

Lic. Marité Bello<sup>1\*</sup>  
Dra. Ida González<sup>2</sup>  
Dra. Licel de los A. Rodríguez<sup>1</sup>  
Dra. Ma. Caridad Montalvo<sup>1</sup>  
Lic. Susel Sariago<sup>1</sup>  
Lic. Alberto Baly<sup>3</sup>  
Téc. Aidonis Gutiérrez<sup>1</sup>  
Téc. Meilin Sánchez<sup>1</sup>  
Lic. Rodilcia Castillo<sup>2</sup>  
Dr. Manuel Díaz-Jidy<sup>2</sup>  
Dr. Jorge Pérez<sup>2</sup>  
Lic. Caristina Cañas<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales, Departamento de Virología, Subdirección de Microbiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

<sup>2</sup> Subdirección de Atención Médica, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

<sup>3</sup> Subdirección de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" (IPK).

## Marcadores virales de las hepatitis B y C en niños con VIH

### Resumen

Existe asociación entre los virus de la hepatitis B (VHB), la hepatitis C (VHC) y el VIH. La coinfección VHB/VIH y VHC/VIH en niños es importante por la rápida progresión de la enfermedad e incremento de la mortalidad. Los objetivos de este estudio fueron contribuir al conocimiento de las hepatitis B y C en niños cubanos con VIH, identificar prevalencia del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y de los anticuerpos al VHC (anti-VHC), conocer la exposición al VHB (anti-HBc), detectar replicación del VHB y VHC, determinar la seroprotección contra VHB, y relacionar cifras de aminotransferasas, CD4+ y carga viral con los marcadores virales. Entre el 2005-2008 se estudiaron todos los niños con VIH de Cuba (n=30) a los marcadores de HBsAg, anti-VHC, anti-HBc, anti-HBs por la técnica de UMEELISA (CIE, Cuba), en los positivos se buscó replicación viral de VHB y VHC mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RCP). El análisis estadístico se realizó por el paquete NCSS 2000. No se encontró positividad al HBsAg, 10% tenían anti-HBc, hubo presencia de anti-VHC en 10%, 53.3% estaban protegidos contra el VHB y el título promedio geométrico (TPG) de los anti-HBs fue de 19.29 UI/L con predominio de títulos hipoprotectores. En los niños revacunados aumentó el TPG a 104.58 UI/L. No se encontró significación estadística entre presencia de anti-VHC y sexo, color de piel, vías de transmisión, aspartato aminotransferasa (AST), CD4+ y carga viral de VIH; solo hubo asociación entre anti-VHC y alanina aminotransferasa (ALT). Este estudio contribuye al manejo de las hepatitis B y C en estos niños, mejorando su calidad de vida.

Palabras clave: niños VIH, VHB, VHC, anti-HBs, anti-HBc.

### Abstract

Exist association between hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and HIV. The coinfection of HBV/HIV and HCV/HIV in children is important for quick progression of the illness and increase of mortality rate. The objectives of this study was to contribute to the knowledge of the hepatitis B and C in Cuban HIV children, identify the prevalence of the surface antigen of the HBV (HBsAg) and antibodies to the HCV (anti-HCV), to know the exposure to the HBV (anti-HBc), to detect the replication of the HBV and HCV, to determine the seroprotection against HBV, to relate aminotransferase value, check CD4+ values and viral load with viral markers. Between 2005-2008 all Cuban HIV children were studied (n=30) with markers of HBsAg, anti-HCV, anti-HBc, anti-HBs by using UMEELISA technique (CIE, Cuba), the positives cases were examined for viral replication of HBV and HCV by polymerase chain reaction (PCR). The statistical analysis was carried out using the package NCSS 2000. Positivity to the HBsAg was not found, 10% of anti-HBc was registered anti-HCV presence in 10%, 53.3% was found protected against the HBV, an average geometric titre of 19.29 UI/L prevailing holding hipoprotective values. In the revaccinated children there was an increase in the titre to 104.58 UI/L. The results did not show statistical significance between anti-HCV infection and sex, skin color, means of transmission, alanin-aminotransferase (ASAT), CD4+ and viral load of HIV, however, an association between anti-HCV and aspartat-aminotransferase (ALAT) was found. This study contributes to the correct management of these children infected with hepatitis B and C and therefore improving their quality of life.

