

Infección oculta por el virus de la hepatitis B en hijos de madres positivas al HBsAg

Marité Bello-Corredor,^{1*} Licel de los Ángeles Rodríguez-Lay,¹ Delmira Rodríguez-Argueta,¹ María Caridad Montalvo-Villalba,¹ Plácido Pedroso-Flaquet,² Susel Sariago-Frómata,¹ Meilin Sánchez-Wong¹

¹ Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Autopista Novia del Mediodía, Km 6 1/2, La Lisa, La Habana, Cuba. CP: 17100, Teléfono: 53-7-2553546, Fax: 53-7-2046051.

² Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Infanta # 1158 e/ Llinás y Clavel. Centro Habana, La Habana, Cuba. CP: 10300 Teléfono: 53-7- 870 3237.

email: marite@ipk.sld.cu

La infección oculta por el virus de la hepatitis B (IOB), se caracteriza por la presencia en suero o plasma del genoma viral (ADN-VHB) y anticuerpos contra la proteína de la cápside (anti-HBc) en ausencia del antígeno de superficie (HBsAg), marcador que tradicionalmente se emplea para identificar la presencia del virus. Con el objetivo de caracterizar la presencia de IOB en hijos de madres positivas al HBsAg, se estudiaron 291 muestras séricas de niños con la condición de ser HBsAg (-) y anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs) menores de 50 UI/L, conservadas en la seroteca del Laboratorio de Referencia Nacional de Hepatitis Virales. Se realizaron ensayos para determinar la exposición al virus (anti-HBc), a los sueros anti-HBc (+) se les realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (RCP-TR) para determinar y cuantificar el ADN-VHB. La prevalencia de exposición al VHB (anti-HBc) fue 16,8% (49/291). El ADN viral se cuantificó en el 14% (6/43) de los casos anti-HBc (+), observándose cargas virales que oscilaban entre $2,15 \times 10^1$ hasta $3,42 \times 10^1$ UI/mL. La prevalencia de la IOB para el total de los pacientes analizados fue 2,1% (6/291), considerada relativamente baja. No se encontró asociación significativa entre las variables sociodemográficas analizadas tales como: edad, sexo y provincia de procedencia. La IOB está presente en hijos de madres positivas al HBsAg, a pesar de la profilaxis contra la hepatitis B. Por lo tanto, se requiere de pesquijajes adecuados para detectar dicha entidad. Las implicaciones clínicas y epidemiológicas de la misma, requieren de un estrecho monitoreo y atención de estos pacientes. Este estudio se realiza por primera vez en Cuba y aporta conocimientos útiles para el diagnóstico, prevención y control de esta enfermedad en niños.

Palabras claves: HBsAg, hepatitis, infección oculta, transmisión vertical.

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, es una enfermedad transmisible aguda, que puede evolucionar a la cronicidad: entre el 5 y el 10% de los adultos y el 90% de los neonatos. Del 25 al 33% de los casos transitan hacia la cirrosis hepática (CH) o carcinoma hepatocelular (CHC) (1). Se reconocen cuatro vías de transmisión del VHB: la parenteral, considerada como la más importante, la sexual, la perinatal o vertical (de madre a hijo) y la horizontal (contacto prolongado con personas infectadas) (2).

La transmisión vertical es la forma más frecuente en los pacientes en edad pediátrica, sin la profilaxis, aproximadamente entre el 65-90% de los nacidos de madres positivas al HBsAg y al antígeno e del VHB

(HBeAg) podrían convertirse en portadores crónicos (3).

El diagnóstico de la hepatitis B tradicionalmente se ha realizado a través de técnicas serológicas para detectar diferentes marcadores virales como el HBsAg, principal marcador de infección, y los anticuerpos totales contra el antígeno del núcleo (anti-HBc), que indican una infección pasada o crónica.

