxis pasiva-activa al nacer.
13. En dos hijos de madres con hepatitis aguda del tercer trimestre la profilaxis combinada resultó efectiva en prevenir la infección por el VBH, apareciendo antiHBs duraderos como respuesta activa a la vacuna antihepatitis B administrada.
14. Los anticuerpos pasivos antiHBe IgG transmitidos por las madres infectadas por el VBH, pueden

detectarse en la circulación del niño hasta los 15 meses de edad. Esta observación indica que la presencia aislada del antiHBc IgG hasta los 15 meses de edad no presupone la infección activa del niño, debiéndose repetir pasada esa edad.

15. Por los resultados obtenidos en el estudio serológico de los maridos y madres de las gestantes, podemos decir, que la transmisión madre-hija (vertical u horizontal), fué la causa de la infección de una gran mayoría de las gestantes portadoras del VBH de nuestro estudio.

VII. RESUMEN

Exponemos la experiencia de un estudio prospectivo que sobre la transmisión vertical del virus B de la hepatitis realizamos en el Hospital de Valme de Sevilla durante el período comprendido entre el día 1 de Julio de 1983 y el 31 de Mayo de 1988. Dicho Hospital pertenece al Servicio Andaluz de Salud y cubre la asistencia sanitaria de las poblaciones del área Sur de la provincia de Sevilla.

Analizamos el HBsAg sérico en 5.538 embarazadas de las 11.949 (46%) que dieron a luz en el Hospital desde el 1 de Julio de 1983 hasta el 31 de Diciembre de 1987.

Detectamos positividad del HBsAg en 72 gestantes (1.3%), de las cuales, 65 (90%) eran portadoras crónicas asintomáticas, cinco (7%) sufrieron hepatitis aguda y dos (3%) estaban afectas de hepatitis crónica persistente desde antes del embarazo. El 94% de todas ellas carecían de antecedentes de riesgo para la infección por el virus B.

Junto al HBsAg, el 82% de las gestantes presentaron positividad del antiHBe y el 7% positividad del HBeAg. El 11% restante carecían de ambos marcadores. El antiVDH y el antiVIH resultaron negativos en todas aquellas mujeres en las que los pudimos estudiar.

Controlamos clínica y analíticamente a 77 niños nacidos de madres HBsAg positivas que tenían entre 6 meses y 4½ años de edad al cerrarse el estudio. Se distribuyeron espontáneamente en tres grupos según la profilaxis que nos fué posible realizarles.

El grupo I (10 niños). No recibió ningún tipo de profilaxis.

El grupo II (24 niños). Recibió tres dosis de 50 UI de HBIg, al nacer y a los 1 y 3 meses.

El grupo III (43 niños). Recibió una dosis de 50 UI de HBIg al nacer y tres dosis de 10 µg de vacuna plasmática antihepatitis B, administrada al nacer y a los 1 y 6 meses.

Resultaron infectados por el VBH 11 de los 77 niños controlados, es decir, el 14% del total de los niños, perteneciendo dos al grupo I y nueve al grupo II.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de infección entre los tres grupos ($p = 0.0001$), establecidas por el grupo III, en donde la profilaxis combinada utilizada resultó eficaz en prevenir la infección por el virus B en el 100% de los casos. En este grupo III obtuvimos un porcentaje de seroconversión antiHBs del 86% ($n = 25$) a los 5 meses de la segunda dosis de vacuna y del 94% ($n = 30$) a los 3 meses de la tercera dosis.

En los hijos de madres antiHBe positivas la incidencia de infección fué significativamente menos frecuente ($p = 0.004$) que en los de madres con el HBeAg (11% frente a 80%). En el 50% de éstos últimos la infección por el VBH se hizo persistente, mientras que en todos los nacidos de madres con el antiHBe la infección fué de carácter transitorio y se siguió el desarrollo de antiHBs duraderos.

La incidencia de infección en los niños alimentados con leche materna HBsAg positiva no resultó ser estadísticamente significativa con respecto a la de los que tomaron leche HBsAg negativa.

La frecuencia en la que encontramos marcadores serológicos del VBH en las madres de las gestantes HBsAg positivas fué significativamente superior -- ($p < 0.0001$) a la encontrada en sus maridos.

A la vista de estos resultados podemos concluir en:

- 1) El screening del HBsAg en todas las embarazadas resulta necesario para poder identificar el estado de portadora crónica asintomática del VBH.
- 2) La detección del HBsAg con la suficiente antelación antes del parto permite el establecimiento de medidas profilácticas en el recién nacido de manera inmediata y está claramente probada la eficacia de la administración de HBIg en las primeras horas de vida y de la vacuna antihepatitis B, comenzando con la primera dosis al nacimiento.

- 3) La gran mayoría de las madres HBsAg positivas en nuestra zona presentan HBeAg negativo y antiHBe positivo, lo que supone disminuye el riesgo de que el recién nacido adquiera la infección por el VBH, pero de todas formas aunque este riesgo sea menor existe y no debemos infravalorarlo.
- 4) La infección materna por el VBH no debe ser criterio para la supresión de la lactancia materna, máxime si se ha realizado profilaxis pasiva-activa al nacer.
- 5) La transmisión madre-hija del VBH fué la causa de la infección de una gran mayoría de las gestantes HBsAg positivas de nuestro estudio.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. MACCALLUM, F.O., BAVER, D.J. Homologus serum jaundice: Transmission experiments with human volunteers. Lancet 1944; 1: 622-627.
2. KRUGMAN, S., GILES, J.P., HAMMOND, J. Infectious hepatitis: Evidence for two distinctive clinical epidemiological and immunological types of infection. JAMA 1967; 200: 365-373.
3. ALLISON, A.C., BLUMBERG, B.S. An isoprecipitation reaction distinguishing human serum protein types. Lancet 1965; 1: 634-637.
4. BLUMBERG, B.S., ALTER, H.J., VISNICH, S. A "new" antigen in leukemia serum. JAMA 1965; 191: 541-546.
5. BLUMBERG, B.S., GERSTLEY, B.J.S., HUNGENFORD, D.A., LONDON, W.T., SUTNICK, A.I. A serum antigen (Australia antigen) in Down's Syndrome,

