

VIRUS DE LA HEPATITIS B E INFECCIÓN POR VIH/SIDA EN NIÑOS

MAIRA PATRICIA SÁNCHEZ-PÉREZ, M.D.¹

RESUMEN

La infección por VIH/SIDA en niños ha aumentado a nivel mundial y en nuestro medio no es la excepción, aunque desde hace muchos años se ha cambiado la historia natural de la enfermedad utilizando la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART). La manera más frecuente de transmisión del Virus de la Hepatitis B (VHB) son contactos con sangre o fluidos y a través de actividad sexual. La infección por VIH/SIDA es una enfermedad viral progresiva caracterizada por el desarreglo inmune. La infección concurrente de VIH con VHB y hepatitis C (VHC) se asocia con incremento en la severidad y empeora el pronóstico de la enfermedad hepática.

Palabras claves: Virus de hepatitis b, Virus de inmunodeficiencia humana, Coinfección, Niños

INTRODUCCIÓN

La infección por VIH/SIDA en niños ha aumentado a nivel mundial y en nuestro medio no es la excepción, aunque desde hace muchos años se ha cambiado la historia natural de la enfermedad utilizando la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART). En particular, la manera de transmisión del VIH son contactos con sangre y a través de actividad sexual, dos de los más importantes factores de riesgo para adquirir virus de hepatitis B (VHB)¹⁻⁴.

Según la OMS, la coinfección de VIH con VHB y hepatitis C (VHC) se asocia con incremento en la severidad y empeora el pronóstico de la enfermedad hepática pudiendo llevar a infección crónica, cirrosis, cáncer y muerte². Alrededor de 600000 personas mueren cada año debido a consecuencias de hepatitis aguda o crónica; cerca del 25% de los adultos quienes se convirtieron en infectados crónicos durante la infancia mueren de cáncer o cirrosis². Por tanto hay necesidad de proteger la población infectada por VIH del virus de la hepatitis B. El incremento de la vulnerabilidad de niños

SUMMARY

HIV/AIDS in children has increased worldwide and in our environment is no exception, although for many years has changed the natural history of disease using highly effective antiretroviral therapy (HAART). The most frequent way of transmission of Hepatitis B Virus (HBV) is contact with blood or body fluids and by sexual activity. HIV/AIDS is a viral disease characterized by progressive immune disorder. HIV concurrent infection with HBV and hepatitis C virus (HCV) is associated with increased severity and worsens the prognosis of liver disease.

Key words: Hepatitis B virus, Human immunodeficiency virus, Coinfection, Children

infectados con VIH ante muchas infecciones, exige la prioridad de asegurarles la protección con vacunas para enfermedades inmunoprevenibles. Se puede disminuir la incidencia de hepatitis B, mediante el uso de la vacuna según los esquemas propuestos por la OMS². En general, no se recomienda verificar su seroconversión y seroprotección pero debido a que en el paciente con VIH la respuesta inmune depende de múltiples interacciones, es pertinente hacerlo.

En la literatura mundial se encuentran algunos estudios que han indicado que la tasa de seroconversión después de vacunación contra el VHB son bajas en niños infectados con VIH, comparado con tasas de > 90% entre población sana. Simani et al.³, en África Subsahariana encontraron una prevalencia alta para seroconversión positiva a virus de hepatitis B del 89.3% en niños entre los 5 y 24 meses de edad. En 2010 en Brasil, Pessoa et al.⁴, encontraron que el 40.5% de los adolescentes con VIH tenían seroconversión positiva comparado con el 78.3% en adolescentes sanos. En 2009, Abzug et al.⁵, encontraron en niños escolares con VIH seroconversión del 24% y al revacunarlos, ésta incrementó al 46% a las 8 semanas del nuevo esquema. En 2009, en España, Fernández-Ibieta et al.⁶, en un estudio de 121 niños con VIH, observaron una prevalencia de anticuerpos para el virus de hepatitis B del 16.5% con mayor proporción de estos en el estadio A (20%), frente al B (16%) y al C (9.4%),

¹Pediatra. Gastroenteróloga. Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia

disminuyendo este porcentaje según el tiempo transcurrido desde la vacunación al 36.8% en niños vacunados hacia menos de 3 años frente al 7.4% hacia más de 12 años. En Cali, Colombia (López P. Seroconversión contra infecciones virales en niños con VIH/SIDA. Observaciones no publicadas) reportó una seroconversión del 20% para el VHB, pero en este estudio no tuvieron en cuenta posibles factores de riesgo o confusores asociados a esta inadecuada respuesta.

VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El VHB es un hepadnavirus tipo I, que contiene doble cadena circular de DNA, la cual se le denomina virión y está recubierta por una membrana externa lipídica (Ags VHB); su diámetro total es de 42 nm. Su período de incubación es de 45 a 160 días con un promedio de 90 días^{1,2}.

Epidemiología. Se han determinado patrones geográficos según la prevalencia del VHB y se ha clasificado como: **Prevalencia baja:** países con AgsVHB 0,2-0,9% y anticuerpos para AgsVHB (AcAgsVHB) entre 4 y 6%, aquí tenemos a Norteamérica, Europa Occidental y Australia; **Prevalencia media:** países con AgsVHB 2-7% y AcAgsVHB 20-55%. Dentro de estos están Japón, Europa Oriental, Mediterráneo, Asia Suroccidental, centro y sur América y Asia suroriental⁷⁻¹¹. Colombia es un país con prevalencia de endemidad moderada; con una incidencia en el 2008 hasta 3 casos/100000 habitantes. Tenemos una seroprevalencia de 2-5% de AgsVHB¹²⁻¹⁴; **Prevalencia alta:** con AgsVHB 8-20% y AcAgsVHB 70-95%. La hepatitis B es endémica en China y otras partes de Asia. Altas tasas de infección crónica son también encontradas en el Amazonas y la parte sureste, Este y Central de Europa. En India se estima 2-5% de la población general está infectada crónicamente seguida de menos de 1% de Europa occidental y Norteamérica^{2,7-11}.

Factores de riesgo. La manera más frecuente de transmisión del Virus de la Hepatitis B (VHB) son contactos con sangre o fluidos y a través de actividad sexual. El riesgo de adquirir la infección perinatal, sino se toman las medidas preventivas adecuadas. Al nacer desde una madre infectada con el virus y que tiene presencia de antígeno de superficie para hepatitis B (AgsHB) y antígeno e (que explica replicabilidad aumentada del virus) (AgeHB) el riesgo se incrementa entre 70 y 90% y desde una madre Age negativa éste riesgo aunque sigue presente es menor (5 al 20%)^{1,2,9-11}.

Fisiopatología. La infección por parte del VHB depende de la interacción que éste haga con el huésped y de su respuesta inmunológica. En una hepatitis aguda autolimitada, la mayoría de los viriones del VHB son depurados en la fase de incubación previa al inicio de las manifestaciones clínicas^{7,9,11}.

Manifestaciones clínicas. El curso de la infección aguda por el VHB en niños es variable y podría no ser distinguida desde otras formas de hepatitis virales. La infección se puede presentar con una variedad de signos y síntomas, incluyendo la enfermedad subaguda con síntomas inespecíficos (anorexia, náusea o malestar general), hepatitis clínica con ictericia o hepatitis fulminante. En niños inmunosuprimidos el riesgo de cronicidad es mucho mayor. La infección crónica puede ser asintomática o asociarse a fatiga ó dolor abdominal en el cuadrante superior derecho u ocasionalmente presentan manifestaciones extrahepáticas como artralgia, artritis, rash macupapular, glomérulonefritis membrano-proliferativa^{1,7,8,10,11}. La hepatitis crónica se define por la persistencia de la infección superior a 6 meses y puede evolucionar a daño hepático progresivo hasta en 15 a 40% de casos, con desarrollo de cirrosis e insuficiencia hepática y/o hepatocarcinoma que finalmente llevan a la muerte, a menos que sean llevados a trasplante oportunamente^{10,11}.