Desde hace algunos años se incorporaron las técnicas moleculares para la detección del ácido desoxirribonucleico viral (ADN) y confirmar la replicación del VHB. Sin embargo, existe un grupo de personas donde solo se detecta el ADN-VHB y anti-HBc, en ausencia del HBsAg, que son las formas ocultas de infección producidas por el VHB (IOB) (4, 5). La IOB se diagnostica frecuentemente en pacientes que tienen como único marcador serológico al anti-HBc y

* Master en Virología, Investigador Auxiliar, Profesor Asistente.

en aquellos que presentan baja o nula inmunidad contra el VHB (6).

Los objetivos de este estudio fueron caracterizar la presencia de IOB en hijos de madres positivas al HBsAg en Cuba, determinar la exposición al VHB en estos niños, identificar la presencia IOB en las muestras anti-HBc positivas y analizar si existe relación entre la presencia de IOB con algunas variables sociodemográficas.

Materiales y Métodos

Universo de estudio

Estuvo constituido por todas las muestras clínicas de los hijos de madres HBsAg (+) que se recibieron en el Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis virales (LNRHV), Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK) de La Habana, Cuba, procedentes de todo el país, como parte de la vigilancia que sigue el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) a estos niños de riesgo; el período de estudio fue 2007-2012.

Los niños nacidos en el periodo 2007-2008 no recibieron Inmunoglobulina Humana Antihepatitis B (IGHB) al momento del nacimiento, solamente vacuna recombinante cubana Heberbiovac-HB®, mientras que los nacidos posteriormente si recibieron ambos productos.

Muestra

Quedó conformada por 291 muestras de sueros pertenecientes al universo de estudio antes mencionado. Estas muestran cumplían la condición de ser HBsAg (-) y anticuerpos anti-HBsAg (anti-HBs) menor de 50 UI/L [títulos <10 UI/L, 92 (31,6%) y entre 10-49,9 UI/L, 199 (68,4%)]. En relación al sexo, 132 (45,4%) eran del sexo masculino y 159 (54,6%) del sexo femenino.

La edad de los niños osciló entre 7 meses de edad y 5 años, etapa donde se realiza la vigilancia (Tabla 1).

La distribución por provincias se refleja en la Tabla 2.

Se colectó 1 mL de suero de cada paciente y se conservó a -20°C hasta su utilización. Se confeccionó una base de datos, donde se incluyeron datos sociodemográficos de los niños seleccionados, obtenidos de la base de datos del LNRHV.

Para mejor comprensión de la metodología seguida durante la investigación se muestra el algoritmo de trabajo (Fig. 1).

Tabla 1. Distribución por edad.

Edad	Número de niños	%
7 meses	101	34,7
18 meses	68	23,4
2 años	6	2,1
3 años	67	23,0
5 años	49	16,8

Tabla 2. Distribución por provincias.

Provincia	Número de niños	%
Pinar del Rio (PR)	107	36,8
La Habana (LH)	71	24,4
Artemisa (AR)	10	3,4
Matabeque (MY)	2	0,7
Isla de la Juventud (IJ)	1	0,3
Matanzas (MT)	1	0,3
Cienfuegos (CF)	6	2,1
Villa Clara (VC)	4	1,4
Sancti Spiritus (SS)	7	2,4
Ciego de Ávila (CA)	6	2,1
Camagüey (CM)	1	0,3
Las Tunas (LT)	2	0,7
Holguín (HO)	23	7,9
Santiago de Cuba (SC)	11	3,8
Guantánamo (GT)	39	13,4

Nota: Los datos de los niños obtenidos en el periodo 2007-2010 correspondieron a la antigua división político-administrativa. A partir de enero de 2011 entró en vigor la actual estructura, con las nuevas provincias de Artemisa y Mayabeque, surgidas de la provincia de La Habana. No se incluyó la provincia Granma por no enviar muestras al Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales del IPK durante el periodo evaluado.