Keywords: HIV children, HBV, HCV, anti-HBs, anti-HBc.

### \*Correspondencia:

Lic. Marité Bello Corredor

Dirección: Autopista Novia del Mediodía, Km. 6 ½, Apdo. 601, La Lisa. La Habana, Cuba.

Teléfono: 202 0450

E-mail: marite@ipk.sld.cu

## Introducción

Las hepatitis virales constituyen un problema de salud a nivel mundial. El virus de la hepatitis B (VHB) es una de las causas más importantes de enfermedad hepática aguda y crónica, siendo sus secuelas más importantes la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular primario. El diagnóstico serológico se basa en la detección de marcadores virales, siendo el más importante el antígeno de superficie (HBsAg) en el suero o plasma de la persona infectada; son útiles también el antígeno "e" (HBeAg), el antígeno "core" (HBcAg) y su anticuerpo correspondiente (anti-HBc). Los anticuerpos al HBsAg (anti-HBs) son los últimos marcadores que aparecen e indican recuperación de la enfermedad. Actualmente, la conjugación del diagnóstico serológico con las técnicas de biología molecular permiten medir la actividad replicativa del virus y realizar una valoración integral del curso clínico de la infección.<sup>1</sup>

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es generalmente asintomática, sin embargo, constituye la mayor causa de hepatitis post-transfusional y más de la mitad de los pacientes infectados pueden desarrollar hepatitis crónica y sus secuelas. Al igual que el VHB, se ha determinado cierta relación entre la infección de este virus y el carcinoma hepatocelular. El diagnóstico serológico utilizado es la detección de anticuerpos anti-hepatitis C (anti-VHC), pero presenta importantes limitaciones como son: la existencia de un período de ventana inmunológico; la falla en la detección de anticuerpos en pacientes inmunodeprimidos, ya sea de tipo hereditario, adquirido o porque reciben terapia inmunosupresora; y la ingestión de determinados medicamentos, entre otras. Por otra parte, una vez que se detecta la presencia de anticuerpos, se impone determinar si existe o no replicación viral para la instauración del tratamiento antiviral.<sup>2</sup>

Las coinfecciones por VHB, VHC y el VIH son frecuentes ya que las características epidemiológicas de las tres entidades son muy similares. En estudios anteriores se ha encontrado que la prevalencia de VHB y VHC es mucho mayor en personas VIH que en la población general. Estas infecciones crónicas actúan como infecciones oportunistas en las personas infectadas con VIH pues la incidencia de la infección se incrementa, se deteriora la inmunidad y la historia natural de la infección con VHB y VHC se acelera con la coinfección.<sup>3-6</sup> La infección pediátrica difiere de la del adulto no sólo por su rápida evolución sino por otros aspectos. En el adulto la infección por VIH se produce en un sistema inmune competente, mientras que en

el niño la infección es anterior al desarrollo completo de éste; además, el adulto ha tenido tiempo, en los años previos a la infección por VIH, de enfrentarse a una variedad de patógenos oportunistas que en su mayoría no se han manifestado clínicamente debido a la inmunocompetencia en el momento de la adquisición del microorganismo; en el niño inmunodeprimido, desde el nacimiento o los primeros años de vida, al estar en contacto con un patógeno es más probable que se manifieste clínicamente y a medida que se prolonga la supervivencia y continúa la inmunosupresión, es posible que se produzcan infecciones oportunistas y que sean sintomáticas.<sup>7</sup> La coinfección VHB/VIH y VHC/VIH en niños puede ser importante por la rápida progresión de la enfermedad e incremento de la mortalidad.<sup>8</sup>

Con la presente investigación se espera mejorar y ampliar el diagnóstico de la hepatitis B y C en los niños con VIH y contando con una herramienta más para el monitoreo de la terapia antiviral. En Cuba, este es el primer estudio de los marcadores de hepatitis en niños VIH, lo que puede contribuir a la estrategia de tratamiento en estos pacientes con la consiguiente mejora en su calidad de vida.

## Objetivo general

Contribuir al conocimiento de las hepatitis virales B y C en niños seropositivos al VIH.