- leukemia and hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1967; 66: 924-928.
6. PRINCE, A.M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1968; 60: 814-819.
 7. OKOCHI, K., MURAKAMI, S. Observation on Australia in Japanese. *Vox. Sang.* 1968; 15: 374-379.
 8. DANE, D.S., CAMERON, D.H., BRIGGS, M. Virus-like particles in serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1970; 1: 695-698.
 9. SUMMERS, J. The recently described animal virus models for human hepatitis B virus. *Hepatology* 1981; 1: 179-183.
 10. SUMMERS, J., MASON, W.S. Replication of the genome of a hepatitis B-like virus by reverse transcription of an RNA intermediate. *Cell* 1982; 29: 403-415.
 11. TIOLLAIS, P., POURCEL, C., DEJEAN, A. The hepatitis B virus. *Nature* 1985; 317: 489-495.
 12. ALBERTI, A., DIANA, S., SCULLARD, G.M. Detection of a new antibody system reactivity with Dane particles in hepatitis B virus infection. *Br. Med. J.* 1978; 2: 1056-1058.
 13. ALBERTI, A., PONTISSO, P., SCHIAVON, E., REALDI, G. Antibody which precipitates Dane particles in acute hepatitis type B: Relation to receptor sites which bind polymerized human serum albumin on virus particles. *Hepatology* 1984; 4: 220-226.

14. MORA, I., PORRES, J.C., BARTOLOME, F.J., HERNANDEZ-GUIO, C., GUTIEZ, J., CARREÑO, V. Receptors for polymerized human serum albumin and other hepatitis B virus markers during acute hepatitis B; predictive value of the outcome of the disease. *Hepatogastroenterol.* 1986; 33: 250-256.
15. TIOLLAIS, P., CHARNAY, P., VYAS G.N. Biology of hepatitis B virus. *Science* 1981; 213: 406-411.
16. COURSAGET, P. HBsAg positive reactivity in man not due to hepatitis B virus. *Lancet* 1987; 2: 1354-1356.
17. GUST, I., CROWE, S. The global importance of viral hepatitis. *Clin. Trop. Med. Comm. Dis.* 1986; 1: 281-301.
18. GILLESPIE, A., DORMAN, D., WALKER-SMITH, J.A., YU, J.S. Neonatal hepatitis and Australia antigen. *Lancet* 1970; 2: 1081-1086.
19. KRECH, U., SONNABEND, W., JUNG, H. The age distribution of hepatitis-associated antigen (HAA) in Switzerland. *Vox Sang.* 1970; 19: 391-397.
20. SCHWERITZER, I.L., SPEARS, R.L. Hepatitis-associated antigen (Australia antigen) in mother and infant. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283: 570-575.
21. WRIGHT, R., PERKINS, J.R., BOWER, B.D., JERROME, D.W. Cirrhosis associated with the Australia antigen in a infant who acquired hepatitis from her mother. *Brit. Med. J. Med.* 1970; 4: 719-726.

22. GARTY, R., BAR-SCHANY, S., GORDON, A. Possible transplacental transmission of serum hepatitis. *Lancet* 1971; 2: 434-436.
23. TURNER, G.C., FIELD, A.M., LESHEEN, R.M., TOOD, R.M., WHITE, G.B.B., PORTER, A.A. SH (Australia) antigen in early life. *Arch. Dis. Child.* 1971; 46: 616-621.
24. SKINHOJ, P., OLESEN, H., COHN, J., WIKKELSEN, M. Hepatitis-associated antigen in pregnant women. *Act. Path. Microbiol. Scand.* 1972; 80: 362-366.
25. MERRILL, D.A., DUBOIS, R.S., KOHLER, P.F. Neonatal onset of the hepatitis-associated antigen carrier state. *N.Engl. J. Med.* 1972; 287: 1280-1287.
26. FRANCIS, D.P. Worldwide control of hepatitis B virus: A approaching reality?. *Pediatrics* 1985; 76: 851-853.
27. STEVENS, C.E., BEASLEY, R.P., TSUI, J. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N. Engl. J. Med.* 1975; 292: 771-774.
28. OKADA, K., YAMADA, T., MIYAKAWA, Y., MAYUMI, M. Hepatitis B surface antigen in the serum of infants after delivery from asymptomatic carrier mothers. *J. Pediat.* 1975; 87: 360-363.
29. SHIRAKI, K., YOSHIHARA, N., KAWANA, T. Hepatitis B surface antigen and chronic hepatitis in infants born to asymptomatic carrier mothers. *Am. J. Dis. Child.* 1977; 131: 644-647.

30. DERSO, A., BOXALL, E., TARLOW, M.S. Transmission of HBsAg from mother to infant in four ethnic groups. *Br. Med. J.* 1978; 2: 949-952.
31. BARIN, F., PERRIN, J., CHOTARD, J., DENIS, F., N'DOYE, R., DIOP MAR, I., CHIRON, J.P., COURSAGET, P., GOUDEAU, A., MAUPAS, P. Cross-sectional and longitudinal epidemiology of hepatitis B in Senegal. *Prog. Med. Virol.* 1981; 27: 148-162.
32. PRINCE, A.M., WHITE, T., POLLOCK, N. Epidemiology of hepatitis B infection in Liberian infants. *Infect. Immun.* 1981; 32: 675-680.
33. BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y., LIN, C.C., LEU, M.L., STEVENS, C.E., SZMUNESS, W., CHEN, K.P. Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan. *J. Infect. Dis.* 1982; 146: 198-204.
34. WHITTLE, H.C., McLAUCHLAN, K., BRADLEY, A.K. Hepatitis B virus infection in two Gambian villages. *Lancet* 1983; 1: 1203-1206.
35. MARINIER, E., BARROIS, V., LAROUZE, B., LONDON, T., COFER, A., DIAKHATE, L., BLUMBERG, B.S. Lack of perinatal transmission of hepatitis B virus infection in Senegal. West Africa. *J. Pediat.* 1985; 106: 843-849.
36. SCHWEITZER, I.L. Vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *A. J. Med. Sci.* 1975; 270: 287-291.
37. DE RITIS, R., PECORARI, R., SALTARI, P. Transmissions dell' epatite B in bambini nati da