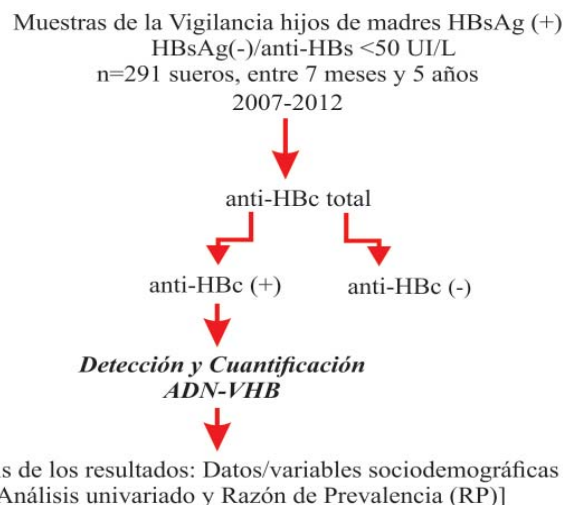


Fig. 1. Algoritmo de trabajo.

Técnicas serológicas

UltramicroELISA para detectar anti-HBc total (UMELISA anti-HBc), Centro de Inmunoensayo (CIE), La Habana, Cuba

Esta prueba se realizó a todos los pacientes incluidos en el estudio para conocer la exposición al VHB. Es un ensayo inmunoenzimático tipo indirecto. Se utiliza como fase sólida tiras de reacción revestidas con HBcAg obtenido por vía recombinante. Los anticuerpos específicos presentes en las muestras positivas se fijaron al antígeno y el material no unido se eliminó mediante seis lavados en lavador MW2001 (TecnoSUMA, Cuba).

Los complejos antígeno-anticuerpo se detectaron mediante la adición del conjugado anti-HBc/fosfatasa alcalina, se incubó 1 hora a 37°C en cámara húmeda, después de seis ciclos de lavado, se adicionó el sustrato 4 metilumbeliferil fosfato, se incubó por 30 min en cámara húmeda a temperatura ambiente. La lectura se realizó automáticamente por el lector (PR-521, TecnoSUMA, Cuba). La validez de la prueba y la interpretación de los resultados fueron realizados automáticamente por el programa UMELISA anti-HBc (paquete de Software para lectores de tiras versión 8.0). Un resultado negativo indicó que el paciente no tenía anti-HBc. Resultados repetidamente positivos al menos en dos ocasiones con la misma muestra, indicaron que el paciente tenía anticuerpos totales contra el antígeno del core.

Técnicas moleculares

Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo Real (RCP-TR) para detectar y cuantificar el VHB

La RCP-TR se empleó para detectar y cuantificar el ADN-VHB en las muestras anti-HBc (+) / anti-HBs <50 UI/L.

- Extracción del ADN-VHB: Se utilizó el estuche QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen, Alemania) para extraer el ácido nucleico del VHB a partir de 200 µL de suero, siguiendo las instrucciones del fabricante.
- RCP-TR (Estuche Comercial artus HBV LC PCR kit, Qiagen, Alemania) para la cuantificación del genoma del VHB: El estuche comercial artus HBV LC PCR Kit constituye una prueba rápida para la cuantificación del ADN del VHB usando el equipo LightCycler 1,5 System - Roche® para la amplificación y detección de una región del genoma del VHB de 134 pares de bases (pb). Mediante la interpolación de los datos obtenidos de cada muestra se calcularon los valores de la carga viral en UI/mL.

Consideraciones éticas

Las muestras clínicas (suero) utilizadas formaban parte de la seroteca existente en el LNRHV. Cuando el médico de asistencia indicó la toma de muestra, le explicó al paciente que de ser necesario se le harían varios marcadores de hepatitis B, según los resultados obtenidos, y estos dieron su asentimiento.

Se confeccionó una base de datos con clave para su acceso donde se incluyeron los resultados de la investigación, accediendo a la información solo los investigadores del laboratorio. Los datos obtenidos solo se utilizaron en esta investigación y para el bienestar de los pacientes.

