



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
GENERAL DE DIVISION "MANUEL AVILA CAMACHO"
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 36

INCIDENCIA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE
DE HEPATITIS B, EN EL BINOMIO MADRE-HIJO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. JESUS GIL GOMEZ

A S E S O R :

DR. ANDRES TORALES TORALES

COLABORADORES:

Q.F.B. CONCEPCION RODRIGUEZ SANCHEZ
Q.F.B. ROSA MARIA CASTILLO ALCALA



IMSS

PUEBLA, PUE.

1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ai DR. ANDRES TORALES TORALES.

MEDICO PEDIATRA HGR No. 36 PUE.

Presente:

Del DR. MANUEL GARZON LAZCANO.

Ref. 6061/11

Fecha 15 diciembre 1993.

No. Nacional: 0. 944110013

Asunto: PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

Por este medio le comunicamos que su protocolo de investigación titulado "FRECUENCIA DE ANTIGENO DE SUPERFICIE DE HEPATITIS B, EN EL BINOMIO MADRE-HIJO", en colaboración con el Dr. Jesus Gil Gómez, Residente 2o. año Pediatría Médica, fue revisado y aprobado para su realización por el Comité de investigación de este Hospital, quedando registrado con el No. 411/93/104.

Atentamente
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"

DR. MANUEL GARZON LAZCANO.
JEFE DIVISION EDUC. MEDICA
HGR No. 36 PUEBLA.


C.A.N. "MANUEL AVILA CAMACHO"
HOSP. GRAL REGIONAL No. 36
PUEBLA.



IM.S.S.

Jefatura de División de
Enseñanza e Investigación

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
LABORATORIO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
No. 20 CAROLINA
DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
AV. BOLÍVAR 1080
CAROLINA

 **FACULTAD
DE MEDICINA**
★ 3 1996 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
BRF



A DIOS

Por que todo lo hizo hermoso a su tiempo.

Por el Gran hecho de nacer,

Por darme la capacidad de AMAR y SERVIR,

asi como el darme la ALEGRIA como salud de mi alma.

Por el reencuentro con él.

Y por darme la oportunidad de disfrutar de los más

perfecto y hermoso que ha creado, LOS NIÑOS.

A la memoria de mi Madre:

YOLANDA GOMEZ PEREZ (+)

A TODOS LOS NIÑOS.

*Entre la inocencia de la infancia y la
dignidad de la madurez, encontramos
una bella criatura llamado NIÑO.*



A LOS NIÑOS:

*A esa pequeña humanidad, ruidosa revoltosa
y parlanchina, que no para desde que se levanta
de la cama, por la mañana, hasta que se
hunde otra vez en ella por la noche, salvo que
halla dibujos animados en la televisión. Tiene el
apetito de un caballo, la capacidad de argumentación
de un abogado, la curiosidad de un gato y la capacidad
pulmonar de un sargento mayor.
Siendo la esperanza de hoy en la realización
del mañana.*

A mis Tías:

MAQDALENA Y ADAN GÓMEZ PÉREZ

Porque gracias a ustedes no he sentido la ausencia
de mi madre. Porque me han brindado todo lo que ella
me hubiera dado:

AMOR, SEGURIDAD y COMPRENSIÓN.

A mi Abuelo:

VICTORINO GÓMEZ OLIVERA

Porque su gran sabiduría y confianza me han forjado
como lo que soy un **HOMBRE**.

A mi padre:

HECTOR QUEQUÍZMAN

Por el apoyo brindado en su momento.

A mis Tíos:

ELDONA Y MIGUEL (+)

Por la confianza y amor desinteresado que me
brindaron.

A mis hermanos:

YASJIRA, ANTONIO,

RICARDO, ENRIQUE, MARISOL Y GUADALUPE.

A mis Amigos:

**RAFAEL CARRIZOSA, HUGO ESQUIVEL
ENRIQUE PONCE, ALFREDO MEDRANO,
PB JAJME BARRAGAN Y ELLIJER PONCE**

*Amigos que han hecho que mi vida sea un cúmulo de
Alegria y felicidad, con tantas experiencias bellas que
me han ofrecido las cuales quedarán grabadas por el
resto de mi vida y han hecho de mí el ser más feliz.*

A los Drs. ISAAC SOLÍS CEBALLOS

DR. MARJO CRUZ

*El hombre que tiene amigos o de mostrarse amigo,
amigo hay más unido que un hermano.*

A mi Asesor:

DR. ANDRES TORALES TORALES

*Cuando un maestro se gana la admiración de
sus alumnos es por que es un sabio.*

*Porque con su sabio conocimiento me supo conducir
en la realización de este trabajo.*

A CONCEALTA y a ROSY:

*Por su dedicación y paciencia prestada para la
elaboración de este trabajo.*

A TODAS LAS INSTITUCIONES QUE ME FORMARON

AL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INDICE

| | |
|----------------------------|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 21 |
| OBJETIVO | 22 |
| HIPOTESIS | 23 |
| TIPO DE ESTUDIO | 24 |
| UNIVERSO DE TRABAJO | 25 |
| MATERIAL Y METODOS | 26 |
| RESULTADOS | 29 |
| CONCLUSIONES | 33 |
| BIBLIOGRAFIA | 35 |

INTRODUCCION

El término Hepatitis Viral incluye varias entidades con manifestaciones clínicas similares, pero diferentes en cuanto a su etiología y ciertas características epidemiológicas. (8,18) La Hepatitis es una infección conocida desde la más remota antigüedad. Hipócrates señalaba lo que probablemente fue la primer descripción de Hepatitis hace 2000 años, y la llamaba "ictericia epidémica". En contraste, la Hepatitis B no se reconoció como proceso distinto hasta 1883, cuando Luerman (8,14) en Alemania señaló la presencia de un brote de ictericia tardía que ocurrió en trabajadores de un almacén que habían recibido una vacuna contra la viruela que contenía linfa humana, pero fue realmente hasta 1965, cuando Blumberg y colaboradores (5,10) señalaron la existencia de un antígeno nuevo en el suero de un aborigen australiano que padecía hemofilia y que había recibido múltiples transfusiones. Otros autores a fines de la década de los setentas, lo demostraron en pacientes con enfermedad de Hodgkin y con Síndrome de Down, internados en instituciones. Sin embargo, no fue hasta 1968 que Okochi, Murakami y Prince confirmaron la relación del Antígeno Australia con la Hepatitis Viral. Posteriormente, de Giles y Prince (en 1969), de Giles y Krugman (en 1970) y de Barker y cols. (1970), establece la relación definitiva del Antígeno Australia con Hepatitis B. (26).

En base a datos epidemiológicos y clínicos se reconocieron desde principios de la década de los cuarentas, como entidades diferentes. Un tercer tipo, la Hepatitis Delta, es una infección que requiere del virus de la Hepatitis B y puede presentarse como coinfección o sobreinfección con éste último virus. Otra entidad conocida como Hepatitis No A, No B incluye dos tipos epidemiológicamente diferentes: la Hepatitis transmitida parenteralmente (Hepatitis C) y otra transmitida por vía enteral (Hepatitis E). (8,10,12,14,18,32).