- madri con antigenemia cronica. Min. Ped. 1981; 33: 515-520.
38. ROSENDAHL, C., KOCHEN, M., KRETSCHMER, R. Avoidance of perinatal transmission of hepatitis B virus: Is passive immunization always necessary?. Lancet 1983; 1: 1127-1129.
 39. BHARUCHA, C., CROWLEY, D., McCLELLAND, M. Perinatal transmission of hepatitis B in Northern Ireland. Br. Med. J. 1983; 286: 439-444.
 40. DELAPLANE, D., YOGEV, R., CRUSSI, F., SHULMAN, S.T. Fatal hepatitis B in early infancy: The importance of identifying HB Ag-positive pregnant women and providing immunoprophylaxis to their newborns. Pediatrics. 1983; 72: 176-180.
 41. GENESCA, J., ESTEBAN, R. Inmunoprofilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B. Una necesidad urgente. Med. Clin. (Barc). 1986; 86: 63-64.
 42. OKADA, D., KAMIYAMA, I., INOMATA, M., IMAI, M., MIYAKAWA, Y., MAYUMI, M. The e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 746-749.
 43. BEASLEY, R.P., TREPO, C., STEVENS, C.E., SZMUNESS, W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. Am. J. Epidemiol. 1977; 105: 94-98.
 44. STEVENS, C.E., NEURATH, R.A., BEASLEY, R.P. HBeAg and antiHBe detection by radioimmunoassay:

- Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J. Med. Virol.* 1979; 3: 237-240.
45. ALDERSHVILE, J., SKINHOJ, P., FROSNER, G.G., BLACK, F., DEINHARDT, F., HARDT, F., NIELSEN, J.O. The expression pattern of hepatitis B e antigen and antibody in different ethnic and clinical groups of hepatitis B surface antigen carriers. *J. Infect. Dis.* 1980; 142: 18-22.
 46. HWANG, L.Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus: Role of maternal HBeAg and antiHBe IgM. *J. Med. Virol.* 1985; 15: 265-271.
 47. CHEN, D.S., HSU, N.H.M., SUNG, J.L. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA* 1987; 257: 2597-2603.
 48. HEIJTINK, R.A., BOENDER, P.J., SCHALM, S.W. Hepatitis B virus DNA in serum of pregnant women with HBsAg and HBeAg or antibodies to HBe. *J. Infect. Dis.* 1984; 150: 462-470.
 49. DE VIRGILIS, S., FRAU, F., SANNA, G., TURCO, M.P. FIGUS, A.L., CORNACCHIA, G., CAO, C. Perinatal hepatitis B virus detection by hepatitis B virus-DNA analysis. *Arc. Dis. Child.* 1985; 60: 56-60.
 50. LEE, S.D., LO, K.J., WU, J.C. Prevention of maternal-infant hepatitis B virus transmission by immunization: The role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology.* 1986; 6: 369-373.

51. PAPAEVANGELOU, G., HOOFNAGLE, J.H. Transmission of hepatitis B virus infection by asymptomatic chronic HBsAg carrier mothers. *Pediatrics*. 1979; 63: 602-606.
52. SHIRAKI, K., YOSHIHARA, N., SAKURAI, M. Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen. *J. Pediat.* 1980; 97: 768-770.
53. GERETY, R.J., SCHWEITZER, I.L. Viral hepatitis type B during pregnancy, the neonatal period and infancy. *J. Pediat.* 1977; 90: 368-374.
54. RUIZ EXTREMERA, A., SALMERON ESCOBAR, F.J., LOSCERTALES ABRIL, M., LOPEZ CUETO, A., HERNANDEZ GOMEZ, M.V., BERNAL ZAMORA, C., MOLINA FONT, J.A. Hepatitis B grave por transmisión materno fetal de madre portadora crónica asintomática. *An. Esp. Pediat.* 1981; 15: 284-288.
55. SINATRA, F.R., SHAH, P., WEISSMAN, J.Y., THOMAS, D.W., MERRITT, R.J., TONG, M.J. Perinatal transmitted acute icteric hepatitis B surface antigen positive and anti-hepatitis B e positive carrier mothers. *Pediatrics*. 1982; 70: 557-559.
56. ARQUER, A., PASTOR, J., ESCUDE, E., FOS, E., PALOMEQUE, A. Transmisión vertical de la hepatitis B a partir de madre portadora HBeAg negativa y antiHBe positiva. *An. Esp. Pediat.* 1985; 22: 33-35.
57. ARISTEGUI, J., FUENTE, E., BURON, S., ANTUÑANO, N. Hepatitis fulminante B de transmisión vertical. *Rev. Esp. Pediat.* 1982; 38: 179-182.

58. EWING, C.I., DAVIDSON, D.C. Fatal hepatitis B in infant born to a HBsAg carrier with HBeAg. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 265-267.
59. CHANG, M.H., LEE, C.Y., CHEN, D.S. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: The important role of hepatitis B virus. *J. Pediat.* 1987; 111: 34-39.
60. PRINCE, A.M., VNEK, J., STEPHAN, W. A new hepatitis B vaccine containing HBeAg in addition to HBsAg. *Devel. Biol. Stand.* 1983; 54: 13-22.
61. SCHWEITZER, I.L., DUNN, A.E.G., PETERS, R.L. Viral hepatitis B in neonates and infants. *Am. J. Med.* 1973; 55: 762-771.
62. FAWAZ, K.A., GRADY, G.F., KAPLAN, M.M., GELLIS, S.S. Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293: 1357-1359.
63. TONG, M.J., THURSBY, M.W., LIN, J.H. Studies on the maternal-infants transmission of the hepatitis B virus and HBV infection within families. *Prog. Med. Virol.* 1981; 27: 137-147.
64. TONG, M.J., THURSBY, M., RAKELA, J., McPEACK, C., EDWARDS, V.M., MOSLEY, J.W. Studies in materno-infants transmission of the virus which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981; 80: 999-1004.
65. LEE, A.K.Y., IP, H.M.H., WONG, V.C.W. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. *J. Infect. Dis.* 1978; 138: 668-671.