Análisis estadístico

La información fue procesada de forma automatizada. Con los datos obtenidos se creó una base de datos en el Programa Microsoft Office Excel 2007 y para los cálculos y análisis estadísticos se emplearon los Programas Epidat 3.1 y EpiInfo 2002.

El análisis incluyó la estimación de porcentajes, la prevalencia de exposición al VHB, prevalencia de IOB en muestras positivas al anti-HBc en hijos de madres positivas al HBsAg.

Se realizó un análisis univariado para determinar el grado de asociación de las variables sociodemográficas seleccionadas [edad, sexo y títulos de anti-HBs (anti-HBs <10 UI/L y 10-49,9 UI/L)], con la presencia de IOB. Se empleó la razón de prevalencia (RP) y su intervalo de confianza (IC) 95%, como medida de asociación. Se consideró como estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Una vez procesados y analizados los datos se presentaron en tablas con el auxilio de los paquetes de programas Microsoft Office Word 2007 y Microsoft Office Power Point 2007.

Resultados y Discusión

Desde 1992 se incorpora la vacuna anti-hepatitis B al Programa de Inmunizaciones, además se vacunan los principales grupos de riesgo de infección al VHB (pacientes VIH seropositivos, personal de salud, diabéticos, asmáticos, nefrópatas, entre otros), a pesar de que en Cuba la infección por el VHB es de baja prevalencia en relación a otras regiones del mundo. La eficacia de las estrategias de vacunación seguidas en esos pacientes y en toda la población menor de 34 años,

han llevado a la reducción de la morbilidad por este virus en un 99% y desde hace varios años no se reporta en los menores de 15 años (7).

Sin embargo, gracias al desarrollo reciente de técnicas altamente sensibles para la identificación del genoma del VHB, la IOB ha cobrado importancia por las complicaciones clínicas e impacto en la prevención y control de la hepatitis B.

Prevalencia de exposición al VHB en hijos de madres positivas al HBsAg, según sexo y lugar de procedencia

Al evaluar la distribución del anti-HBc según sexo, se detectaron cifras de prevalencia muy similares en ambos sexos, discretamente elevadas en el femenino, pero sin diferencias significativas (Tabla 3). Sin embargo, Su y cols., en un estudio similar en China evaluaron el anti-HBc según sexos, obteniendo prevalencias más elevadas en el sexo masculino (8).

En diferentes grupos de riesgo en pacientes pediátricos cubanos, se encontró la prevalencia de exposición al VHB más elevada en niños hemodializados (60%), seguido por niños con cáncer (12,5%) y la más baja en niños con VIH (10%) (9, 10).

En otros países se han realizado estudios en grupos de riesgo pediátricos para conocer la presencia de anti-HBc: Chile: 5,9%; Perú: 7,1%; Egipto: 33% (11, 12).

Estas prevalencias están relacionadas con la patología de base de los niños de estudio, unido a la prevalencia general del VHB en dichos lugares.

Al comparar los resultados del estudio con una investigación similar en China, zona de elevada prevalencia de HBsAg, se estudiaron hijos de madres HBsAg (+) con inmunización pasiva-activa al nacimiento y el 3,1% tenía anti-HBc (+) (13).

En la exposición por provincias, el mayor número de casos expuestos al VHB correspondió a la provincia PR

Tabla 3. Prevalencia de exposición al VHB (anti-HBc) en hijos de madres HBsAg(+) según el sexo, 2007- 2012.

Muestras	anti-HBc (+)	
	n	%
Sexo masculino n= 132	20	15,2
Sexo femenino n= 159	29	18,2
Total n= 291	49	16,8

Fuente de datos: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, IPK/2007-2012.