Complicaciones. Hepatocarcinoma: en la infección crónica, el genoma del virus B se incorpora al hepatocito y puede causar mutaciones que dan origen a células hepáticas aberrantes que evolucionarán hacia el desarrollo de hepatocarcinoma^{9,11}. La seropositividad para el antígeno de superficie de hepatitis B (AgsVHB) es uno de los factores de riesgo más importantes. Este riesgo va en rangos desde 5 a 98 veces con un riesgo atribuible de 8 a 94%¹⁵. El VHB causa cáncer hepático con una incidencia estimada de 1/1000 portadores sin cirrosis y de 5% en portadores con cirrosis por año^{1,10,11,15}. La coinfección con otros virus hepatotrofos (C y D) así como el VIH aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad^{15,16}. **Cirrosis:** se ha encontrado un aumento significativo en el riesgo de presentar cirrosis con niveles altos de DNA-VHB. Esta complicación puede progresar a insuficiencia hepática e hipertensión portal, llegando a cumplir criterios de trasplante^{9,16}.

Diagnóstico. En hepatitis aguda con pacientes con sospecha clínica debe realizarse inicialmente una bioquímica de la función hepática con aminotransferasas, bilirrubina y albúmina, un

hemograma con recuento de plaquetas y coagulación con la determinación del ratio normalizado internacional (INR)^{10,17}. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la determinación de los antígenos y anticuerpos específicos en suero (Tabla 1). En la fase activa de la infección se recomienda realizar determinaciones de la ALT cada una o dos semanas hasta que ésta empiece a descender, así como del AgsVHB a los 3 y 6 meses después del comienzo de la enfermedad con el fin de descartar la evolución a infección crónica¹⁷.

Tratamiento. El tratamiento de la hepatitis B está dirigido a interrumpir la historia natural al suprimir la replicación del VHB antes de que se desarrolle cualquier daño celular hepático significativo e irreversible. No hay un tratamiento específico disponible para la infección aguda. La infección crónica en adultos puede ser tratada con inmunomodulador interferón-alfa (interferón alfa-2b y peginterferon alfa-2a) y análogos nucleósidos como lamivudina, adefovir o etecavir. En niños hay pocos datos disponibles para su manejo, pero muchos estudios indican que aproximadamente 30% de los niños con incremento en la concentración de aminotransferasas quienes son tratados con interferón alfa-2b por 6 meses pierden AgeHB, comparado con aproximadamente 10% de los niños no tratados. Niños coinfectados con VIH podrían recibir lamivudina aprovechando su tratamiento de base¹⁰. Solamente está indicado el tratamiento: en pacientes con hepatitis B aguda fulminante hasta que se les realice el trasplante y

en enfermedad prolongada o severa (INR mayor del 1.5, o ictericia mayor de 10 semanas) hasta que se produzca el aclaramiento del AgsVHB¹⁸.

Prevención. El VHB no se replica fácil *in vitro* en cultivos celulares de rutina. El descubrimiento en 1965 del antígeno de superficie del VHB (AgsVHB) en la sangre de portadores humanos le abrió las puertas a la vacuna y obtuvo licencia en 1981 y en 1986^{2,19}. En 1992, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó que todos los países incluyeran la vacuna para el VHB en su rutina de programa de inmunización. Existen varios estudios que han demostrado que las vacunas actuales del mercado poseen altas tasas de seroconversión (> 95%) e inducen adecuados niveles de anticuerpos cuando son administradas en esquemas de 0, 2 y 6 y 2, 4 y 6 meses (CDC, Merck Sharpe & Dohme®, Glaxo Smith Kline Beecham®, datos no publicados). Cuando se usa el esquema de cuatro dosis, de 0, 1, 2 y 12 meses, la última dosis, es necesaria para incrementar los títulos finales de AcAgsVHB^{2,17,19-21}. El Programa Ampliado de Inmunización PAI 2001 de nuestro país, utiliza el esquema de 0, 2 y 6 meses. Existe un esquema de inmunización alterno para niños y adolescentes, en el que se aplican 3 dosis: 0, 1 y 6 meses. El esquema alternativo aplica 4 dosis: 0, 1, 2 y 12 meses, brindando una protección más rápida. Se utiliza en el caso de personas más expuestas al riesgo de contraer la enfermedad²¹. Los niveles seroprotectores cuantitativos de AcAgsVHB 10 mUI/ml se alcanzan