66. CHIN, J. Prevention of chronic hepatitis B virus infection from mothers to infants in the United States. *Pediatrics*. 1983; 71: 289-292.
67. ZUCKERMAN, A.J. Perinatal transmission of hepatitis B. *Arch. Dis. Child*. 1984; 59: 1007-1009.
68. MILNE, A. Transplacental transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1986; 1: 860-861.
69. LI, L., SHENG, M.H., TONG, S.P. Transplacental transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1986; 2: 872.
70. WONG, V.C.W., LEE, A.K.Y., IP, H.M.H. Transmission of hepatitis B antigens from symptom-free carrier mothers to the fetus and infant. *Br. J. Obstet Gynecol*. 1980; 87: 958-965.
71. WONG, V.C.W., IP, H.M.H., REESINK, H.W., LELIE, P.N., REERINK-BRONGERS, E.E., YEUNG, C.Y., MA, H.K. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study. *Lancet* 1984; 1: 921-926.
72. ALEXANDER, G.J.M., EDDLESTON, A.L.W.F. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B-virus infection?. *Lancet* 1986; 1: 296-297.
73. BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y. Postnatal infectivity of HBsAg carrier mothers. *J. Infect. Dis*. 1983; 147: 185-190.

74. MILNE, A., ALLWOOD, G.K., MOYES, C.D., PEARCE, N.E., LUCAS, C.R. Prevalence of hepatitis B infections in a multi-racial New-Zealand community. *NZ. Med.* 1985; 98: 529-532.
75. LINNEMAN, C.C., GOLBERG, S. HBsAg in breast milk. *Lancet* 1974; 1: 155-157.
76. BOXALL, E.H. Breast feeding and hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 979-982.
77. BEASLEY, R.P., STEVENS, C.E., SHIAO, I., MENG, H.C. Evidence againts breast feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740-741.
78. MARTINO, M., APPENDINO, C., RESTI, M., ROSSI, M.E., MUCCIOLI, A.T., VIERUCCI, A. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed?. *Arch. Dis. Child.* 1985; 60: 972-974.
79. SNYDMAN, D.R. Hepatitis in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1985; 313: 1398-1401.
80. KEYS, T.F., SEVER, J.L., HEWITT, W.L., GITNICK, G.L. Hepatitis-associated antigen in selected mothers and newborns infants. *J. Pediat.* 1972; 80: 650-654.
81. SCHWEITZER, I.L., MOSLEY, J.W., ASHCAVAL, M., EDWARDS, V.M, OVERBY, L.B. Factors influencing neonatal infection by hepatitis B. *Gastroenterology.* 1973; 65: 277-281.
82. PAPAEVANGELOU, G., HOOFNAGLE, H., KREMASTINUO, J. Transplacental transmission of hepatitis B virus by symptom free chronic carrier mothers. *Lancet* 1974; 2: 746-748.

83. MOLLICA, R., MUSUMECI, S., RUGOLO, S. A prospective study of 18 infants of chronic HBsAg mothers. *Arch. Dis. Child.* 1979; 54: 750-754.
84. GOUDEAU, A., IVONNET, B., LESAGE, G., BARIN, F., DENIS, F., COURSAGET, P., CHIRON, J.P., DIOP MAR, I. Lack of antiHBc-IgM in neonates with HBsAg carrier mothers argues against transplacental transmission of hepatitis B virus infection. *Lancet* 1983; 2: 1103-1104.
85. PEDREIRA, J.D., VARGAS, V., ESTEBAN, R., HERNANDEZ-SANCHEZ, J.M., GUARDIA, J., BACARDI, R. Transmisión placentaria de anticuerpos contra el virus de la hepatitis B. *Med. Clin. (Barc.)* 1982; 79: 256-257.
86. JIMENEZ, M., MARTINEZ, M.C., PINEDA, A., HERRERIAS, J.M., GARRIDO, M. Estudio epidemiológico de la inmunidad pasiva transplacentaria frente a los virus A y B de la hepatitis. *Gast y Hep.* 1983; 6: 283-285.
87. OBAYASHI, A., OKOCHI, K., MAYUMI, M. Familial clustering of asymptomatic primary liver cancer. *Gastroenterology* 1972; 62: 618-625.
88. SZMUNESS, W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: Evidence of causal association. *Prog. Med. Virol.* 1978; 24: 40-69.
89. VARGAS, V., PEDREIRA, J.D., VILLASECA, J. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europe. *Lancet* 1979; 1: 721-723.
90. BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y., LIN, C.C., CHIEN, S.C. Hepatocellular carcinoma and HBV: A pros-

- pective study of 22707 men in Taiwan. *Lancet* 1981; 2: 1129-1133.
91. BLUMBERG, B.S., LONDON, T.W. Hepatitis B virus and the prevention of primary hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1981; 304: 782-783.
 92. SHAFRITZ, D.A., SHOUVAL, D., SHERMAN, H.I. Integration of hepatitis B virus DNA into the genome of liver cells in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 1067-1073.
 93. BEASLEY, R.P., SHIAO, I.S., WU, T.C., HWANG, L.Y. Hepatoma in an HBsAg carrier 7 year after perinatal infection. *J. Pediat.* 1982; 101: 83-84.
 94. BEASLEY, R.P. Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiologic considerations. *Hepatology.* 1982; 2: suppl. 21S-26S.
 95. ARTHUER, M.J., HALL, A.J., WRIGT, R. Hepatitis B, hepatocellular carcinoma, and strategies for prevention. *Lancet* 1984; 17: 607-610.
 96. BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Vyas G.N, Dienstag, J.L, Hoofnagle, J.H, eds. *Viral Hepatitis and liver disease.* Orlando, Grune & Stratton. 1984; 209-224.
 97. LOHIYA, G, PIRKLE, H., HOEFS, J. Hepatocellular carcinoma in young, mentally retarded HBsAg carriers without cirrhosis. *Hepatology* 1985; 5: 824-829.