(14/107), seguidos de LH (11/71) y GT (10/39). Si bien no contamos con un estudio de referencia, Licourt y cols. (14) encontraron en adultos cubanos en el período 2008-2009, una reactividad al anti-HBc de 6,8% en cinco provincias de Cuba: PR, CM, SS, GT e IJ. No existe coincidencia entre ambos resultados, probablemente debido a la diferencia en los grupos de estudio, pero sí entre el número absoluto de muestras positivas del presente estudio y el porcentaje de prevalencia reportado por Licourt y cols. respecto a las provincias de PR y GT. Ambas provincias son excepciones en la epidemiología de la hepatitis B en Cuba, con porcentajes de prevalencia de HBsAg más elevados que la media nacional (14).

Detección del genoma del VHB en hijos de madres positivas al HBsAg en las muestras anti-HBc (+)/anti-HBs <50UI/L

De los 49 sueros positivos al anti-HBc se detectó que 22,4% (11/49) no poseían títulos protectores de anti-HBs (<10 UI/L) y pertenecían al grupo de edad de 7 meses. El resto de las muestras que tenían niveles de anti-HBs entre 10-49,9 UI/L (hiporrespondedores), los anti-HBc (+) se comportaron de la siguiente forma: 67,3% (33/49) niños de 7 meses, 6,1% de 18 meses (3/49) y 4,1% de 5 años (2/49). No se detectaron niños anti-HBc (+) a los 2 y 3 años de edad.

Teniendo en cuenta la positividad al anti-HBc, los anti-HBs con títulos entre 10-49,9 UI/L mostraron mayor prevalencia de anti-HBc (+) en los niños de 7 meses (67,3%). Existen opiniones contradictorias en relación a la permanencia de los anti-HBc (+) transmitidos pasivamente de la madre al feto, se plantea que desaparecen entre 3 y 7 meses después del nacimiento o que pueden persistir hasta 2 años y que los detectados por encima de esta edad indica infección pasada o que sean HBsAg (+) (15, 16).

Resultados superiores a los obtenidos en este trabajo reportaron Bello y cols. en un estudio en 200 niños cubanos de 7 meses de edad, hijos de madres HBsAg (+), de ellos el 47,5% (105) fueron anti-HBc (+).

Al tomarse una segunda muestra a los 18 meses para conocer si estos anticuerpos persistían, se hallaron 4 de 22 niños (18,2%) con anti-HBc (+) (8), siendo esta cifra cercana a la obtenida en la presente investigación.

Podemos inferir que la detección de anti-HBc puede ser de origen materno o producidos por el niño al enfrentarse al VHB; los anti-HBs son producidos por el niño en respuesta a la vacuna; si son títulos bajos o no

protectores, pudiera deberse al consumo de estos por la exposición repetida al VHB que porta la madre positiva. En el caso de los hijos de madres HBsAg (-) tienen títulos anti-HBs más elevados.

Distribución de los anti-HBc (+) según la edad y los títulos de anti-HBs

Se procedió a determinar la presencia del ADN-VHB en 43 sueros, dado que el volumen de las 6 muestras restantes fue insuficiente para realizar la técnica.

En 6 muestras de los 43 niños se encontraba presente el genoma del VHB, lo que representa el 14% (6/43). La prevalencia respecto al total de niños resultó en 2,1% (6/291). Los valores de carga viral encontrados fueron bajos y estaban entre $2,15 \times 10^1$ hasta $3,42 \times 10^1$ UI/mL, con un promedio de $2,56 \times 10^1$ UI/mL.

Estudios realizados en países asiáticos, donde la prevalencia de hepatitis B es superior, muestran porcentajes de IOB más elevados. En Irán, región con prevalencia de baja a intermedia, encontraron que niños de madres HBsAg (+) y con títulos de anti-HBs > 10 UI/ml poseían IOB. El 28% de estos niños, a pesar de estar inmunizados con IGHB y vacuna anti-hepatitis B, tenían presencia de ADN. De los niños con IOB, el 24% eran además anti-HBc (+) (17).