La Hepatitis B es una de las enfermedades infecciosas causantes de mortalidad alta y con morbilidad universal, que se refiere en mucho a la ocupación, hábitos y nivel sociocultural de los pacientes. Aún en países económicamente fuertes la incidencia es cada vez más alta, puesto que la diseminación está en relación con el número de portadores crónicos asintomáticos, o sea, aquellos que presentan antígeno de superficie positivo para Hepatitis B por más de 6 meses. (8)

Particularmente elevada en Asia, Africa, Europa del Este, el Oriente medio y en Latinoamérica. Existe un riesgo más elevado sobre todo en aquellos que manejan sangre y sus derivados o fluidos como semen, saliva, tejidos de transplante, etc. Igualmente guarda relación con hacinamiento y promiscuidad, como en penales, internados militares, prostitutas, homosexuales o adictos a las drogas intravenosas. El modo de transmisión varía de acuerdo a la edad; por ejemplo en Asia, donde la Hepatitis B peritoneal, consecuencia de madres portadoras, se infectan los niños durante la gestación o al nacimiento y se convierten a su vez en portadores. Es muy importante el dato de que los niños hijos de madres portadoras, desarrollarán con mayor facilidad Carcinoma Hepático. (7,10,18,23).

Virus de la Hepatitis B (HBV) Es un virus ADN que no pertenecía a ningún grupo clasificado, recientemente se clasificó al grupo de los Hepadnavirus (Virus ADN con Tropicismo hepático). Se aísla en el suero de sujetos infectados en forma de la llamada "partícula Dane". Se trata de un corpúsculo esférico de 42 nm de diámetro que permanece inalterado durante muchos meses a temperatura ambiente, se conserva indefinidamente a -20°C y se destruye mediante ebullición a 100°C durante 10 minutos. El HBV tiene una cápsula que constituye una cubierta externa y en ella se sitúa el llamado antígeno de superficie (HBsAg). La estructura interna, electrodensa, denominada "core", esta formada por una doble cadena

circular de ADN y contiene además el antígeno core (HBcAg), el antígeno e (HBeAg), la ADN polimerasa y la proteincinasa. (Fig. 1).

El sistema de marcadores de infección para HBV a primera vista parece ser muy complejo, pero en realidad está compuesto de tres antígenos con sus respectivos anticuerpos. Considerados junto con parámetros clínicos y bioquímicos, estos marcadores pueden utilizarse para el diagnóstico y el pronóstico en la infección, tanto aguda como crónica.

El antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), fue el primer marcador viral. Descubierta por Blumberg en 1965, se denominó Antígeno Australia por el aislamiento en el suero de un aborigen de aquel país. Micrografías electrónicas han revelado que puede haber HBsAg antigénicamente idénticos de tres tipos morfológicamente diferentes en el suero. Como hemos comentado el core está rodeado por una envoltura o cápside que contiene al HBsAg; tal antígeno está organizado en partículas esféricas de 22 nm de diámetro y en partículas tubulares filamentosas. (8,10) Estas formas virales incompletas carecen de DNA y no son infecciosas.

El antígeno e de la Hepatitis (HBeAg) es un antígeno proteínico soluble que actualmente está considerado un componente integral de las partículas nucleares de la HBV. HBeAg únicamente puede descubrirse en suero HBsAg-positivo, y su presencia guarda correlación con el número de partículas virales y con la infecciosidad del suero. (8,26) La presencia de HBeAg en el suero es el mejor indicador de contagiosidad y la madre HBeAg positiva tiene mayor riesgo de transmitir al feto HBV. En el curso de la infección el HBeAg se presenta transitoriamente en el suero en el período de estado y desaparece al iniciarse la convalecencia; su persistencia en el suero se asocia frecuentemente a Hepatitis Crónica, aunque no se han podido confirmar la hipótesis de que los niveles elevados de HBeAg

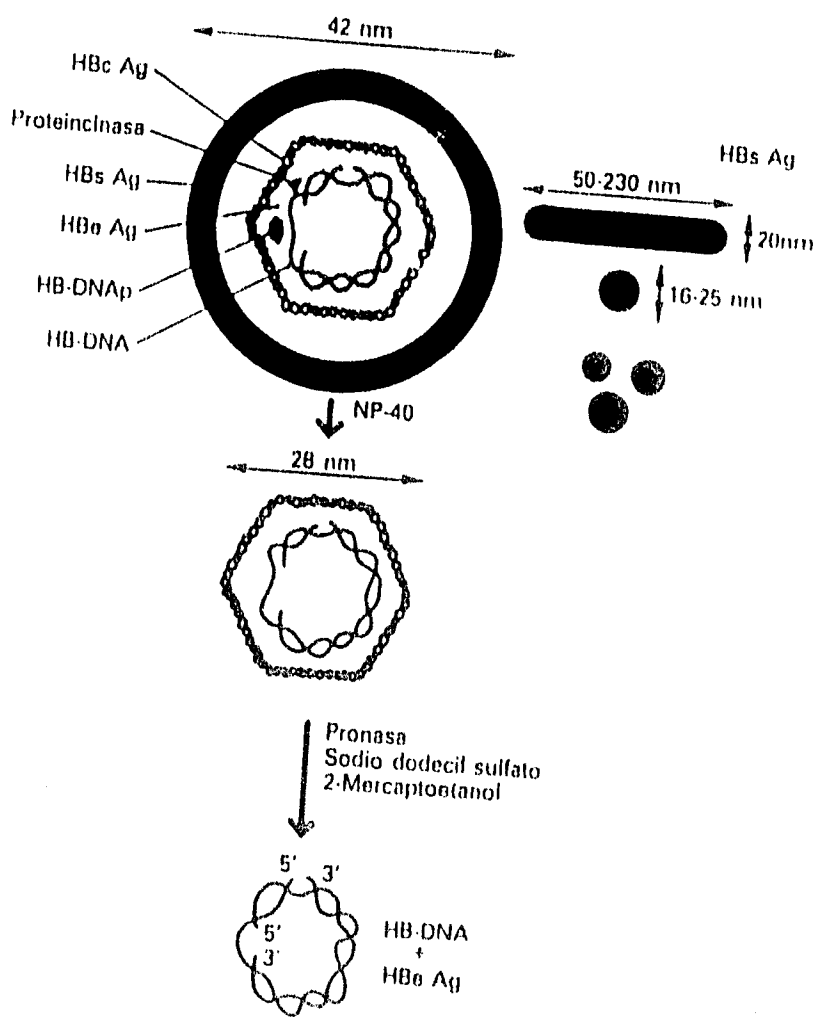


Fig. 1 Esquema de la partícula Dane y sus formas antigénicas.

sean un indicador seguro de evolución hacia la cronicidad. El anticuerpo Anti-HBe aparece muy tardíamente (5-6 meses) en los enfermos curados de Hepatitis B; por su tardanza en aparecer tiene poca utilidad diagnóstica.

El antígeno de núcleo o antígeno "core" (HBcAg) se encuentra en la parte central del virus, recubriendo la superficie de la partícula "core"; se ha aislado de hepatocitos infectados, sobre todo en el núcleo, pero no en el suero de los enfermos de hepatitis, ni en el de portadores, por lo que su utilidad clínica es escasa. Raramente se ve en la HB aguda; sin embargo, es constante su presencia en el hígado de los pacientes infectados crónicamente.

El anti-HBc aparece más tempranamente que el anti-HBs significando la presencia de hepatopatía aguda benigna o de evolución crónica.