98. POPPER, H., SHAFRITZ, D.A., HOOFNAGLE, J.H. Relation of the hepatitis B virus carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1987; 7: 764-772.
99. WU, T.C., TONG, M.J., HWANG, B. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology*. 1987; 7: 46-48.
100. McCARTHY, J.W. Hepatitis B antigen (HBsAg)-positive chronic aggressive hepatitis and cirrhosis in an 8 month old infant: A case report. *J. Pediatr*. 1973; 83: 638-640.
101. GERETY, R.J., HOOFNAGLE, J.H., MARKENSON, J.A. Exposure to hepatitis B virus and development of the chronic HBsAg carrier state in children. *J. Pediatr*. 1974; 84: 661-663.
102. MAGGIORE, G., DE GIACOMO, C., MARZANI, D. Chronic viral hepatitis B in infancy. *J. Pediatr*. 1983; 103: 749-752.
103. BORTOLOTTI, F., CALZIA, R., CADROBBI, P., GIACCHINI, R., CIRAVEGNA, B., ARMIGLIATO, M., PISCOPO, R., REALDI, G. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J. Pediatr*. 1986; 108: 224-227.
104. LONDON, W.T., DREW, J.S. Sex differences in response to hepatitis B infection among patients receiving chronic dialysis treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977; 74: 2561-2563.
105. SASAKI, T., HATTORI, F., MAYUMI, M. A large scale survey on the prevalence of HBeAg and anti-HBe among asymptomatic carriers of HBV.

Correlation with sex, age, HBsAg titre and S-GPT value. *Vox. Sang.* 1979; 37: 216-221.

106. VIOLA, L.A., BARRISON, I.G., COLEMAN, J.C., PARADINAS, F.J., MURRAY LYON, I.M. The HBe antigen-antibody system and its relationship to clinical and laboratory findings in 100 chronic HBsAg carriers in Great Britain. *J. Med. Virol.* 1981; 8: 169-175.
107. WHEELY, S.M., BOXALL, E.H., TARLOW, M. Prediction of the children carriers of hepatitis B. *Brit. Med. J.* 1987; 294: 211-213.
108. HOOFNAGLE, J.H., SEEF, L.B., BALES, Z.B., GERETY, R.J., TABOR, E. Serologic response in hepatitis B. In: Vyas, G.N., Cohen, S.N., Schmid, R., eds. *Viral Hepatitis*. New York Franklin. Institute Press. 1978: 219-244.
109. HOOFNAGLE, J.H. Serodiagnosis of acute viral hepatitis. *Hepatology* 1983; 3: 207-208.
110. CHAU, K.H., HARGIE, M.P., DECKER, R.H., MUSHAWAR, I.K., OVERBY, L.R. Serodiagnosis of recent hepatitis B infection by IgM class anti-HBc. *Hepatology* 1983; 3: 142-149.
111. MORA, I., PORRES, J.C., CARREÑO, V. Marcadores serológicos del virus B de la hepatitis (VBH). *Progresos realizados. Rev. Clin. Esp.* 1984; 173: 9-11.
112. HOOFNAGLE, J.H., SCHAFFER, D.F. Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin. Liver. Dis.* 1986; 6: 1-10.

113. FAGAN, E.A., WILLIAMS, R. Serological responses to HBV infection. GUT 1986; 27: 858-867.
114. WELLER, I.V.D., FOWLER, M.J.F., MONJARDINO, J., THOMAS, H.C. The detection of HBV-DNA in serum by molecular hybridization: A more sensitive method for the detection of complete HBV particles. J. Med. Virol. 1982; 9: 273-280.
115. RIZZETTO, M., CANESE, M.G., ARICO, S. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system delta (anti-delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. GUT. 1977; 18: 997-1003.
116. BRECHOT, C., POURCELL, C., HHADCHOUEL, M. State of hepatitis B virus in liver disease. Hepatology 1982; 2: 27S-34S.
117. CARREÑO, A., MORA, I., PORRES, J.C., GUTIEZ, J., HERNANDEZ-GUIO, C., CARRENO, V. Utilidad del anti-HBc IgM en portadores crónicos del AgHBs. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig. 1985; 67: 140-145.
118. REALDI, G., ALBERT, A., RUGGE, M. Seroconversion from hepatitis Be antigen to anti HBe in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology. 1980; 79: 195-199.
119. HADZYIANNIS, S.J., LIEBERMAN, H.M., KARYOUNTZIS, G.G., SHAFRITZ, D.A. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg vs anti HBe positive carriers of hepatitis B virus infection. Hepatology. 1983; 3: 656-662.

120. SHAFRITZ, D.A., HADZYANNIS, S.J. Hepatitis B virus DNA in liver and serum, viral antigens and antibodies, viral replication and disease activity in patients with persistent hepatitis B virus infection. In: Chisari, F.V. ed. Advances in hepatitis research. New York, Masson Pub USA Inc. 1984: 80-90.
121. CARREÑO, V., PORRES, J.C., GUTIEZ, J., HERNANDEZ-GUIO, C. Reactivación vírica en hepatitis crónica por virus B con bajo nivel de replicación. Gastroenterol y Hepatol. 1984; 7: 460-465.
122. KROSGAARD, K., KRYGER, P., ALDERSHILE, J. Hepatitis B virus DNA in serum from patients with acute hepatitis B. Hepatology. 1985; 5: 10-13.
123. BONINO, F., ROSINA, F., RIZZETTO, M. Chronic hepatitis B in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. Gastroenterology. 1986; 90: 1268-1273.
124. BRUGUERA, M. Hepatitis en drogadictos. Med.Clin. (Barc). 1984; 82: 21-24.
125. POLAKOFF, S. Hepatitis B in retreat from dialysis units in United Kingdom in 1973. Br. Med. J. 1976; 1: 1579-1581.
126. GRADY, G.F. Transfusion and hepatitis: update in 1978. N. Engl. J. Med. 1978; 293: 1413-1415.
127. BOVE, J.R. Transfusion-associated hepatitis and AIDS: What is the risk?. N. Engl. J. Med. 1987; 317: 242-244.
128. SEEF, L.B., KOFF, R.S. Passive and active immu-