En la India, a hijos de madres HBsAg (+) se les suministro vacuna recombinante al nacer, y al azar IGHB y placebo (18). El 64% desarrollo IOB, mayor en el grupo con IGHB, esto pudiera deberse a la presencia de cepas atípicas mutadas bajo la presión inmune que ejerce la IGHB. Estos autores concluyen que la administración de vacuna e IGHB en nacidos de madres HBsAg (+) no es efectiva para impedir la IOB, que puede estar presente en el 40% de los niños a los 24 meses de edad (18).

En China, en niños de madres portadoras vacunados contra VHB, el 4,9% tenía IOB y sus cargas virales oscilaron entre 10^3 a 10^7 UI/mL, de ellos 6 tenían títulos de anti-HBs menores de 100 UI/L (8). Estos resultados son superiores al encontrado en el presente estudio y puede deberse a que China es un país de elevada prevalencia de HBsAg. En Indonesia, en niños sanos buscando el estado serológico y características virológicas del VHB, se detectó ADN-VHB en 5/222, con marcador HBsAg (-), lo cual sugiere la presencia de IOB en estos casos (19).

La búsqueda de mutantes de escape a la vacuna debe de ser prioritario en los países que utilizan IGHB y vacuna

anti-hepatitis B, con vistas a garantizar una eficaz prevención de esta entidad.

En diferentes niños con riesgo se ha explorado la presencia de IOB. En España en niños con VIH se obtuvo que el 2,4% de los casos presentaron IOB, en Egipto en niños con cáncer, se detectó en 21/51 (20).

Como plantean otros autores, la carga viral detectada en los casos de IOB es frecuentemente baja. Se ha planteado que el genotipo de VHB circulante en la región de estudio podría estar relacionado con la carga viral encontrada en las IOB (17).

Tabla 4. Presencia de ADN del VHB en hijos de madres positivas al HBsAg según títulos de anti-HBs, 2007-2012.

Grupos	ADN-VHB Positivo		ADN-VHB (ND)	
	n	%	n	%
Anti-HBs <10UI/L	2	33,3	7	18,9
Anti- HBs 10- 49,9 UI/L	4	66,7	30	81,1
Total	6	100	37	100

ND: no detectable. Fuente de datos: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. IPK/2007-2012.

Los resultados de la presencia de genoma del VHB y los títulos de anti-HBs se muestran en la Tabla 4.

Aunque el anti-HBs está considerado como el marcador clásico de protección, ya sea a partir de infección pasada resuelta o mediante la vacunación, en algunos casos se ha detectado ADN viral en pacientes que poseen baja inmunidad contra el HBsAg. Esto puede estar relacionado con la infección por mutantes de escape a la vacuna (18).

La Tabla 5 muestra la prevalencia de IOB en relación a los sexos.

Existen pocos reportes en la literatura que relacionen la prevalencia de IOB según sexos en la edad pediátrica,

Tabla 5. Prevalencia de IOB en hijos de madres positivas al HBsAg según sexos, 2007-2012.

Sexo	IOB	Prevalencia
Masculino n=132	3	2,3%
Femenino n=159	3	1,9%
Total n=291	6	2,1%

Fuente de datos: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. IPK/2007-2012.

Shahmoradi y cols. encontraron que de 21 niños hijos de madres HBsAg (+) con IOB, el 57,1% eran del sexo masculino (17). Sin embargo, en Indonesia, el 80% eran del sexo femenino (19).

Relación entre la presencia de infección oculta con algunas variables sociodemográficas

A pesar de no existir asociación significativa entre la IOB y las variables sociodemográficas seleccionadas, se identificó mayor riesgo de adquirir una IOB en el sexo masculino (RP=1,52 IC 95%: 0,34-6,71).

Al analizar los niveles de anti-HBs, se demostró que los niños estudiados, con anti-HBs <10 UI/L tuvieron 1,88 (IC 95%: 0,4-8,72) veces mayor probabilidad de tener IOB que el resto de los casos con títulos superiores (Tabla 6). Los resultados obtenidos en este trabajo indican que la IOB es frecuente en las muestras con bajos niveles de seroprotección (anti-HBs).