Tabla 1
Laboratorios para el diagnóstico de hepatitis B

Estado de la infección	AgsVHB*	Anti-HBs*	IgG-HBc**	IgM-HBc**	AgeHB***	Anti-HBe***	DNA VHB
Inmunización Natural	-	+	+	-	-	-	-
Vacunado	-	+	-	-	-	-	-
Infección aguda temprana	+	-	+	+	+	-	+
Infección aguda en resolución	+	-	+	+	-	+	-
Infección crónica con baja infectividad	+	-	+	-	-	+	-
Infección crónica con infectividad alta	+	-	+	-	+	-	+

*Antígeno de superficie y anticuerpo contra el antígeno de superficie del VHB.

**Anticuerpos contra el antígeno del core del VHB.

***Antígeno "e" y anticuerpo contra el antígeno "e" del VHB.

cuando la vacuna para el VHB se administra en variedad de esquemas. En general, no se recomienda verificar la seroconversión (que es cualquier nivel cuantitativo que genera la vacuna pero independiente que llegue o no a niveles de seroprotección), pero sí es indispensable determinar la seroprotección (niveles cuantitativos por encima de 10 mU/ml), sobre todo en recién nacidos hijos de madres AgsVHB positivas, inmuno-deprimidos, pacientes en hemodiálisis, personas VIH (+), contactos sexuales con portadores crónicos, en expuestos tras contacto percutáneo y en trabajadores expuestos habitualmente a tal riesgo biológico^{10,17,19-21}.

Pronóstico. El riesgo de progresión a una infección crónica varía, siendo inversamente proporcional a la edad de contagio: del 90% en recién nacidos, del 25 al 50% en niños entre el año y los 5 años y sólo menos del 5% en niños mayores y adultos^{10,11,15,16}.

INFECCIÓN POR VIH/SIDA

La infección por VIH/SIDA es una enfermedad viral progresiva caracterizada por el desarreglo inmune^{22,23}. Se habla en el 2008 de una prevalencia de 33.4 millones de infectado en el mundo. El fondo de las naciones unidas para la infancia (UNICEF), en el 2007 describe que 2.5 millones de infectados son niños < de 15 años. Cada año aparecen 420000 nuevos infectados y aproximadamente mueren 330000 niños o niñas en el mundo por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Más de 15 millones de menores de 18 años han perdido a uno o ambos padres a causa del SIDA, y varios millones más se encuentran en una situación vulnerable²⁴. En Colombia para 2007 según el registro de la Organización de Naciones Unidas para el SIDA (ONUSIDA) se registran sólo 26000 personas con SIDA. Sin embargo, se estima que este número es mayor, pudiendo aumentar en aproximadamente 179000 entre mujeres y hombres, entre ellos se cuantifican 2074 niños²⁴.

La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) es efectiva en inhibir la replicación del VIH y la asociada progresión de la enfermedad y ha modificado dramáticamente el curso del SIDA. En países pobres, la combinación del desarreglo inmune inducido por VIH, las infecciones entéricas y la desnutrición, producen consecuencias letales como lo demuestra el índice de mortalidad observado en la niñez²². Los Centros para Control y Prevención de la Enfermedad (CDC), han recomendado una clasificación para niños menores de 13 años de edad, que incluye criterios clínicos e

inmunológicos. Hay tres clases clínicas: A, B y C (verdadero SIDA): que va desde sintomatología leve como linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis o infecciones recurrentes como sinusitis u otitis en el estadio A, siguiendo con anemia, neutropenia, candidiasis orofaríngea, diarrea crónica, herpes zoster, varicela diseminada, etc., en el estadio B, hasta presentar infecciones bacterianas severas, múltiples o recurrentes, como criptococosis extrapulmonar, *Mycobacterium tuberculosis* e histoplasmosis diseminada o sarcoma de kaposi en el estadio C.

Existen tres clases inmunológicas: 1, 2 y 3, éstas últimas corresponden a los niveles de %CD4 (<14%, 15-24% y >25%); siendo el de mayor desarreglo inmune el de < 14% y de tener un buen estado inmunológico aquel que tiene > 25%. El esquema de clasificación es designado en estados de la enfermedad, y define la probabilidad de un resultado estable o progresivo. En adición, la carga viral puede ser cuantitativamente determinada y tiene valor pronóstico, es decir, a menor carga viral, mejor es la evolución clínica del paciente.