- nization of hepatitis B. *Gastroenterology*. 1984; 86: 958-961.
129. KRUGMAN, S., GILES, G.P., HAMMOND, J. Viral hepatitis type (MS2 Strain): Studies on active immunization. *JAMA* 1971; 217: 41-45.
 130. MAUPAS, P., GOUDEAU, A., OOURSAGET, P., DRUCKER, J., BAGROS, P. Immunization against hepatitis B in man. *Lancet* 1976; 1: 1367-1369.
 131. BUYNAK, E.B., ROEHM, R.R., TYTELL, A.A., HILLEMANN, M.R. Vaccine against human hepatitis B. *J. Amer. Med. Ass.* 1976; 235: 2832-2834.
 132. HILLEMANN, M.R., BERTLAND, A.N., BUYNAK, E.B. Clinical & Laboratory Studies of HBsAg vaccine: In: Vyas, G.N., Cohen, S.N., SCHMID, R., eds. *Viral Hepatitis: A contemporary Assessment of Etiology, Epidemiology, Pathogenesis & Prevention*. The Franklin Inst. Press: 1978: 525-537.
 133. HILLEMANN, M.R., BUYNAK, E.B., McALEER, W.J., McLEAN, A.A., PROVOST, P.J., TYTELL, A.A. Newer developments with new vaccines. *Perspect Virol.* 1981; 2: 219-247.
 134. VALENZUELA, P., MEDINA, A., RUTTER, W.J., AMMERER, G., HALL, B.D. Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast. *Nature Lond.* 1982; 298: 347-354.
 135. POURCEL, C., SOBZACK, E., DUBOIS, M.F., GERVAIS, M., DROVET, J., TIOLLAIS, P. Antigenicity and immunogenicity of hepatitis B virus particules produced by mouse cells transfected with cloned viral DNA. *Virol.* 1982; 121: 175-180.

136. MICHEL, M.L., PONTISSO, P., SOBZACK, E. Synthesis in animal cells of hepatitis B surface antigen particles carrying a receptor for polymerized human serum albumin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1984; 81: 7708-7712.
137. ZUCKERMAN, A.J. Brief report of the World Health Organization: Production of hepatitis B vaccine from yeast. J. Med. Virol. 1985; 15: 211-212.
138. STEVENS, C.E., TAYLOR, P.E. Hepatitis B vaccine: issues, recommendations and new developments. Semir. Liver. Dis. 1986; 6: 23-27.
139. DAVIDSON, M., KRUGMAN, S. Recombinant yeast hepatitis B vaccine compared with plasma-derived vaccine: Immunogenicity and effect of a booster dose. J. Infect. Dis. 1986; 13: 31-39.
140. PURCEL, R.H., GERIN, J.L. Prospects for second and third generation hepatitis B vaccines. Hepatology. 1985; 5: 159-163.
141. ZUCKERMAN, A.J. New Hepatitis B vaccines. Br. Med. J. 1985; 290: 492-496.
142. IWARSON, S., TABOR, E., THOMAS, H.C., SNOY, P., GERETY, R.J. Protection against hepatitis B virus infection by immunization with hepatitis B core antigen. Gastroenterology. 1985; 88: 763-767.
143. DELPEYROUX, F. A poliovirus neutralization epitope expressed on hybrid hepatitis B surface antigen particles. Science. 1986; 233: 472-473.
144. REAL DECRETO 3.179/1983 del 23 de Noviembre, BOE 310 (28-12-83). 1983: 34706-34708.

145. BRUGUERA, M. ¿Cómo y a quien vacunar contra la hepatitis B en España?. Med. Clin. (Barc). 1984; 82: 546-548.
146. GENESCA, J., ESTEBAN, J.I., ESTEBAN, R. Difusión intrafamiliar del VBH. Estudio de contactos familiares de portadores crónicos. Med. Clin. (Barc) 1986; 87: 271-274.
147. GENESCA, J., ESTEBAN, R. Vacunación contra la hepatitis B. Profilaxis de la hepatitis B post-exposición. Jano 1987; 33: 58-63.
148. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Hepatitis B vaccine: Evidence confirming lack of AIDS transmission. MMWR 1984; 33: 685-687.
149. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). The safety of hepatitis B virus vaccine. MMWR 1983; 32: 134-136.
150. DESCOS, B., LACHAUX, A., HERMIER, M. Prevention des infections perinatales aux virus des hepatitis A, B et A-non B. Pediatrie 1987; 42: 3-5.
151. SMILOVICI, W., DUCOS, J., MARINIÈRE, A. Anti-HBc testing is reliable for blood donor screening. Lancet 1984; 1024-1025.
152. ESTEBAN, J.I., ESTEBAN, R. Inmunoprofilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B. An. Med. Intern. 1984; 1: 91-93.
153. MAINOU, C., RIAL, J.M., ALFONSO, H., CALVET, E., FABREGA, C., AMAT, L., ESCOFET, J.M. Pauta de seguimiento clínico e inmunoprofilaxis de

- gestantes portadoras del virus de la hepatitis B y sus hijos. An. Esp. Pediat. 1984; 20: 159-162.
154. ELORZA ARIZMENDI, J.F.J., FAYOS SOLER, J.L., ROMERO ANDREU, I., FERRIOLS GIL, E., TACONS MATEU, J. Aspectos puntuales en la prevención de las infecciones perinatales frente al virus de la hepatitis B. Act. Pediatr. Esp. 1988; 46: 686-688.
155. KOHLER, P.F., REUBEN, S.D., MENILL, D. Prevention of chronic neonatal hepatitis B virus infection with antibody to the hepatitis B surface antigen. N. Engl. Med. 1974; 291: 1368-1380.
156. DOSIK, H., JHAVERI, R. Prevention of neonatal hepatitis B infection by high dose hepatitis B immune globulin. N. Engl. J. Med. 1978; 298: 602-603.
157. BEASLEY, R.P., STEVENS, C.E. Vertical transmission of HBV and interruption with globulin. In: Vyas, G.N., Cohen, S.N., SCHMID, R. eds. Viral hepatitis. Proceedings of the second symposium on viral hepatitis. The Franklin Institute Press. 1978: 333-345.
158. REESINK, H.W., REERICK-BRONGERS, E.E., LAFEBERSCHUT, B.J.T. Prevention of chronic HBsAg carrier state in infants of HBsAg-positive mothers by hepatitis B immunoglobulin. Lancet 1979; 1: 436-438.
159. JHAVERI, R., ROSENFELD, W., SALAZAR, D. High titer multiple dose therapy with HBIG in newborns infants of HBsAg positive mothers. J. Pediatr. 1980; 97: 305-308.