## Objetivos específicos

1. Identificar la prevalencia de HBsAg y anti-VHC en niños seropositivos al VIH.
2. Conocer la exposición al VHB (anti-HBc) en este grupo de estudio.
3. Determinar la infección activa de los virus de VHB y VHC mediante la determinación de ácido nucleico viral para VHB y VHC.
4. Relacionar la frecuencia de infección por VHB y VHC con el tratamiento antirretroviral.
5. Identificar el nivel de protección contra la hepatitis B mediante la cuantificación de anticuerpos anti-HBs y su relación con el estado inmunológico.

## Materiales y métodos

Se estudiaron a través del Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales del Instituto de

Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) a todos los niños VIH del país (n=30) en el período 2005-2008. Del total, 16 (53.3%) eran del sexo femenino y 14 (46.7%) del sexo masculino, con promedio de edad de 7 años (1-18 años). El color de la piel se comportó como sigue: blancos 17 (56.7%), mestizos 9 (30%) y negros 4 (13.3%). Las vías de transmisión del VIH fueron: vertical 20 (66.7%), sexual 6 (20%) y parenteral 4 (13.3%).

Las extracciones de sangre se realizaron por personal técnico especializado y entrenado en el manejo de pacientes pediátricos, tomando todas las medidas de precaución y seguridad correspondientes. Las muestras de suero se conservaron a - 20 °C hasta su utilización.

Como criterio de inclusión se consideraron a todos los niños VIH/SIDA del país desde el momento del nacimiento hasta los 18 años, con participación de forma voluntaria (firma del consentimiento informado por los padres o tutores).

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

- Determinación del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) por técnica de UMELISA HBsAg Plus y UMELISA HBsAg Confirmatory TEST (Centro de Inmunoensayo, CIE, La Habana, Cuba).
- Determinación de anticuerpos al VHC (anti-VHC) por la técnica de UMELISA HCV (Centro de Inmunoensayo, CIE, La Habana, Cuba).
- Determinación de anticuerpos totales HBc (anti-HBc) por la técnica de UMELISA HBc (Centro de Inmunoensayo, CIE, La Habana, Cuba).
- Determinación de anticuerpos HBs (anti-HBs) por la técnica de UMELISA anti- HBs (Centro de Inmunoensayo, CIE, La Habana, Cuba).

En el caso de las muestras positivas a HBsAg, anti-HBc y anti-VHC se realizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para buscar replicación viral del VHB9 y del VHC por UMELOSA HCV (CIE, Cuba).

Se llenó una encuesta epidemiológica a partir de las historias clínicas de los pacientes.

El análisis estadístico se realizó por el paquete estadístico NCSS 2000 con las pruebas exacta de Fisher, Chi cuadrada y t de student para la comparación de medias independientes. El valor de  $p < 0.05$  fue tomado como significación estadística.

## Resultados

La **Tabla 1** muestra los resultados de la detección de marcadores de las hepatitis B y C en niños VIH. El 73.3% de los 30 niños VIH estudiados tenían algún marcador de exposición o protección al VHB y de exposición y/o infección al VHC. No se encontró ningún caso positivo a HBsAg, 10% estuvo expuesto al VHB [(anti-HBc (+))] y la prevalencia de anti-VHC fue de 10%. A los 6 niños que tenían anti-HBc o anti-VHC se les realizó RCP buscando replicación viral, no detectándose en ningún caso.

El 53.3% (16/30) de los niños estaban seroprotectidos al VHB con títulos de anticuerpos de 10 UI/L o más a pesar de estar con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA).

Se relacionaron algunos factores demográficos y la vía de transmisión sólo con la prevalencia de anti-VHC identificada ya que en el caso del HBsAg no se encontró positividad. En los tres niños VHC/VIH, 1 (33.3%) era del sexo femenino y 2 (66.7%) del sexo masculino. El color de la piel se comportó como sigue: blancos 2 (66.7%) y negros 1 (33.3%). Las vías de transmisión del VIH fueron: vertical 2 (66.7%) y parenteral 1 (33.3%). No se encontró diferencia significativa con las variables analizadas, pero debemos tener en cuenta que la muestra estudiada era muy pequeña. En la literatura revisada no encontramos reportes al respecto.