La clasificación del paciente direcciona hacia la terapia HAART. No hay un acuerdo universal para iniciar la terapia antirretroviral. Sin embargo, la mayoría de clínicos realizan un manejo agresivo que incluye la iniciación del tratamiento en todos los niños menores de 12 años y en quienes demuestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños sin signos o síntomas, pero en quienes hay un moderado o severo compromiso inmune, también son candidatos para el tratamiento. El tratamiento usualmente consiste en la combinación de 3 medicamentos, que incluyen dos inhibidores de la transcriptasa reversa viral y un inhibidor de la proteasa viral. Debido a que cada vez más se prolonga la sobrevida de los niños infectados con VIH, el número de niños con infección VIH ha crecido, y su manejo rutinario está siendo transferido desde los centros de referencia hacia los médicos familiares^{22,23}.

HEPATITIS B E INFECCIÓN POR VIH/SIDA EN PEDIATRÍA

La infección concurrente de VIH con VHB y hepatitis C (VHC) se asocia con incremento en la severidad y empeora el pronóstico de la enfermedad hepática^{25,26}.

Epidemiología. Globalmente se estima que alrededor

del 10% de la población tiene coinfección de VIH y VHB, siendo en África Sub-Sahariana cerca del 90% de 2.5 millones de niños con VIH³; en China, 90% de los recién nacidos de madres con VIH quienes están expuestos perinatalmente y no reciben profilaxis postexposición desarrollan infección crónica por VHB²⁶. La coinfección es asociada con mayor replicación y viremia de VHB, persistencia de antígeno de superficie de hepatitis B, y altas tasas de enfermedad crónica, superinfección, reactivación, transmisión y hepatitis crónica activa, cirrosis y muerte^{26,27-30}.

Fisiopatología. La infección por el virus de la hepatitis B causa lesión primaria por mecanismos inmunológicos que también puede ocurrir en personas infectadas con VIH; la coinfección, usualmente resulta en incremento de los niveles de antígenos de HBe y HB core e incremento de la actividad de la DNA polimerasa². El efecto de la inmunosupresión desde VIH y portadores de VHB resulta en incremento de la replicación de VHB, pero la inflamación hepática disminuye, así como los valores de las aminotransferasas (esto posiblemente se explica por el efecto de la lamivudina y zidovudina)^{1,2,27-29}. Personas con infección por VIH tienen un mayor riesgo de ser portadores crónicos de Hepatitis B. La reactivación del VHB puede ocurrir en infección por VIH en pacientes que previamente consideraban estar inmunes con la presencia de anticuerpos antígenos de superficie circulantes para Hepatitis B^{22,29}. Quienes tienen VIH sin VHB tienden a tener mayores conteos de CD4 que aquellos portadores de VHB y esto, tiene una mayor implicación en la morbi-mortalidad³⁰.

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON VIH/SIDA

En el paciente con VIH la respuesta a la vacunación depende de múltiples interacciones: la presentación del antígeno, células T y B como moduladores por linfocinas y disminución de las células CD4^{21,22,30,31}. Una rápida disminución en los anticuerpos contra el antígeno de superficie (AcAgsVHB) ha sido reportada en quienes tienen VIH con historia de VHB y VHC. Un fenómeno similar es reportado en personas infectadas con VIH quienes inicialmente respondieron a la vacunación VHB³¹, por ello es pertinente verificar la seroprotección. En gran parte de estos niños la duración de los anticuerpos de antígeno de superficie es corta, se ha sugerido que de no obtenerse los niveles protectores al realizarle estudios de marcadores post-vacunales (determinación cuantitativa del AcAgsVHB) 1-3 meses después de completar el esquema, si tiene < 10 UI/L de

AcAgsVHB y es AgsVHB negativo, se debe administrar otras 3 dosis de vacuna^{1-3,21}.

La administración de la terapia altamente efectiva (HAART) contra el VIH, mejora el estado inmunológico de los niños, mejorando el conteo de células CD4, reduciendo la carga viral, mejorando el estado nutricional y el desarrollo pondo-estatural y es posible que estas condiciones, son las que ayudan a mejorar ésta respuesta protectora al reinmunizar^{4,23}.