El HBsAg produce una respuesta inmune humoral: el anticuerpo anti-HBs; esta es una clase de IgG que aparece tardíamente, en general a los tres meses de evolución; su concentración elevada y estable, se mantiene indefinidamente y es signo de curación de la infección.

A continuación se presenta en una forma graficada la aparición y desaparición de los diferentes antígenos y anticuerpos, en las diferentes presentaciones de la Hepatitis B:

- a).- Hepatitis Aguda (Fig. 2)
- b).- Hepatitis Crónica inactiva (Fig. 3).
- c).- Hepatitis Crónica inactiva (Fig. 4).

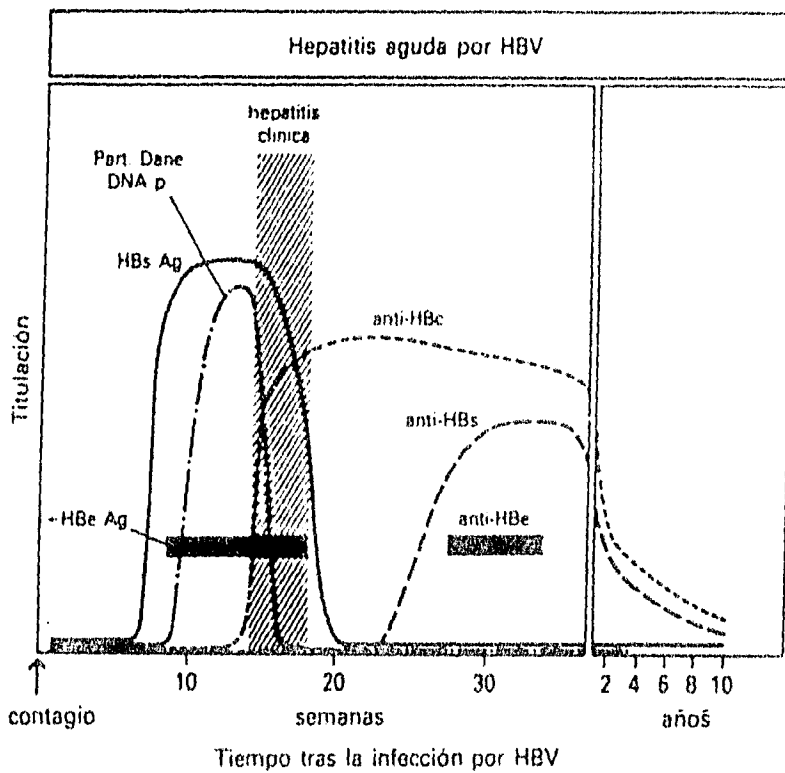


Fig. 2 Evolución de los marcadores de VHB
para la Hepatitis Aguda B.

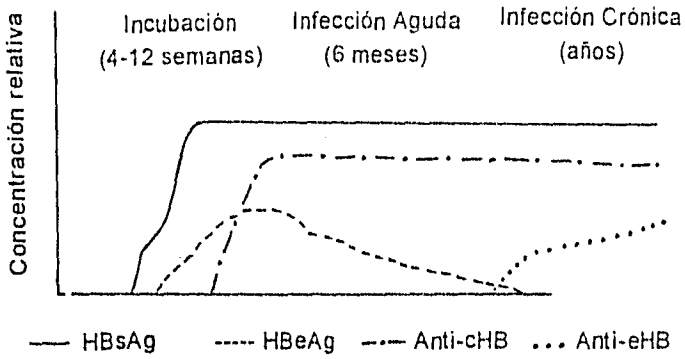


Fig. 3. Perfil serológico de Hepatitis Crónica inactiva.

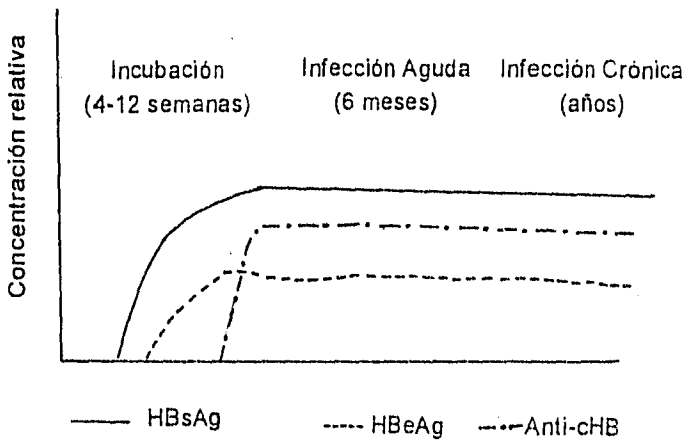


Fig. 4. Perfil serológico del portador crónico de Hepatitis B

Infección por HBV. Puede evolucionar de distintas formas, caracterizada cada una de ellas por diferentes patrones séricos; infección aguda, estado de portador, evolución crónica y malignización. Con la introducción del virus en el organismo y su multiplicación del hepatocito se produce una liberación del HBV y sus productos, que pueden detectarse en el suero; la respuesta inmune humoral frente a los distintos antígenos liberados genera una serie de anticuerpos en su mayoría de tipo IgM e IgG (7,26) El conjunto de antígenos y anticuerpos séricos se denomina marcadores virales. (Cuadro 1). (26) cuya aparición secuencial y sus distintas posibilidades de combinación permiten precisar el momento evolutivo de la evolución y la situación inmunológica del infectado.

La primera prueba serológica de la infección por el virus B es la aparición en el suero de HBsAg, seguido de cerca del HBeAg (Fig. 2) La anti-HBc aparece generalmente como el primer marcador de respuesta inmunológica, pero decrece de forma importante durante el primer año que sigue a la infección y posteriormente lo hace lentamente hasta 5 ó 6 años después. Cuando desaparece del suero el HBeAg, lo que acontece en las primeras 10 semanas del inicio de los síntomas, y usualmente, antes de la desaparición del HBsAg, comienza a detectarse en anti-HBe, el cual puede persistir durante uno o dos años después de la resolución de la infección. El anti-HBs, de forma diferente a la anterior, aparece después de un intervalo variable después del comienzo de la infección. Algunas veces está presente en la fase aguda detectándose en el suero junto con el HBsAg, aunque puede aparecer varios meses (o incluso años) después de la desaparición del HBsAg y aproximadamente en el 10% de los pacientes no llega a detectarse. Durante el período en el que no se detecta el HBsAg y no aparece todavía el anti-HBs, el anti HBc puede ser el único marcador de infección por HBV (26).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con infección HBV aguda se vuelven portadores crónicos de HBsAg

| <i>Grupo</i> | <i>HBsAg (%)</i> | <i>Todos los marcadores (%)</i> |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|
| <i>Riesgo alto</i> | | |
| Inmigrantes/refugiados de zonas donde HBV es endémica | 13 | 70-85 |
| Individuos hospitalizados en instituciones para retrasados mentales | 10-20 [\] | 35-80 |
| Toxicómanos de drogas parenterales | 7 | 60-80 |
| Homosexuales varones activos | 6 | 35-80 |
| Contactos caseros de portadores HBV | 3-6 | 30-60 |
| Pacientes de unidades de hemodiálisis | 3-10 | 20-80 |
| <i>Riesgo intermedio</i> | | |
| Trabajadores de sanidad, frecuentes contactos con sangre | 1-2 | 15-30 |
| Prisioneros (varones) | 1-8 | 10-50 |
| Personal de instituciones de retrasados mentales | 1 | 10-25 |
| <i>Riesgo bajo</i> | | |
| Trabajadores de sanidad, poco o nulo contacto con sangre | 0.3 | 3-10 |
| Adultos sanos (donadores voluntarios de sangre por primera vez) | 0.3 | 3-5 |

(Según Advisory Committee on Immunization Practices: Recommendations for protection against viral hepatitis. *MMWR* 34:313, 1985.)