La relación entre la presencia de anti-VHC con las enzimas hepáticas alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) se muestra en la **Tabla 2**. Sólo se encontró significación estadística ( $p = 0.03$ ) a favor de los positivos a anti-VHC y la  $ALAT \geq 41$  UI/L. A pesar de existir asociación entre estos dos parámetros, no se detectó presencia de ARN/VHC indicativo de replicación viral, en las tres muestras positivas a anti-VHC. Con las cifras de ASAT no hubo diferencias significativas.

Se relacionó el conteo de CD4+ y la carga viral de VIH con la presencia de anti-VHC y los resultados se presentan en la **Tabla 3**. No se encontró diferencia significativa entre los anti-VHC con el conteo de CD4+ y la carga viral de VIH.

La calidad de la respuesta de anti-HBs en los 16 niños seroprotectidos se muestra en la **Tabla 4**. Predominaron los títulos hipoprotectores (10-99 UI/L) para un 56.2%, el título promedio geométrico (TPG) encontrado fue de 19.29 UI/L (IC: 95%, 10.27-36.59 UI/L). Se aplicaron dos dosis adicionales de 10 µg

cada una de la vacuna recombinante cubana Heberbiovac HB®, con intervalo de 2 meses, a 9 de los 14 niños que no estaban protegidos (títulos de anti-HBs < 10 UI/L), 6 (66.6%) de ellos elevaron los títulos protectores con un TPG de 104 UI/L (IC: 95%; 19.10-572.49). En el momento de la revacunación el conteo de CD4+ era superior a 15%.

En la **Tabla 5** se muestra la relación de las anti-HBs y las cifras de CD4+. Se relacionaron los marcadores virales estudiados con las clasificaciones de VIH/SIDA en Pediatría,<sup>10</sup> y en adolescentes y adultos.<sup>11</sup> De acuerdo con esta clasificación, en los 30 niños

estudiados no hubo predominio en un grupo específico, una parte de ellos (9/30) clasificó en el grupo A-3 (síntomas ligeros e inmunosupresión severa). En nuestros resultados no se pudo encontrar relación entre las fases VIH/SIDA de los niños y los marcadores anti-HBc, anti-VHC y anti-HBs.

## Discusión

El 53.3% (16/30) de los niños estaban seroprotectidos al VHB con títulos de anticuerpos de 10 UI/L o más, a pesar de estar con TARGA.

El hecho de no encontrar en el grupo analizado HBsAg positivos a pesar de que 46.6% no está protegido contra el VHB, pudiera explicar porque en Cuba la prevalencia de HBsAg en donantes de sangre oscila entre 0.5-0.9 %, considerada como baja;<sup>12</sup> además, con la introducción desde 1992 de la vacuna recombinante cubana Heberbiovac HB®, se ha logrado una reducción sensible de esta infección. Por otra parte, por las características de estos infantes, la manipulación parenteral de ellos es sólo con material desechable, por lo que se elimina la posibilidad de transmisión de VHB por esta vía. En los casos de infección vertical de VIH, las madres no eran HBsAg (+) por lo que se excluye la posibilidad de transmisión a través de la madre.

Para el VHC los valores de prevalencia encontrados (10%) fueron muy superiores respecto al 0.6% descrito en individuos supuestamente sanos de ciudad de la Habana y al 1.6% reflejado en el grupo de niños menores de 12 años.<sup>13</sup> A nivel nacional para donantes de sangre, se ha reportado una prevalencia muy baja de hepatitis C de 0.6%.<sup>12</sup>

**Tabla 1.** Distribución de los marcadores de las hepatitis B y C en 30 niños con VIH(+). Cuba 2005-2008.

| Marcador viral          | Positivos |               |
|-------------------------|-----------|---------------|
|                         | n         | %             |
| HbsAg                   | 0         | 0             |
| Anti-VHC                | 3         | 10            |
| Anti-HBc                | 3         | 10            |
| ADN/VHB                 | 0         | 0             |
| ARN/VHC                 | 0         | 0             |
| Anti HBs $\geq$ 10 UI/L | 16        | 53.3%         |
| <b>Total</b>            | <b>22</b> | <b>73.3 %</b> |

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (IPK)