Es importante resaltar, que en ninguna de las correlaciones realizadas se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$), lo cual se corresponde plenamente con lo reportado por otros estudios (17), y que podría deberse a la intencionalidad selectiva de las muestras.

Su y cols. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad o sexo entre los niños con o sin IOB. Un factor que se ha asociado a la presencia de IOB en niños en zonas de elevada prevalencia de HBsAg es la carga viral materna, la cual se considera como el mayor factor de riesgo para la infección ya sea abierta u oculta por el VHB (8).

Tabla 6. Positividad al ADN-VHB en hijos de madres positivas al HBsAg según variables sociodemográficas y anti-HBs.

VARIABLES	ADN-VHB Positivo (%)	n
Sexo		
Masculino	3 (17,6)	17
Femenino	3 (11,5)	26
Anti-HBs		
<10 UI/L	2 (22,2)	9
10-49,9 UI/L	4 (11,8)	34

Fuente de datos: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales. IPK/2007-2012.

De acuerdo a los resultados de este estudio podemos concluir que la prevalencia del marcador de exposición al VHB es intermedia y predominó en el sexo femenino, identificándose el mayor número de casos en las provincias PR, LH y GT. Los anti-HBc en la muestra estudiada en su mayoría son de origen materno y predominaron en los niños de 7 meses de edad con bajos títulos de anti-HBs. La mayor probabilidad de tener IOB fue para los niños del sexo masculino y con títulos no protectores de anti-HBs, detectándose IOB en hijos de madres HBsAg (+) estudiados, lo que demuestra que a pesar de la vacunación tienen riesgo de contraer la infección por el VHB.

Sugerimos que el seguimiento de los hijos de madres HBsAg (+), debe incluir aquellos que sean anti-HBc (+) en ausencia de HBsAg, buscando IOB y posteriormente las mutantes de escape que puedan existir, a pesar de la inmunización pasiva-activa. Esta estrategia de diagnóstico contribuirá a prevenir o disminuir el riesgo de infección, la presencia de secuelas y la transmisión del VHB en este grupo de riesgo. Investigaciones futuras deberán realizarse para verificar la presencia de otros mecanismos involucrados en la patogénesis de la IOB.

Referencias

- Lee CP, Zenios SA, Chertow GM. Cost-effectiveness of frequent in center hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1792-7.
- Paat G, Uusküla A, Tefanova V, Tallo T, Priimägi L, Ahi K. The trends and risk factors for Hepatitis B occurrence in Estonia. *Cent Eur J Public Health* 2009;17(2). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19662830>.
- Alper CA, Kruskall M, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. Genetic prediction of no response to Hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;321:708-12.
- Torbenson M, Thomas DL. Occult Hepatitis B infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2(8):479-86.
- Gerlich W, Bremer C, Saniewski M, Schuttler CG, Wend U, Wilems WR, et al. Occult Hepatitis B virus infection: detection and significance. *Dig Dis Sci* 2010;28:116-25.
- Aghakhani A, Banifazl M, Kalantar E, Eslamifard A, Ahmadi F, Razeghi E, et al. Occult Hepatitis B virus infection in hemodialysis patients with isolated Hepatitis B core antibody: a multicenter study. *Ther Apher Dial* 2010;14(3):349-53.
- MINSAP. Anuario Estadístico en Salud, 2012. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2013.
- Su H, Zhang Y, Xu D, Wang B, Zhang L, Li D, et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Anti-HBs-Positive Infants Born to HBsAg-Positive Mothers in China. *PLoS ONE* 2014;8(8): e70768.