Cuadro 1. Prevalencia de marcadores serológicos de infección HVB en Estados Unidos

La infección crónica activa y HBV se caracteriza por anormalidad sostenida de la actividad de transaminasas hepáticas. El perfil sérico muestra persistencia de HBsAg, HBeAg y Anti-HBc; este último sirve nuevamente como indicador de infección, pretérita o actual. En ocasiones, HBeAg puede desaparecer después de varios años, y entonces puede descubrirse anti-HBe. La cronicidad también queda señalada por la disminución gradual de valores imposibles de descubrir de IgM anti-HBc. El perfil de infección HBV activa crónica tiene particular importancia en pediatría, pues esta secuencia suele observarse en niños de madres HBsAg-positivas cuando no se ha logrado interrumpir la transmisión vertical.

Para pacientes asintomáticos portadores de HBV nunca hay signos manifiestos de enfermedad después de la exposición, aunque pueden descubrirse anormalidades bioquímicas (Fig. 4). Según la evolución en el tiempo y en el grupo de población, puede descubrir el Ags-HBV o bien anti-HBe. El peligro relativo de neonatos de madres que son portadoras de HBsAg es de aproximadamente 20% cuando los sueros contienen anti-HBe, pero es mayor del 90% después de la exposición a sangre HBeAg-positivas. (29, 31, 36). A diferencia de muchas otras enfermedades virales, la hepatitis B se caracteriza por varios perfiles serológicos e inmunitarios que proporcionan guías para vigilar el curso de la infección y el grado de infección de los pacientes. (26) Es útil el estudio de muestras seriadas de suero para diagnóstico, pero muchas veces lo que se requiere es decifrar el sentido de un solo perfil serológico. Como la presencia de HBeAg o anti-HBe es la corrección primaria de la infecciosidad (y HBeAg sólo es positiva durante el intervalo en que puede descubrirse HBsAg), los tipos señalados en el cuadro 2 incluyen la combinación de resultados positivos para marcadores de Antígenos de superficie y antígeno de núcleo. (7,26).

El Center for Disease Control (CDC) de Atlanta estima que de 6 a 10% de las infecciones siguen una evolución crónica, con lo que

| <i>Resultados serológicos</i> | | | | | |
|-------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tipo</i> | <i>HBsAg</i> | <i>Anti- HBs</i> | <i>Anti- HBc</i> | <i>Anti- HBc IgM</i> | <i>Interpretaciones</i> |
| I | + | - | - | - | Infección HBV aguda temprana |
| II | + | - | + | + | Infección aguda |
| III | + | - | + | - | Infección HBV crónica |
| IV | + | + | + | - | Perfil ocasional en la infección HBV crónica, especialmente con enfer- medad activa o avanzada |
| V | - | + | + | - | Recuperación de infección HBV |
| VI | - | - | + | + | Vacio o "periodo de ventana" durante la recuperación de infección aguda |
| VII | - | - | + | - | Mucho tiempo después de la recupera- ción de la infección, <i>o bien</i> , estado de portador "con bajo nivel de HBsAg" |
| VIII | - | + | - | - | Respuesta a una inmunización activa con HBsAg <i>o bien</i> receptor de globulina in- mune B contra hepatitis <i>o bien</i> largo tiempo después de infección HBV |

(Adaptado de Hoofnagle JH: Type A and type B hepatitis. Lab Med 14:705, 1983.)

Cuadro 2. Tipos de serodiagnósticos en la infección por hepatitis B.

conservan una reserva de portadores infecciosos que consideran en la actualidad, entre 750 000 y un millón en E.U. se desarrolla hepatitis aguda crónica en más de 25% de estos portadores.

Transmisión Perinatal:

La hepatitis B es una causa importante de morbilidad y mortalidad perinatal en algunos países desarrollados y en vías de desarrollo. Se han estimado de 200 000 a 300 000 nuevas infecciones de Hepatitis B, ocurren cada año en los E.U. de los cuales solamente el 33 a 50% son sintomáticos. Se ha estimado de 18 000 a 30 000 nuevas infecciones crónicas resultan cada año de estas infecciones agudas. El riesgo de infección crónica tardía aguda es inversamente proporcional a la edad. (10) el riesgo de infección crónica es superior para infantes que adquieren la infección durante el período perinatal (70 al 90%), más baja para niños menores de 5 años (20 a 50%) y baja para niños mayores y adultos. Por lo tanto aunque solamente aproximadamente el 8% de infección en los E.U. ocurre en niños menores de 10 años, esta infección acontece para el 20 al 30% de todas las infecciones crónicas. (12) En Taiwan el 15 al 20% de la población general son portadores de AgsHB, y el 80% son Anti.HBs positivos. Chen y colaboradores comprobaron una prevalencia de 18% de HBsAg en embarazadas de Taiwan (12, 13, 18).

En conjunto, 40 a 60% de los niños desarrollarán infección HBV si sus madres sufren hepatitis aguda en fase tardía del embarazo. La mayoría de ellos adquieren la infección en ocasión del parto, o cerca de él, más bien que antes de nacer. La infección neonatal es rara cuando la infección materna tiene lugar durante el primero o segundo trimestre del embarazo. Luego los lactantes suelen ser seronegativos al nacer, pero desarrollan HBsAg y otros marcadores de infección HBV después del período de incubación de dos a cuatro meses, lo que hace pensar que la exposición tuvo lugar al momento de nacer. En un estudio en el cual los investigadores tomaron muestras de varios líquidos corporales, las secreciones vaginales fueron más a menudo

positivas para HBsAg (95%), que el líquido amniótico (33%), confirmando la idea de que la exposición suele tener lugar intraparto. (8,10,18,26).

El suero positivo para HBsAg y HBeAg es muy infeccioso, mientras que el suero positivo para HBsAg y anti-HBe tiene poca infecciosidad. El riesgo para el niño de adquirir infección HBV cuando ha nacido de una portadora materna HBeAg-positiva es de 70 a 90%. A la inversa, la proporción de transmisión solo es de 10 a 20% en lactantes cuyas madres portadoras de HBsAg son anti-HBe positivas. (26).

La prevalencia del estado del portador HBsAg asintomático varía desde cerca del 0.5% en caucásicos que residen en Estados Unidos o en Europa, hasta 10 a 20% en individuos de Asia o África. En Estados Unidos el estado de portador tiende a reflejar el país de origen más bien que el de residencia. Además portadores HBsAg de Asia tienen mayores probabilidades de ser HBeAg positivos, mientras que los portadores caucásicos de HBsAg positivos tienen mayores probabilidades de ser anti-HBe. (18,26,36) En realidad, se estima que las personas infectadas por Hepatitis B durante el período perinatal tienen un riesgo de 25% durante toda su vida de morir a causa de Cirrosis Hepática o carcinoma hepatocelular primario.