**Tabla 2.** Relación de anti-VHC con cifras elevadas de ALT y AST. Cuba, 2005-2008.

| Anti-VHC              | ALT $\geq$ 41 UI/L* | AST $\geq$ 38 UI/L** |
|-----------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Positivos n=3</b>  | 2 (66.7%)           | 1 (33.3%)            |
| <b>Negativos n=27</b> | 2 (7.4%)            | 7 (25.9%)            |

\* p=0.03

\*\* p>0.05

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (IPK)

**Tabla 3.** Relación de anti-VHC con el conteo de CD4+ y carga viral de VIH. Cuba, 2005-2008.

| Casos anti-VHC(+) (edad) | Conteo de CD4+* |        |      | Carga viral VIH (UI/ml)* |      |            |             |        |
|--------------------------|-----------------|--------|------|--------------------------|------|------------|-------------|--------|
|                          | $\geq$ 25%      | 15-24% | <15% | ND                       | 1000 | 1000-10000 | 10000-50000 | >50000 |
| <b>Caso 1 (1 año)</b>    |                 | 19%    |      | X                        |      |            |             |        |
| <b>Caso 2 (3 años)</b>   |                 | 21%    |      |                          |      |            |             | 67000  |
| <b>Caso 3 (15 años)</b>  |                 | 25%    |      |                          |      |            | 41000       |        |

ND: no detectable

\* p>0.05

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (IPK)

Toussi y cols. en niños VIH encontraron que 5.8% (13/228) eran positivos a VHB y VHC.<sup>14</sup> En Tanzania investigaron a 167 niños con VIH, siendo la coinfección con VHB y VHC de 15% (1.2% de VHB y 13.8% de VHC),<sup>15</sup> estos resultados se acercan a los reportados por nosotros. En investigaciones realizadas en Libia en 1998 en 400 niños seropositivos al VIH, 33% fue positivo a VHB y 47% a VHC; en otro estudio de 37 niños VIH, 43% tenía anti-VHC, 59% anti-HBs y 33% anti-HBc,<sup>16</sup> estos valores son muy superiores a los encontrados en nuestro trabajo.

En Cuba se han realizado estudios en pacientes adultos VIH como el de Rodríguez y cols. que encontraron 45.5% de positividad a anti-HBc y 5.1% a HbsAg,<sup>17</sup> cifras superiores a las informadas en este trabajo. Posteriormente, en un período de 5 años se encontró 10.3% de muestras reactivas al HbsAg, 10.4% positivas al anti-VHC y 1.7% de coinfección VHB/VHC/VIH, concluyendo que 22.5% de los pacientes VIH estudiados (aproximadamente 1 de cada 4 pacientes) poseen marcadores a los VHB, VHC o ambos, lo que reafirma la importancia de estas infecciones en los pacientes VIH.<sup>18</sup>

Otras investigaciones realizadas en adultos reportan entre 6 y 10% de coinfecciones VHB/VIH.<sup>4</sup> En Brasil, entre 1996 y 1999 en pacientes VIH encontraron 5.7% a HbsAg, 17.7% a anti-VHC y 1.8% a los tres virus.<sup>19</sup> En Francia reportaron 29% de pacientes positivos a HbsAg en sujetos con VIH.<sup>20</sup> En Estados Unidos en un estudio multicéntrico observó 8.4% de coinfección VHC/VIH.<sup>21</sup> Saravanan y cols. en la India en pacientes seropositivos al VIH encontraron 45/500 (9%) pacientes positivos al HbsAg y 11/500 (2.2%) al VHC.<sup>22</sup>

En relación con las aminotransferasas hay que tener en cuenta que su elevación en los 3 niños anti-VHC (+) pudiera ser por la TARGA, como se reporta en la literatura.<sup>20</sup> Telatela y cols. en un estudio realizado en Tanzania, encontraron la elevación de la ALT asociada con la coinfección de hepatitis con VIH.<sup>15</sup> En un trabajo realizado por Otedo en el 2004 con 2 grupos de pacientes positivos (VHB y VHB/VIH) encontró que las transaminasas fueron elevadas en ambos grupos, con diferencias significativas en las cifras de ALT, no así en los valores de AST.<sup>23</sup> Se plantea que la persistencia de niveles normales de ALT puede considerarse como un marcador de baja progresión de hepatitis C con menos lesiones hepáticas en los pacientes VIH.<sup>24</sup>

En nuestro estudio no hubo relación entre la presencia de anti-HCV y el tratamiento ( $p>0.05$ ), ya que los 3 niños positivos estaban con TARGA y no tenían replicación viral.