160. BEASLEY, R.P., HWANG, L.I., LIN, C.C., WANK, K. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Lancet* 1981; 2: 388-393.
161. BEASLEY, R.P., HWANG, L.I., STEVENS, C.E. Efficacy of hepatitis immunoglobulin (HBIG) for prevention of perinatal transmission of the HBV carrier state: Final report of a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Hepatology*. 1983; 3: 135-141.
162. MAUPAS, P., BARIN, F., CHIRON, J.P., COURSAGET, P., GOUDEAU, A. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children: Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet* 1981; 1: 289-292.
163. BARIN, F., DENIS, F., CHIRON, J.P. Immune response in neonates of hepatitis B vaccine. *Lancet* 1982; 1: 251-253.
164. LEE, G.C.Y., HWANG, L.Y., BEASLEY, R.P., CHEN, S.H., LEE, T.Y. Immunogenicity of hepatitis B virus vaccine in healthy chinese neonates. *J. Infect. Dis.* 1983; 148: 526-529.
165. XU, Z.Y., LIU, C.B., FRANCIS, D.P., PURCELL, R.H., GUN, Z.L., DUAN, S.C., CHEN, R.J., MARGOLI, H.S., HUANG, C.H., MAYNARD, J.E. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus (HBV) carriage using vaccine: Preliminary report of a randomized double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics*. 1985; 76: 713-718.

166. BOXALL, E.H., TALOW, M.J. Hepatitis B vaccine in the prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections: Initial report of a study in the west Midlands of England. *J. Med. Virol.* 1986; 18: 255-260.
167. MOYES, C.D., MILNE, A., DIMITRAKAKIS, M., GOLDWATER, P.N., PEARCE, N. Very-low-dose hepatitis B vaccine in newborn infants: An economic option for control in endemic areas. *Lancet* 1987; 1: 29-31.
168. TADA, H., YANAGIDA, M., MISHINA, J., FUJII, T., BABA, K., ISHIKAWA, S., AIHARA, S., TSUDA, F., MIYAKAWA, Y., MAYUMI, M. Combined passive and active immunization for preventing perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. *Pediatrics.* 1982; 70: 613-619.
169. BEASLEY, R.P., HWANG, L.Y., LEE, G.C.Y., LAN, C.C., ROAN, C.H., HUANG, F.Y. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-1102.
170. CHUNG, W.K., YOO, J.Y., SUN, H.S., LEE, I.J., KIM, S.M., PRINCE, A.M. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: A comparison between the efficacy of pasive and pasive-active immunization in Korea. *J. Infect. Dis.* 1985; 151: 280-286.
171. LO, K.J., TSAI, Y.T., LEE, S.D., YEH, C.L., WANG, J.Y., CHIANG, B.N., WU, T.C., YEH, S.H., GOUDEAU, A., COURSAGET, P., TONG, M.J. Combined passive and active immunization for interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus

- in Taiwan. *Hepatogastroenterol* 1985; 32: 65-68.
172. STEVENS, C.E., TOY, P.T., TONG, M.J., TAYLOR, P.E., VYAS, G.N., NAIR, P.V., GUDAVALLI, M., KRUGMAN, S. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253: 1740-1745.
173. ZANETTI, A.R., DENTICO, P., DE VECCHIO BLANCO, C., SAGNELLI, E., VILLA, E., FERRONI, P., BERGAMINI, F. Multicenter trial on the efficacy of HBIG and vaccine in preventing perinatal hepatitis B. Final report. *J. Med. Virol.* 1986; 18: 327-334.
174. STEVENS, C.E., TAYLOR, P.E., TONG, M.J. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine: Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *JAMA* 1987; 257: 2612-2616.
175. ESTEBAN, J.L., GENESCA, J., ESTEBAN, R., HERNANDEZ, J.M., SEIGO, G., BUTI, M., MUÑIZ, R., GUARDIA, J. Immunoprophylaxis of perinatal transmission of the hepatitis virus: Efficacy of hepatitis B immune globulin and hepatitis vaccine in a low-prevalence area. *J. Med. Virol.* 1986; 18: 381-391.
176. DELGADO, A., ARISTEGUI, J., LEGORBURN, A.P., LARDINOIS, R., SUAREZ, M.D. Epidemiologia y profilaxis de la hepatitis neonatal. *An. Esp. Pediatr.* 1986; 24: 108-112.
177. TONG, M.J., NAIR, P.V., THURSBY, M., SCHWEITZER, I.L. Prevention of hepatitis B infection by

hepatitis immune globulin in infants born to mothers with acute hepatitis during pregnancy. *Gastroenterology*. 1985; 89: 160-164.

178. DIENSTAG, J.L., STEVENS, C.E., BAHN, A.K., SZMUNESS, W. Hepatitis B vaccine administered to chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 575-577.
179. COURSAGET, P., YVONNET, B., RELYVELD, E.H., BARRRES, J.L., DUBOURG, J.C., DIOP-MAR, I., CHIRON, J.P. Simultaneous administration of hepatitis B vaccine and diphtheria/tetanus/pertussis/polio vaccine. *Lancet* 1984; 1: 623-629.
180. COURSAGET, P., CHOTARD, J., VINCELOT, P., DIOP-MAR, I., YVONNET, B., SARR, M., N'DOYE, R., CHIRON, J.P. Seven-year study of hepatitis B vaccine-efficacy in infants from an endemic area (Senegal). *Lancet* 1986; 2: 1143-1144.
181. VILADOMIU, L., GENESCA, J., ESTEBAN, J.I., ESTEBAN, R., HERNANDEZ, J.M., GUARDIA, J. When should at-risk infants be boosted with hepatitis vaccine?. *Lancet* 1987; 1: 49.
182. CENTERS FOR DISEASE CONTROL ADVISORY COMMITTEE IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP): Inactivated hepatitis B virus vaccine. *MMWR* 1982; 31: 317-328.
183. CENTERS FOR DISEASE CONTROL ADVISORY COMMITTEE IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP): Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 1984; 33: 285-289.
184. BRUNELL, P.A., BASS, J.W., DAUM, R.S., GAMBLE, W.B., GIEBINK, G.S., HALL, C.B., PETER, G.,