Algunos estudios han indicado que la tasa de seroconversión después de vacunación VHB son bajas en niños (12%-78%), adolescentes y adultos (18%-56%)³⁻⁵ infectados con VIH, comparado con tasas de > 90% entre población sana³. Simani et al., en África Sub-sahariana encontraron una prevalencia alta para seroconversión positiva a virus de hepatitis B 89,3% en niños entre los 5 y 24 meses de edad³. En 2010, en Brasil, Pessoa et al., encontraron 40,5% de adolescentes con VIH tenían seroconversión positiva comparado con 78,3% en adolescentes sanos⁴. La OMS región Europea, recomienda inmunización para infectados con VIH de manera individual, basados en el grado de inmunosupresión inducido por el virus. No recomiendan vacunar hasta recuperar el sistema inmune con terapia antirretroviral altamente activa (HAART). En 2002, Brasil en su programa de inmunización recomienda el uso de doble dosis de vacuna de VHB (es decir, que en vez de utilizar 10µg se utilicen 20µ por dosis de vacuna) para niños infectados con VIH y en el 2007, adicionaron una cuarta dosis en el esquema de vacunación⁴. En 2009, Abzug et al⁵. encontraron en niños con VIH 24% de seroconversión y al revacunar, ésta incrementó a 46% a las 8 semanas del nuevo esquema (Tabla 2). La primera vez que se evaluó la inmunidad para enfermedades inmunoprevenibles virales en niños de la ciudad de Medellín, se encontró una proporción de seropositividad del 25,3% y asociación entre seropositividad, dosis de vacuna y edad, para la hepatitis B como indicador de la efectividad de las acciones de vacunación del Programa Ampliado de Inmunizaciones. En Colombia, en un grupo de estudiantes de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander, la seroconversión luego de 3 dosis de vacuna para el VHB fue del 93,9% (Velasco CA, Gentil AG, Amado AM, Rueda L, Rojas JP. Seroconversión para hepatitis B en estudiantes de una

Tabla 2

Resumen comparativo de estudios referidos de prevalencias de seroprotección de la vacuna de hepatitis B en niños con infección por VIH/SIDA

Autor	Año	Lugar	N	Técnica	Terapia HAART	Prevalencia seroprotección (%)
Simani O et al. ³	2008	Africa	51	No referida	Sí	84,3
Pippi et al. ³²	2008	Tanzania	84	No referida	Sí	59,5
Pessoa S et al. ⁴	2009	Brasil	40	No referida	Sí	45
Wilson et al. ³³	2001	New York	71	No referido	Sí	41,1
Abzug et al. ⁵	2006	USA	204	No referido	Sí	24
López P (Observaciones)		Colombia				20
Fernández M, et al. ⁶	2008	España	121	No referido	Sí	16,5

Facultad de Salud luego de 3 dosis de vacuna para el VHB. Observaciones no publicadas).

En la revisión de la literatura mundial, se han encontrado algunos estudios sobre seroconversión en niños con VIH en vacunas para Hepatitis A³⁴, *Haemophilus Influenza* tipo b^{35,36}, Sarampión³⁷, Varicela³⁸, Influenza³⁹ y Neumococo⁴⁰⁻⁴³. En Cali, Colombia, López P et al., observaron una seroconversión del 20% para el virus de Hepatitis B (datos no publicados), pero en este estudio no tuvieron en cuenta posibles factores de riesgo o confusores asociados a esta inadecuada respuesta.