**Tabla 4.** Calidad de la respuesta de anti-HBs en los niños seroprotegidos. Cuba, 2005-2008.

| Títulos de anti-HBs | N         | %            |
|---------------------|-----------|--------------|
| 10-99 UI/L          | 9         | 56.2%        |
| 100-999 UI/L        | 6         | 37.5%        |
| ≥1000 UI/L          | 1         | 6.2%         |
| <b>Total</b>        | <b>16</b> | <b>100 %</b> |

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (IPK)

**Tabla 5.** Relación de la presencia de anti-HBs con las cifras de CD4+. Cuba, 2005-2008.

| Anti-HBs | Cifras de CD4+ |           |           |
|----------|----------------|-----------|-----------|
|          | ≥25 %          | 15-24%    | <15%      |
| <10 UI/L | 6 (42.8%)      | 5 (35.7%) | 3 (21.4%) |
| ≥10 UI/L | 6 (37.5%)      | 6 (37.5%) | 4 (25.0%) |

Fuente: Laboratorio Nacional de Referencia de Hepatitis Virales (IPK)

Micheloud y cols. analizaron a 23 niños con VHC(+)/VIH de transmisión vertical y 6 de ellos desarrollaron SIDA pero con una buena evolución en relación con CD4+ y carga viral de VIH.<sup>25</sup> En otro estudio realizado en niños entre 4 y 6 años divididos en 3 grupos: VIH(-), VIH y VHC(+)/VIH, reportaron bajos niveles de CD4+ en los grupos VIH y VHC(+)/VIH.<sup>26</sup>

En cuanto a la calidad de la respuesta predominaron los títulos hipoprotectores (10-99 UI/L), esto coincide con lo reportado en la literatura de las bajas respuestas de anti-HBs en estos pacientes.<sup>27</sup> En Cuba, a los niños con VIH se les administra la vacuna recombinante cubana Heberbiovac HB® según el esquema de vacunación orientado y teniendo en cuenta el conteo de CD4+ al momento de su aplicación. Los niños VIH tienen una baja seroconversión a la inmunización con HB y los anticuerpos declinan más rápido en comparación con los niños sanos.<sup>27,28</sup>

En Brasil, compararon la persistencia de anti-HBs en niños con VIH y niños sanos con tiempo similar de la última dosis de vacuna contra HB, 24% de los VIH positivos fueron anti-HBs positivos contra 87% de los niños sanos y los TPG fueron de 118 y 298 UI/L, respectivamente.<sup>29</sup> Siriaksorn y cols. analizaron la prevalencia de anti-HBs en niños VIH después de la recuperación inmune posterior a la TARGA y solo 1% de los estudiados tenía anticuerpos protectores.<sup>27</sup> Pippi y cols. encontraron en 84 niños con VIH que la seroconversión después de la vacuna fue 59.5% en los tratados con TARGA y 44.4% en los niños que no han tenido tratamiento antiretroviral, y el conteo de CD4+ no fue asociado con la seroconversión.<sup>28</sup>

En general la re-vacunación se recomienda en los pacientes VIH cuando los títulos de anti-HBs son inferiores a las 10 UI/L.<sup>30</sup>

No se ha estudiado bien la eficacia de una dosis de refuerzo adicional en estos niños con recuperación inmunológica y TARGA.<sup>27,31</sup> En un trabajo conducido por Lao-araya y cols. para determinar la respuesta de anti-HBs después de la recuperación inmunológica y TARGA en niños con VIH con historia de vacunación anterior, se les administró 10 µg de vacuna recombinante HB en 3 dosis (0, 2, 6 meses) cuando tenían bajos niveles de detección de ARN/VIH y la respuesta fue de 17.4, 82.5 y 92.1% a los 2, 6 y 7 meses después de la primera dosis, por lo que los niños VIH con inmunidad recuperada parecen beneficiarse con 3 dosis de re-vacunación.<sup>29</sup> Otros autores también recomiendan la utilización de 3 dosis de vacuna HB en pacientes VIH que no responden a los esquemas de vacunación normal.<sup>32-34</sup>

En nuestra experiencia, sólo con 2 dosis de refuerzo de la vacuna se logró un aumento significativo de los TPG de anti-HBs, lo que habla a favor de la eficacia de la vacuna recombinante cubana.