En Estados Unidos ocurren cerca de 16 500 nacimientos cada año de madres infectadas por HBV (HBsAg) casi 4 300 de estas mujeres resultan también positivas al antígeno "e" del HBV (HBeAg+), antígeno cuya positividad refleja multiplicación viral activa, y es muy probable que estas mujeres transmitan el virus a sus lactantes durante el período perinatal. Alrededor de 3 500 lactantes nacidos de madres infectadas se convierten cada año en portadores crónicos. (7,24,26)

Los lactantes nacidos con mujeres con infección HBV aguda en el tercer trimestre de embarazo, o de madres asintomáticas portadoras

de HBsAg al nacer no tienen síntomas que puedan atribuirse a HBV. Sin embargo al cabo de tres o cuatro meses el niño infectado desarrollará un perfil correspondiente a una enfermedad HBV aguda, con prueba positiva para HBsAg, HBeAg y anti-HBc. La infección suele ser asintomática, aunque puede descubrirse un aumento de enzimas hepatocelulares. Sin embargo, en la mayoría de los lactantes el estado de portador HBsAg es persistente y puede desarrollar hepatitis activa crónica. Se ha calculado que el carcinoma hepatocelular prácticamente pudiera eliminarse si se logra interrumpir la transmisión vertical de HBV. (26,30,36).

Las inmunizaciones infantiles de rutina son los métodos más factibles de prevención. Las inmunizaciones pueden comenzar desde el nacimiento a los 2 meses de edad y la vacuna puede ser administrada simultáneamente con otras vacunas. Recientes estudios han demostrado que la Gammaglobulina hiperinmune para hepatitis B puede prevenir hasta el 75% de casos de Hepatitis B, siempre y cuando se aplique inmediatamente después de la exposición (no más de 7 días), (3,5,9,22) sobre todo durante las 12 primeras horas de vida. Aunque suele ser conveniente iniciar simultáneamente la vacunación de Hepatitis B con HBIG. (3,33).

Se cuenta con varios tipos de vacunas, entre ellas las preparadas a partir de AgsHB, serie de tres dosis intramuscular en los cuales aproximadamente el 90% y prácticamente el 100% de los R.N. y de los niños hasta los 9 años de edad, desarrollaran niveles protectores de anticuerpos. La vacuna a partir de DNA recombinante, la cual puede ser aplicada al nacimiento, al mes y a los 6 meses tiene una seguridad del 96 al 100%. (11,15,19,21).

El estado materno de HBsAg debe definirse para identificar los niños en peligro de infección HBV adquirida perinatalmente.

La interrupción lograda de la transmisión vertical mediante vacuna debe comprobarse por un perfil positivo de anti-HBs en vista de vigilancia de edad de 12 a 15 meses. (26, 31, 33) Los factores que guardan relación con el desarrollo de HBsAg en los lactantes son los siguientes: 1.- Títulos maternos de HBsAg, 2.- Positividad materna de HBsAg, 3.- Actividad específica de DNA, de HBV o plimerasa de DNA (un marcador de replicación viral) en el suero materno. 4.- HBsAg positiva en la sangre del cordón y 5.- Hermanos HBsAg - positivos. (1,9)

En México se desconoce la incidencia de madres portadoras de HBV y por ende, el grado de transmisión de Hepatitis B en periodo perinatal, por lo que el presente trabajo, pretende determinar la incidencia de AgsHB en madres portadoras, así como en los productos. Se comentará el hallazgo que tuvimos con la Hepatitis C por lo que a continuación también se describen algunos aspectos sobre dicha entidad.

HEPATITIS C

En 1973, el término "Hepatitis No-A, No-B (NANBH) se introdujo para denotar una forma de hepatitis, generalmente de transmisión hemática la cual no fue atribuible a los virus Hepatotrópicos reconocibles; No hubo marcadores serológicos, específicos. De aquí que el diagnóstico de NANBH se hace después de excluir las causas identificables de enfermedades del hígado.

La presunción de que la enfermedad se debe a un agente infeccioso se basó en los datos clínicos epidemiológicos y experimentales de NANBH transmitida parenteralmente (PT. NANBH) la cual exhibe un periodo de incubación mayor del de 6 semanas con una presentación moderada a menudo subclínica, no obstante con una alta tasa de progresión a Cirrosis y (2,17) NANBH epidémica, transmitida entéricamente que se comporta como Hepatitis A.

Ahora se sabe que la causa mayor de PTNANBH es el virus de Hepatitis C el cual también puede causar Hepatitis esporádica. (17)

De aproximadamente 150 000 casos de hepatitis por transfusiones en los EUA, por lo menos 95% es No A NoB. (34), lo que significa un verdadero problema para los grupos de alto riesgo, tales como los niños que requieren frecuentes transfusiones o aquellos que recibieron un gran volumen de sangre. El desarrollo de un marcador serológico permitió un entendimiento más preciso de la epidemiología y curso clínico de la infección por HVC, los estudios diagnósticos de segunda generación han demostrado ser efectivos para su detección oportuna. (7,18)

VIRUS DE LA HEPATITIS C: HVC es un virus pequeño RNA, inactivado por calentamiento a 60°C por 30 min. ó a 100°C por 2 min, su estructura genómica es semejante a la de la familia Flavivirus. Tiene una distribución global, con tasas de prevalencia que varían de

0.3 a 1.5%. Diversos subtipos han sido diferentes y hay una distribución geográfica definida de los mismos. Esta heterogeneidad en HVC tiene implicaciones tanto para el desarrollo de vacunas como en la respuesta a agentes antivirales. (17)

El HCV exhibe una fuerte tendencia a establecer infección persistente. Los individuos infectados con HVC pueden experimentar diversos episodios diferentes de Hepatitis aguda. No se sabe al presente si estos episodios representen reinfección o reactivación. Esto puede indicar que la infección por HVC no produce inmunidad protectora en contra de futura infección con cepas del virus homólogos o heterólogos. (2,17)

La patogenia del daño hepático inducido por HVC se cree que primariamente es inmunológico y no causado por un efecto citopático directo del virus. La lesión a la célula del hígado se presume que es causada por inmunidad celular y la respuesta al virus.

Hay diversas aproximaciones para el diagnóstico de infección por HVC:

- 1.- El uso de pruebas serológicas basados en ensayos de proteínas recombinantes o de captura de anticuerpos, de péptidos sintéticos.
- 2.- El uso de la metodología de amplificación del gene para detectar HVC RNA (en hígado o en suero)
- 3.- El uso de metodología de hibridación o inmunquímica in situ para detectar HVC RNA (o antígeno HVC) en Hígado. (17)

El inmunoensayo de Elisa inicial ligado con enzimas detectaron anticuerpos dirigidos en contra de un antígeno relacionado al HVC codificado con la región NS4. Este ensayo fue un índice útil en

infección por HVC; sin embargo el valor estuvo limitado debido a su pobre sensibilidad. Un resultado negativo no excluye infección por HVC. En un paciente Anti-HVC positivo sin historia de factores de riesgo, (especialmente la exposición a la sangre o productos sanguíneos) y sin evidencia de enfermedad del hígado puede ser un falso positivo hasta en un 50%. (17,20,29)

Existen pruebas específicas para su detección que incluyen Ensayos inmunológicos recombinantes (RIBA) y la tecnología de detección basada en la amplificación en ácido nucleico, tal como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Es probable que todos los sujetos RIBA-positivos tengan viremia HVC y por lo tanto son capaces de transmisión viral.