9. Sariego S. Perfil Seroepidemiológico de los virus de las Hepatitis B y C en niños de alto riesgo. [Tesis de Maestría]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical P. Kourí; 2008.
10. Bello M, Rodríguez L, Montalvo MC, Sariego S, González I, Baly A, et al. Marcadores virales de las hepatitis B y C en niños con VIH. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2010;23(91):80-6.
11. Zubieta M, Santolaya ME, Hurtado C, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Seroprevalencia de virus Hepatitis B en niños con cáncer en tratamiento quimioterápico en 6 hospitales de Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 2009;137(7). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000700007&lng=es.
12. Said ZN, El-Sayed MH, El-Bishbishi IA, El-Fouhil DF, Abdel-Rheem SE, El-Abedin MZ, et al. High prevalence of occult Hepatitis B in hepatitis C-infected Egyptian children with haematological disorders and malignancies. *Liver Int* 2009;29(4) Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2009.01975.x/full>.
13. Chen X, Chen J, Wen J, Xu C, Zhang S, Zhou YH, et al. Breastfeeding is not a risk factor for mother-to-child transmission of Hepatitis B virus. *PLoS One* 2013;8(1). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC23383145/>.
14. Licourt T, Delgado G, Suárez A, Lefrán ME, Fonte M. Evaluación de nuevos marcadores de la infección de Hepatitis B en bancos de sangre. MINSAP. Taller Nacional de Hepatitis, Ciudad de la Habana, 6-7 Junio, 2009. Ciudad de la Habana: MINSAP;2009:1-10.
15. Cabezas-Sánchez C, Donayre F. Gestación e infección por el Virus de Hepatitis B. *Rev Per Ginecol Obstet* 2010;183-92.
16. Bello M, Díaz M, Hung LH, Delgado G, Montalvo MC, Sariego S, et al. Marcadores serológicos en lactantes de alto y bajo riesgo de infección por el virus de la Hepatitis B inmunizados con una vacuna recombinante cubana. *Rev Pediatría* 2006;8(1):7-14.
17. Shahmoradi S, Yahyapour Y, Mahmoodi M, Alavian SM, Fazeli Z, Jazayeri SM. High prevalence of occult Hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with Hepatitis B vaccination and HBIG. *Journal of Hepatology* 2012;57:515-21.
18. Pande C, Sarin SK, Patra S, Kumar A, Mishra S, Srivastava S, et al. Hepatitis B vaccination with or without Hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. *J Viral Hepat* 2013;20(11):801-10.
19. Utsumi T, Yano Y, Lusida MI, Amin M, Soetjipto, Hotta H, et al. Serologic and molecular characteristics of Hepatitis B virus among school children in East Java, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC20595500/>.
20. Dapena M, Figueras C, Noguera-Julian A, Fortuny C, de José MI, Mellado MJ, et al. Implementation of occult hepatitis screening in the Spanish cohort of HIV-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(9):377-9.

Occult hepatitis B virus infection in children born of HBsAg-positive mothers

Abstract

The occult hepatitis B infection (OBI) is defined as the presence of hepatitis B virus (HBV) DNA and antibodies to core antigens of the HBV (anti-HBc) in the sera or in the plasma and the absence of hepatitis B surface antigen (HBsAg). The current study aimed to characterize the OBI in children born of HBsAg-positive mothers. Serum samples of 291 children with negative HBsAg and anti-HBs <50UI/L collected from all over the country with active-passive immunization, were screened for anti-HBc antibodies. Those anti-HBc positive sera were subsequently tested by Real-Time Polymerase Chain Reaction to determine and quantify HBV-DNA levels and its correlation with socio-demographics data. The prevalence of anti-HBc positivity was 16.8% (49/291). HBV-DNA was detected in 14% of the examined cases with a low HBV viral load ranging from 2.15 to 3.42 x 10¹ UI/mL. The overall OBI prevalence rate was 2.1% (6/291). There were no statistically significant differences between the sociodemographic variables studied (age, sex and location). OBI is present among Cuban children born of HBsAg-positive mothers despite prophylaxis against hepatitis B. Therefore, sensitive screening assays for occult HBV infection must be considered and deserves an adequate clinical monitoring of these patients. This study is carried out for the first time in Cuba and makes a useful contribution to prevention and control of hepatitis B in children.

Keywords: HBsAg, hepatitis, occult infection, vertical transmission.