En los niños con mejor estado inmunológico (CD4+ ≥25%) se observa un discreto predominio de títulos <10 UI/L (no respondedores), sin embargo, el análisis estadístico no arrojó ninguna significación por lo reducida de la muestra. Se plantea que un elevado conteo de CD4+ y bajos niveles de viremia de VIH son necesarios para lograr una adecuada respuesta a la vacuna de HB.<sup>30</sup> No obstante, en Polonia reportaron

14.3% de VIH seropositivos con títulos de anti-HBs hipoprotectores a pesar de tener los CD4+ inferiores a 200 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>33</sup> Otros autores plantean que pueden obtenerse respuestas de anti-HBs bajas, aún con elevado conteo de CD4+ y a la administración de altas dosis de vacuna contra la HB.<sup>34</sup>

## Conclusiones

El 73.3% de los 30 niños con VIH estudiados tenían algún marcador de exposición y protección al VHB y de exposición y/o infección al VHC. No se encontró positividad al HBsAg. El 10% de los niños tenían presencia de anti-HBc y la prevalencia de anti-VHC fue de 10%. No se encontró significación estadística entre presencia de anti-VHC y sexo, color de la piel, vías de transmisión, ASAT, CD4+ y carga viral VIH. El 53.3% de los niños estaban protegidos contra el VHB, el TPG de los anti-HBs fue 19.29 UI/L, predominando los títulos hipoprotectores, no existiendo asociación estadística entre los títulos de anti-HBs y el conteo de CD4+, en los niños revacunados hubo un incremento en el TPG de 104.58 UI/L. Hubo asociación estadística entre anti-VHC y ALT pero no se encontró relación de los marcadores virales con el tratamiento antirretroviral ni con la clasificación del SIDA en niños y adolescentes.

## Referencias

- Muzio V, Pentón E. El virus de la hepatitis B. En: Padrón GJ, ed. Bases moleculares para el diagnóstico de las hepatitis virales. Editorial Elfos Scientiae. La Habana, 1998. p.119-59.
- Padrón GJ, Morales J. El virus de la hepatitis C. En: Padrón GJ, ed. Bases moleculares para el diagnóstico de las hepatitis virales. Editorial Elfos Scientiae. La Habana, 1998. p.161-84.
- Krain A, Wisnivesky JP, Garland E. Prevalence of human immunodeficiency virus testing in patients with hepatitis B and C infection. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79:51-6.
- Sheng WH. Impact of chronic hepatitis B virus (HBV) infection on outcomes of patients infected with HIV in area where HBV infection is hyperendemic. *Clin Infect Dis* 2004;38:1471-77.
- Taylor LE. Delivering care to injection drug users coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2005;40:S355-61.
- Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol* 2008;48(2):353-67.
- Abrams EJ. Opportunistic infections and other clinical manifestations of HIV diseases in children. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:79-108.
- Shivraj SO, Chattopadhyaya D, Grover G, Kumar A, Baveja UK. Role of HCV coinfection towards disease progression and survival in HIV-1 infected children: a follow-up study of 10 years. *J Trop Pediatr* 2006;52(3):206-11.
- Omata M, Ito Y, Yosuka O, Imazaki F, Tagawa M, Takano S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of eight-week course of recombinant alpha-interferon for chronic non-A, non-B hepatitis. *Dig Dis Sci* 1991;36(9):1277-82.
- Centers for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(RR-12):1-15.
- Centers for Diseases Control and Prevention. 1993 revised classification system for human immunodeficiency virus infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992;41:1-19.
- Valdivia I, Ochoa R, Trujillo J, Delahanty A, Ventura J, Ortega D et al. Importancia del pesquiasaje de hepatitis virales en el diseño de estrategias de vacunación. *VacciMonitor*. 2005;14(2):7-12.
- Martínez JF, Pérez A, Montalvo MC, Rodríguez L, Gutiérrez A, Rodríguez L. Seroprevalencia y factores asociados a la hepatitis C en los municipios Playa y Marianao. *Rev Panam Infectol* 2005;7(3):8-14.
- Toussi SS, Abadi J, Rosenberg M, Levanon D. Prevalence of hepatitis B and C virus infections in children infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2007;15:45(6):795-8.
- Telatela SP, Matte MI, Munubhi EK. Seroprevalence of hepatitis B and C viral coinfections among children attending the paediatric HIV care and treatment center at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *BMC Public Health* 2007;22(7):338.
- Yerly S, Quadri R, Negro F, Barbe KP, Cheseaux JJ, Burgisser P, et al. Nosocomial outbreak of multiple bloodborne viral infections. *J Infect Dis* 2001;184(3):369-72.
- Rodríguez L, Collado-Mesa F, Aragón U, Díaz B, Rivero J. Hepatitis B virus exposure in human immunodeficiency virus seropositive Cuban patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000;95(2):243-5.