La amplificación de las secuencias de ácido nucleico HVC con PCR es una técnica potente para detección de viremia en pacientes con infección HVC aguda y crónica. (18,23)

Las investigaciones basadas en PCR son de valor práctico debido a que han demostrado que la reactividad RIBA siempre indica viremia por Hepatitis C. (17) La viremia puede ser detectada por PCR pocos días después de la exposición al virus y semanas antes de la detección de anticuerpos HVC. La desaparición de RNA HVC parece correlacionarse con la resolución de NANBHC, mientras que la persistencia de viremia se observó en pacientes que progresaron a Hepatitis Crónica.

Los factores de riesgo para infección de HVC pueden ser identificados en una alta proporción de adultos infectados; incluyen abuso de drogas intravenosas, residencia en áreas endémicas e historia de transfusión sanguínea. La transmisión de Hepatitis C por contacto físico cercano o sexual ocurre, pero parece ser un evento raro. Las secreciones corporales de pacientes con Hepatitis C crónica están raramente contaminadas con el virus. La incidencia de

positividad HVC entre varones homosexuales promiscuos es más baja que otras enfermedades virales sexualmente transmitidas (VIH, HVB), sin embargo, es significativamente mas alta que la incidencia en la población general (4% Vs 1%). En cuando menos 35% de los pacientes infectados con HVC no se encuentra el origen, el término Hepatitis esporádica esta reservado para este tipo de pacientes (17,23,29)

En la población pediátrica la infección por HVC es muy probable que se halle en receptores de sangre y productos sanguíneos (hemofílicos o sobrevivientes de cáncer, leucemia y transplante de órganos). Algunos de estos estudios han documentado una asociación entre la seropositividad anti-HVC, anti-HBC y anti-HIV (17,23)

Los datos de Al-Faleh et. al, han detectado una tasa de prevalencia anti-HVC de aproximadamente del 1% en niños de Arabia Saudita, sugiriendo transmisión materna-neonatal de HVC como una posible ruta; sin embargo, mientras que la transmisión perinatal de HBV es un riesgo significativo en infantes nacidos de madres HBV-infectados, la transmisión perinatal de HVC parece ser un raro evento (20) La transmisión se ha observado en niños de madres que cursaron con Hepatitis aguda en el segundo trimestre del embarazo.(17,23) Con el advenimiento de los ensayos anti HVC, fue posible una investigación de la transmisión HVC, Wesstal y col. documentaron transmisión HVC en solamente un bebé de 11 nacidos de mujeres anti-HVC positivas. Steven y Taylor no hallaron seroconversión en algunos de 17 infantes nacidos de madres anti-HVC-positivas. En contraste una tasa alta de transmisión perinatal de HVC a infantes nacidos de madres anti-HVC y anti-HIV positivas fue mostrada por Giovanini. (17) Los infantes HVC-infectados tuvieron una alta tasa de infección por virus de inmunodeficiencia humana a un curso rápido de enfermedad relacionada al SIDA. Se ha sugerido que la infección VIH daña la inmunidad lo suficiente para facilitar la replicación de HVC permitiendo por consecuencia la transmisión al infante. Esto conduce

a la conclusión de que las interacciones sinérgicas entre estas 2 infecciones adquiridas perinatalmente pueden potenciar la expresión clínica. (23, 29)

Estudios subsecuentes que usan las técnicas PCR son sumamente sensibles para la detección de RNA HVC, han adicionado información más amplia, considerando la transmisión perinatal. Thaler y Cois utilizaron un ensayo RNA HVC para detectar la transmisión de HVC de las madres que fueron anti-HIV. Se han realizado varios estudios, para tratar de investigar la transmisión vertical de HVC, sin embargo han encontrado que los bebés aún siendo anti-HVC positivos, la prueba serológica de Elisa no es fidedigna, y tendría que confirmarse con RIBA o PCR. (17,23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los países en vías de desarrollo es muy alta la transmisión de hepatitis B, en el período perinatal, a través de madres que por lo general son portadoras crónicas. Resultando en muchos de los casos, sus recién nacidos portadores crónicos, o bien llegar a desarrollar infección aguda crónica y carcinoma hepatocelular.

En México se desconocen estadísticas sobre la incidencia de Ags-HVB, en el período perinatal, así como también no se ha establecido una vacuna oficial al recién nacido.

En el presente estudio, se determinó la incidencia de Ags-HB, en el binomio madre-hijo, revisando dichos resultados a los 2 meses.

OBJETIVO

Determinar la incidencia de antígeno de superficie de Hepatitis B, en el binomio madre-hijo; de madres y Recién nacido derechohabientes del Hospital General Regional No. 36, Centro Médico Nacional, "Manuel Avila Camacho", Puebla, Pue.

HIPOTESIS

- H_1 La incidencia de madres portadoras del AgsHB, es muy alta y por lo tanto es frecuente que los R. N. se infecten y desarrollen estado de portador.
- H_0 La incidencia de madres portadores del Ags HB, es muy baja y por lo tanto es poco frecuente que los Recién nacidos se infectan y desarrollen estado de portador.

TIPO DE ESTUDIO

- PROSPECTIVO

- OBSERVACIONAL

- LONGITUDINAL

- DESCRIPTIVO

UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron 300 binomios (madre-hijo), del Hospital General Regional No. 36. Centro México Nacional "Manuel Avila Camacho", Puebla, Pue. Durante los meses de Febrero, Marzo y Mayo de 1994.

La elección de binomios que se incluyeron en este estudio fue de forma aleatoria.

Al cabo de 2 meses se volvieron a tomar nuevas muestras para confirmar positividad.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó en las áreas de toco-cirugía y en el área de recuperación del R.N. del Hospital General Regional No. 36. C.M.N. M.A.C. Puebla, Pue.

Se tomaron muestras sanguíneas tanto de la madre como del Recién Nacido para determinar Ags-HB en el suero. En las muestras en la que hubo positividad se citó al binomio a los 2 meses para nueva determinación de Ags-HB.

Se diseñó una hoja de captación de datos (anexa), donde se registraron antecedentes tanto de la madre como del recién nacido. De la madre; antecedentes de Hepatitis, historias pasadas de ictericia, antecedente de transfusiones, vacuna anti HB, presencia de Hepatoesplenomegalia, así como antecedentes ginecoobstétricos y curso de embarazo.

En el recién nacido, solamente condiciones de éste al nacer.