- PLOTKIN, S.A. Committee on Infectious Diseases: Prevention of hepatitis B virus infections. *Pediatrics*. 1985; 75: 362-363.
185. HOLLINGER, F.B., ADAM, E., HEIBERG, D. Response to hepatitis B vaccine in a young adult population. In: Szmuness, W., Alter, H.J., Maynard, J.M., eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia, Franklin Institute Press. 1982; 451-466.
186. SENDEROS AGUIRRE, B., GOMEZ CAMPDERA, A., SOTO, B. Diferencias significativas en la fase aguda de las hepatitis virus A, B y no A no B en la infancia. *Rev. Esp. Pediat.* 1986; 42: 253-260.
187. DE RITIS, E., COLTORTI, H., GIMTIG, I. Diagnostic value and pathogenic significance of transaminase activity changes in viral hepatitis. *Minerva Med.* 1956; 47: 167-171.
188. WALLERSTEDT, S., OLSSOH, R., WALDESTROM, J. The diagnostic significance of a high. AST/ALAT (GOT GPT) ratio in patients with very high serum aminotransferase levels. *Acta. Med. Scand.* 1974; 195: 227-231.
189. GONZALEZ, L., SALVA, F., ALOMAR, P., PARRAS, F., DEL VALLE, J.M., SERRA, C. Estudio prospectivo de transmisión vertical del VBH en gestantes: Incidencia y efectos de la profilaxis. Congreso Nacional de Microbiología y Enfermedades Infecciosas. Granada, Mayo-1988.
190. TORRES, J.M., FOS, E., VILANOVA, J.M., FORTUNY, C., RODRIGUEZ-HIERRO, F. Transmisión vertical del VBH: Eficacia de una nueva pauta de inmunoprofilaxis. X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre-1988.

191. CASTILLO, G., SALMERON, J., MAROTO, C., BERNAL, C., GONZALEZ, F., LOSCERTALES, M., LOPEZ, F., RUIZ, A. Profilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B. XVII Congreso Español de Pediatría. Zaragoza, Septiembre-1988.
192. TEJEDOR, J., SAYALERO, M., REYES, P., DELGADO, R., ARREGUI, A., AYBAR, L., ALARBE, A., SANCHEZ, L. Gestantes portadoras crónicas de AgHBs. Características epidemiológicas. X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre-1988.
193. PASCUAL, M.A., VICENTE, P., ALONSO, A., BODEGAS, A., TASENDE, M.C. Importancia de la identificación del estado de portador crónico del virus de la hepatitis B en la gestación. Factores de riesgo. Prog. Obstet. Gynecol. 1987; 30: 423-428.
194. SANCHEZ, M., DE MIGUEL, J.R. Hepatitis B y gestación. Aspectos profilácticos y perinatales. Prog. Obstet. Gynecol. 1987; 30: 555-561.
195. ZANETTI, A.R., FERRONI, P., MAGLIANO, E.M., PIROVANO, P., LAVARINI, C., MASSARO, A.L., GAVINELLI, R., FABRIS, C., RIZZETTO, M. Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated Delta agent from mothers to offspring in northern Italy. J. Med. Virol. 1982; 9: 139-148.
196. FOSCHINI, M., DE TONI, A., PADULA, D., PIZZOCOLO, G., ARRIGHINI, A., ZUNIN, C. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection by hepatitis B immunoprophylaxis: An account of 201 newborn babies of hepatitis Bs antigen carrier mother. J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 1985; 4: 523-527.

197. SUMMERS, P.R., BISWAS, M.K., PASTOREK, J.G. The pregnant hepatitis B carrier: Evidence favoring comprehensive antepartum screening. *Obstet Gynecol.* 1987; 69: 701-704.
198. WETZEL, A., KIRZ, D. Routine hepatitis screening in adolescent pregnancies: Is it cost effective?. *Am. J. Obstetrics. Gynecol.* 1987; 156: 166-169.
199. KUMAR, M.L. Should all pregnant women be screened for hepatitis B?. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 273-277.
200. McQUILLAN, G.M. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 126: 484-491.
201. STEVENS, C.E. Perinatal hepatitis B virus infection: Screening. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 412-413.
202. FOS, E., DIEGUEZ, A., HIERRO, F.R., JIMENEZ, R., ARTIGAS, N., MAYOR, A., COSTA, J., BRUGJERA, M. Ensayo clínico en R.N. de un nuevo tipo de vacuna antihepatitis B DNA recombinante obtenida de levaduras. XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Córdoba, Noviembre-1987.
203. OMEÑACA, F., ELORZA, M.D., ARGUELLES, F., GONZALEZ, M., SANCHEZ, E., MARTINEZ, M. Experiencia en R.N. con vacuna DNA-R antihepatitis B (Engerix-B). XX Reunión Anual de la Asociación Española de Pediatría. Córdoba, Noviembre-1987.
204. CASTILLO, G., RUIZ, A., BERNAL, C., ROS, R., LOSCERTALES, M., SALMERON, J. Inmunoprofilaxis

del VBH en R.N. hijos de portadoras. Evolución de marcadores. X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre-1988.

205. ELORZA, M., SANCHEZ, M., GONZALEZ, M., GARCIA, M., MADERO, R., SALAS, S., OMEÑACA, F. Resultados de inmunoprofilaxis frente al VBH en R.N. de madres adictas a heroína. X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre-1988.
206. TEJEDOR, J., SAYALERO, M., AMOR, E., ARREGUI, A., AYBAR, L., RODRIGUEZ, M., SANCHEZ, L. Inmunoprofilaxis de los R.N. de madres portadoras del antígeno HBs. X Congreso de Medicina Perinatal. Málaga, Diciembre-1988.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

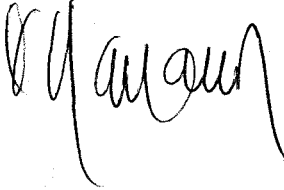
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. José María Salazar titulada Estudio, Seguimiento y Prevención de la Transmisión Vertical del VIH de la madre al feto acordó otorgarle la calificación de Apto "cum Laude"

Sevilla, 27 de Junio 1989

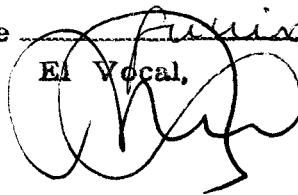
El Vocál,



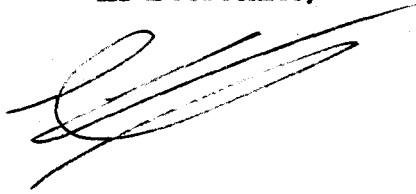
El Presidente



El Vocál,



El Secretario,



El Vocál,



El Doctorado,