18. Bello M, Rodríguez L, Gutierrez A, Sariego S, Montalvo MC, Sánchez A. Detección de marcadores de hepatitis B y hepatitis C en pacientes VIH positivos, 2000-2004. *Rev Cub Med Trop* 2005;57(3):112-3.
19. Mendes-Correa MC, Barone AA, Cavalheiro N, Tengan FM, Guastini C. Prevalence of hepatitis B and C in the sera of patients with HIV infection in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000;42(2):81-5
20. Geffriaud C, Poynard T, Delfraissy JF, Bedosa P, Naveau S, Bouree P, et al. Hepatic involvement in HIV 1 virus infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1988;12(5):465-72.
21. Bini L. Prevalence and predictors of HIV coinfection in patients with chronic hepatitis C: A.U.S multicenter study. *Gastroenterology* 2004;126(Suppl 2):A-672 (Abstract 174).
22. Saravanan S, Velu V, Kumarasamy N, Nandakumar S, Murgael KG, Balakrishnan P, et al. Coinfection of hepatitis B and hepatitis C virus in HIV infected patients in south India. *World J Gastroenterol* 2007;13(37):5015-20.
23. Otedo AE. HBV, HIV co-infection at Kisumu District Hospital, Kenya. *East Afr Med J* 2004;81(12):626-30.
24. Fonquernie L, Serfaty L, Charrois A, Wendum D, Lefebvre B, Girard PM, et al. Significance of hepatitis C virus coinfection with persistently normal alanineaminotransferase levels in HIV-1 infected patients. *HIV Med* 2004;5(5):385-90.
25. Micheloud D, Jensen J, Bellón JM, Gurbindo D, de José MI, Moreno D, et al. Slow progression of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus disease in a cohort of coinfecting children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(9):846-9.
26. Voiculescu CL, Balasoiu M, Turculeanu A, Radu C, Avramescu C, Radu E. Different patterns of some systemic immunological cell markers in HIV only and HIV/HCV infected children. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996;7(1):31-6.
27. Siriakorn S, Punthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV infected children with immune recovery after active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2006;24(16):3095-9.
28. Pippi F, Bracciale L, Stolzuoli L, Giaccherini R, Montomoli E, Gentile C, et al. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV infected children in Tanzania. *HIV Med* 2008;11. In press.
29. Fernandes SJ, Shlessarenko N, Souto FJ. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2008;26(8):1032-7.
30. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 2005;118(Suppl 10A):75S-83S.
31. Lao-araya M, Puthanakit T, Aupibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re vaccination in HIV infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2007;25(29):5324-9.
32. Rey D, Krantz V, Partisani M, Schmitt MP, Meyer P, Libbrecht E, et al. Increasing the number of hepatitis vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-1 infected patients. Effect on HIV-1 viral load. *Vaccine* 2000;18(13):1161-5.
33. Kalinowska-Nowak A, Bociaga Jasik M, Garlicki A, Mach T. Efficacy of vaccination against hepatitis B in adult with HIV infection. *Przegl Epidemiol* 2007;61(2):339-47.
34. Cruciani M, Mengoli C, Serpelloni G, Lanza A, Gomma M, Nardi S, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine with high dose and increasing number of infections in HIV infected adult patients, Italy. *Vaccine* 2008;25:140-5.