Se realizaron en el suero de ambas muestras (tanto del producto como de la madre) panel de radioinmunoanálisis (Micro-Elisa) las cuales incluyen determinación de Ags-HB, anti-HBc, anti HCV y anti-HIV. El equipo utilizado para Ags HB fue Hepanostika HBsAg Uniform, el cual es un equipo diagnóstico in vitro para la determinación de Ags-HB en suero o plasma humano. Para la detección de anti-HCV se utilizó el equipo UBI HCV EIA el cual es un inmunoensayo enzimático cualitativo para la detección in vitro de anticuerpos contra el virus de Hepatitis C en el suero humano.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

| | |
|---------------------|------------------|
| Nombre | Afiliación |
| Fecha de nacimiento | Hora Peso |
| Sexo | Edad gestacional |

FACTORES DE RIESGO

| | | | |
|--------|--------|---------------|--------|
| Madre: | Padre: | Padre: | Madre: |
| Edad | | Promiscuidad | |
| Escol. | | Transfusiones | |
| Ocup. | | Cirugías | |
| Toxic | | Drogas IV | |
| | | Abuso sexual | |
| | | Homosexual | |
| | | Bisexual | |
| | | Prostitución | |

AHF: Contactos con enfermos con Hepatitis
 Antecedentes de enfermedades hepáticas en la familia

| | | | | |
|------|----------|------|---------|-----|
| AGO: | Gesta | Para | Abortos | |
| | Cesareas | CPN | FUR | FPP |

| | | | |
|---------------|-----------------|-----------|-------|
| Antecedentes: | Ictericia | Hepatitis | |
| | Vacuna Ant. VHB | | Dosis |

Atención obstétrica:

| | | | |
|----------------------------|--------------|----------------|-----------|
| Tipo de parto: | Eutócico () | Cesarea () | Dist. () |
| Indicación de la distocia | | RPM | |
| Maniobras de reanimamiento | | Malformaciones | |
| Exploración física | | | |

IDX:

Dirección de la madre:

Sangre de la madre:
 Sangre del R.N.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Madres en trabajo de parto y Recién Nacidos atendidos en la Unidad de Toco-cirugía del Hospital Regional No. 36 del Centro Médico "Manuel Avila Camacho".

CRITERIOS DE EXCLUSION

- R.N. y madres que estén en riesgo alto de mortalidad.

RESULTADOS

El presente estudio se realizó, en el Hospital General Regional No. 36 del Centro Médico "Manuel Avila Camacho", de la Ciudad de Puebla, Pue. durante los meses de Febrero, Marzo y Mayo de 1994. Se tomaron muestras sanguíneas a 300 binomios (madre e hijo) en forma aleatoria, a todos los pacientes que llenaron los criterios de inclusión; a la madre se le tomó muestra de una vena periférica y al producto muestra de sangre del cordón umbilical; realizándose en el suero de estas muestras, Panel de Microelisa para anti Hbc, Ags-HB, Anti-HCV y Anti VIH.

El promedio de edad de las madres fue de 26.3 años, con un rango, entre los 15 y 42 años. 215 de los Recién Nacidos estudiados fueron obtenidos mediante parto eutócico, 75 por operación cesarea y 10 correspondieron a parto distócico. En relación al sexo 178 fueron de sexo femenino y 122 masculinos. Los pesos de los productos variaron de 1220 a 4300 gr.

De las 300 madres del grupo de riesgo: 22 tuvieron historia de contacto con algún paciente con hepatitis (14 durante el primer trimestre de gestación y 8 durante los dos últimos trimestres); 2 tuvieron antecedentes de ictericia en alguna etapa de su vida y 7 sufrieron hepatitis (4 de ellas durante la infancia y 3 durante la edad adulta). Ninguna de las 300 había recibido vacuna para Hepatitis B. 2 de las pacientes habían sido transfundidas. De todas ellas ninguna resultó positiva para Ags-HB. Al contrario de las restantes, sin factores de riesgo, una presentó positividad para Ags-HB y su producto resultó ser también positivo para Ags-HB, siendo el único documentado en este estudio. Cabe señalar que también resultó positivo para Anti-HBc en las 2 muestras tomadas.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En cuanto al Anti-HBc, 4 binomios resultaron ser positivos para este, 3 sin ningún factor de riesgo y una solamente tuvo el antecedente de haber estado en contacto con un familiar que padecía hepatitis.

Uno de los hallazgos obtenidos fue la incidencia de anti-HVC positivo con 6 binomios de estos 6, 3 de las madres tenían factores de riesgo, 2 de ellas recibieron transfusiones previas y una había sido intervenida quirúrgicamente en varias ocasiones, la tercera refirió contacto durante el 2do. trimestre de embarazo con un paciente con Hepatitis activa.

Otro hallazgo fue haber obtenido de nuestro panel serológico; 2 muestras positivas para anti-HIV, lo cual fue motivo de otro estudio.

En las tablas 1 y 2 se desglosan los pacientes que resultaron positivos para algunos de los marcadores del panel de microelisa.

TABLA 1

Distribución por sexo de seropositividad a panel de microelisa para Anti-VHI, Anti-HVC, Anti-HBc y AgsHB

| Sexo | HBs-Ag | | Anti-HBc | | Anti-HCV | | Anti-VIH | | Total | |
|-----------|--------|-----|----------|-----|----------|-----|----------|-----|-------|-----|
| | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Masculino | 1 | 0.3 | 2 | 0.6 | 4 | 1.3 | 2 | 0.6 | 9 | 3 |
| Femenino | 0 | 0.0 | 2 | 0.6 | 2 | 0.6 | 0 | 0 | 4 | 1.3 |
| Total | 1 | 0.3 | 4 | 1.3 | 6 | 2 | 2 | 0.6 | 13 | 4.3 |

Fuente: Hojas de captación de datos.

Tabla 2

Relación de factores de riesgo en pacientes seropositivos para panel de Microelisa

| Riesgo | Ags-HB | Anti-HCV | Anti-HBc | Anti-VIH | Total |
|------------|--------|----------|----------|----------|-------|
| Con riesgo | 0 | 3 | 1 | 0 | 4 |
| Sin riesgo | 1 | 3 | 3 | 2 | 9 |
| Total | 1 | 6 | 4 | 2 | 13 |

Fuente: Hojas de captación de datos

CONCLUSIONES

Anualmente nacen en el Hospital General Regional del I.M.S.S. Puebla, alrededor de 15 000 niños. De una muestra aleatoria de 300 binomios (Madre-Hijo) (2% del universo) la incidencia de Ags-HVB en los productos fue del 0.3%, cifra muy baja en relación a la reportada en otros estudios. Las causas posibles de la baja incidencia pueden ser:

- 1.- Muestra pequeña
- 2.- Baja sensibilidad a la prueba.

De ser cierta esta incidencia, la probabilidad de niños portadores del virus B y sus consecuencias a mediano o largo plazo (enfermedad aguda y crónica o carcinoma hepatocelular) sería comparable a la de países desarrollados.

De ser cierta esta incidencia no se justifica el uso de vacuna para virus B en el período neonatal.

Sin embargo pensamos que dado que la muestra es pequeña, antes de aceptar tales resultados deberá de continuarse el estudio en mayor número de pacientes. Habría que señalar que no es posible saber si el paciente desarrollará estado de portador o Hepatopatía crónica y carcinoma hepatocelular, debido a que no se pudo realizar determinación de Ags-HVB.

El hallazgo que tuvimos fue la incidencia relativamente alta para anti-HVC que constituyó el 2% del total de muestras tomadas. Proyectando estos resultados a los 15 000 neonatos que nacen anualmente, tendríamos aproximadamente 300 R.N. con anti-HCV, lo cual constituirá un problema de salud importante, siempre y cuando se corroborara con una prueba más específica (RIBA o PCR). Dado que la presencia de anti-HCV mediante prueba de ELISA, puede reflejar

solo anticuerpos maternos transfundidos de la madre al producto y no la presencia del virus en el niño.

Cabe señalar que estos resultados son idénticos a los realizados por W. Reesink en Amsterdam y a los realizados por Van Fxel Oehlers en Hon Kong, quienes encontraron en una muestra de 232 binomios (cuyas madres tenían factores de riesgo), 7 R.N. anti-HCV-positivas. Nosotros concluimos al igual que ellos que la prueba de Elisa es muy inespecifica, pero dada la alta incidencia es necesario un seguimiento de estos pacientes, o bien hacer pruebas confirmatorias ya descritas.

Otro hallazgo importante fue la presencia de 2 binomios positivos para VIH, el cual presenta un 0.7% de todas nuestras muestras lo que representaría una incidencia muy alta en relación a los R.N. que nacen anualmente en nuestro Hospital, representando un problema de salud si estos se confirmaran.

Ante todo lo anterior proponemos:

- 1.- Realizar seguimiento a todos los pacientes que resultaron positivos en el panel de Microelisa.
- 2.- Mayor protección al personal de salud que labora en los servicios de Toco-Cirugía.
- 3.- Vacunación para HB a personal de salud.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ambroch F., Kremsner P., Widerman G., et. al. "Bosster Properties of recombinant, DNA Hepatitis B vacune". Lancet 1986 1:1 101.
- 2.- Angela Vegnente, MD. Raffaele Iono, et. al. "Lack of intrafamilial transmission of hepatitis C virus in family members of children with chronic hepatitis C infection". Pediatr. Inf. Dis. 1994; 13: 886-9
- 3.- Beasley R.P., Hawang L-Y, Iin C.C., et. al. "Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption an perinatal transmission of hepatitis B virus carrer state". Lancet 388-393 1981.
- 4.- Carman WF, Jacyna MR, Hadzrgannus S. et. al. "Mututation prebventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection". Lancet 1989; 2: 588-91.
- 5.- Chen Ds, Hsu NHM, Sung JI., et. al., "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.
- 6.- Commitee on infectious Disease. "Universal Hepatitis B inmunnation". Pediatrics April 1992 Vol. 89 No. 4: 132-6
- 7.- Craig N, Shapiro, MD. "Apidemiology of Hepatitis B". Pediatr 433-7 Infect. Dis. J. 1993; 12: 433-7
- 8.- Cruz M. Tratado de pediatria Vol. 1. 7a. edición. 1994 pag. 1190-1198.
- 9.- David J. West, PHD, and Harold S., et. al. "Prevention of hepatitis B virus infection in the United States a pediatric perspective". Pediatr Infect. Dis. J. 1992; 11: 866-74
- 10.- David J, West, PRD, MPH, et. al. "Vacunación de Lactantes y niños contra la hepatitis B". Clin. Ped. de Nort. Vol. 3 año 1994 627-643.
- 11.- David P., greemberg, MD: "Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogeneaty studies". Pediatr. Infec. Dis. J. 1993; 12: 450-3.

- 12.- Discussion: "Hepatitis B Today. New guidelines for the pediatrician": *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 450-3
- 13.- Gary L. Freed, MD, MPH, et. al. "Universal Hepatitis B Immunization of infants: Reactions of Pediatricians and Family Physicians Over Time". *Pediatrics* Vo. 93 No. 5 May 1994: 747-51.
- 14.- González S., Torales T., Gómez D. "Infectología Clínica pediátrica" 5ta. edición, México D.F. 1993 Edit. Trillas 514-44.
- 15.- Guilles Delage, MD, MSC, et. al. "Combined active-passive immunization against the hepatitis B virus.: Five-year follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mother" *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12: 126-30.
- 16.- M.H. A-Kader, M.J., Nowicki, et. al. "Evaluation of the role de Hepatitis C virus in Biliary atresia". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994: 13: 657-58.
- 17.- Hassan Hesham, A-Kader, MD et. al. "Hepatitis C. Virus. Implications to pediatric practice". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993. 12: 853-67.
- 18.- H. Hidalgo Loperena. "Hepatitis Viral Aguda". *Medicine* 1992; 9:51-63.
- 19.- Huang L.M., Lee Cy, Hsa Cy, et. al. "Effect of monovalent measles and trivalente measles-mumpo-rubella vaccine at various ages and concurrent administration with hepatitis B vaccine". *Pediatr Infect. Dis. J.* 1990; 9: 461-5.
- 20.- H.W. Reesink, Wong, H.M.H.I.P., et al. "Mother-to-infant transmission and hepatitis C virus" *The Lancet* 1990: 335: 1217-18
- 21.- Iwarson S. Ahl Men. J., Fri Ksson F. et. al. "Hepatitis B immunoglobulin prevention of hepatitis B among hospital staff members". *J. Infect. Dis.* 1977; 135: 473.
- 22.- Johanna Guldfarb, Jill Baley, Sharon Vanderbrug Medendorp, et. al. "Comparative Study of the immunogenicity and safety of two dosing schedules of Engerix- B hepatitis B vaccine in neonatos" *Pediatric Infect. Dis. J.* 1994: 13: 18-22

- 23.- Marcello Giovannini, Alessandro Tagger, Maria Lisa Riben. "Maternal-Infant transmission of hepatitis C virus and HIV infection: o possible interaction". *The Lancet* 1990;335:1166.
- 24.- Morjorie B. Horie, R.N. MS. et. al. "Horizontal transmission of Hepatitis B virus infection to United States Born children of Mong Refugge". *Pediatrics* 1992 89: 234-36.
- 25.- M.J. Nowicki. MD. N. Ahmad "Prevalence of Hepatitis C Virus in a chronic Care Facility" *Pediatric Infect. Dis. J*, 1994 13: 151-52.
- 26.- Marven S. Edwards, MD "Serologia de Hepatitis B, auxiliar para interpretación". *Clin. Ped. de Norteamérica* 545-557 Vol. 3. 1988
- 27.- Neal A. Halsey, MD. "Discucion of Inmunization practices Advisory Committee/American Academy of Pediatrics recommendation for universal infant. Hepatitis B Vaccination". *Peditr. Infect. Dis. J.* 1993; 12; 446-9.
- 28.- Raymond S. Koff, MD, FACP. "Hepatitis Today: Clinical and diagnosticoverview". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993; 12:428-32.
- 29.- Rune Wejtal, MD, PHD; "Anders Widell, et. al. Mother to Infant transmission of hepatitis C Virus ". *Annals of Internal Medicine* 1992: 117; 11: 887-890.
- 30.- Steven Cf, Foy PT, Tong M.J. "Perinatal virus transmision (Virus B) in the States prevention by passne activi inmunization". *JAMA* 1985. 253:1740.
- 31.- Shapiro CN, Mc Caig LF, Genshermas KF, et. al. "Hepatitis B Virus transmision between children en day care". *Pediatr. Inf. Dis. J.* 1989;8:870-5.
- 32.- William F., Balistresi: "Hepatitis Viral". *Clin. Ped. Nort.* 1988. 3: 687-15.
- 33.- Yen Hsuan Ni, MD, Mei-Hwe Chang: "Postt transfusión Hepatitis C virus infection in Children". *J. Ped.* 1994; 5: 709-13.
- 34.- Yong Puovarawanm, MD, Suvimal, et. al. "Long term efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antig-positive mothers". *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1992: 11: 816-21.
- 35.- Xuzy, Liu CB, Francis CP, et. al. Prevention of perinatal adquisition of hepatitis B. virus carriage using vaccine: Preliminary report of

arandomized, double-blind placebo, controlled and comparative trial" *Pediatrics* 1985;76:713-8.

36.- Zuckerman AJ: "Perinatal transmission of hepatitis B": *Arch. Dis Child* 1989 59: 1007-9