REFERENCIAS

- Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in Children. *Semin Liver Dis* 2003; 23:59-68
- World Health Organization. Hepatitis B. 2010. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
- Simani OE, Leroux-Roels G, Francois G, Burnett RJ, Meheus A, Mphahlele MJ. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009; 27: 146-151
- Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E, Gouvea A, De Moraes-Pinto MI, Succi R. Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART. *Vaccine* 2010; 28: 1606-1612
- Abzug MJ, Warshaw M, Rosenblatt HM, Levin MJ, Nachman SA, Pelton SI, et al. Immunogenicity and Immunologic Memory after Hepatitis B Virus Booster Vaccination in HIV-Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2009; 200: 935-954
- Fernández-Ibieta M, Ramos JT, González-Tome MI, Guillen S, Navarro M, Cilleruelo MJ. Anticuerpos anti-VHB y VHA en niños y adolescentes con VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:449-452
- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA. Hepatitis B. En: *Infectious Disease in Children (AAP) Red Book*. 27 Editions. USA 2006: 169-171
- Feigin RDD, Cherry JD, Demmier G, Kaplan SL. Hepatitis. En: Fletcher J, Dudlick M, editors. *Textbook of Infectious Diseases*. Fifth Edition. Cincinnati. Saunders Editores. 2004: 658-667
- Boxal EH, Sira J, Davies P, Sleight E, Dhillon AP, Sheuer PJ, et al. Natural history of Hepatitis b in perinatally infected carriers, *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2004; 89: F456-F460
- Idrovo V. Hepatitis por virus B. *Rev Col Gastroenterol* 2007; 22: 111-117
- Idrovo V, Suárez CY, Alvarez P. Epidemiología e historia natural de la hepatitis B. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24 (Supl1): 4-12
- Sistema de vigilancia en Salud pública. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Situación hepatitis B en Colombia. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2004; 9: 113-124
- Sistema de vigilancia en Salud pública. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Comportamiento epidemiológico la hepatitis B, Colombia, 2005. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2006; 11: 65-67
- Sistema de vigilancia en Salud pública. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud. Hepatitis B. *Inf Quinc Epidemiol Nac* 2006; 11: 297-312
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CH, You SL, Lu SN, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma across a Biological Gradient of Serum HBVDNA Level. *JAMA* 2006; 295: 65-70
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, You SI, Chen CHJ. Predicting Cirrhosis Risk based on the level of circulating HBV Viral Load. *Gastroenterology* 2006; 130: 678-686
- Alberta Clinical Practice Guidelines Program. Serological testing for suspected viral hepatitis: summary of the laboratory guidelines for serological testing for suspected viral hepatitis. [Internet]. Alberta Medical Association; March 1997, Update 2006 [acceso 22/5/2009]. Disponible en: http://www.topalbertadoctors.org/PDF/complete%20set/Hepatitis/hepatitis_guideline.pdf
- Sokal E. Drug Treatment of Pediatric Chronic Hepatitis B. *Pediatr Drugs* 2002; 4: 361-369
- Williams IT, et al. Long term antibody response to hepatitis B vaccination beginning at birth and to subsequent booster vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:157-163

20. Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the November 22, 1991. MMWR 1991; 40 (RR-13): 1-19
21. López P. Hepatitis B. En: López P, Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), Sociedad Colombiana de Pediatría, editores. Consenso para la inmunización del niño en Colombia. Capítulo de Vacunas. Hepatitis B. Colombia: Casa Editorial ACIN. Sociedad Colombiana de Pediatría. 2002: 35-39
22. Pizzo PA, Wilfert CM. En: Pizzo, Pediatric AIDS, Third edition. Chicago. William and Wilkins. Pizzo PA, Wilfert CM editors. 1998: 543-566
23. Velasco CA Prevalencia de *Cyptosporidium* spp. en heces de niños con infección por VIH/SIDA de la Clínica Pediátrica de VIH/SIDA del Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" de Cali, Colombia y posibles factores de riesgo. Colombia Médica (*in press*).
24. Situación de la Epidemia de SIDA. Diciembre de 2007. Disponible en: http://www.onusida.org.co/2007_epiupdate_es.pdf
25. Toro-Rueda C, Blazquez B, Soriano-Vázquez V. Implicaciones diagnósticas, clínicas y terapéuticas de las hepatitis virales en el paciente infectado por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2006; 24 (Supl 1): 30-52
26. Zhou S, Zhao Y, He Y, Li H, Bulterys M, Sun X, et al. Hepatitis B and Hepatitis C Seroprevalence in Children Receiving Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus-1 Infection in China, 2005-2009. J Acquir Immune Defic Syndr 2009 (*in press*)
27. Tobo CV, Dos Santos DE, De Mattos AZ, De Almeida PR, De Mattos AA, Santos B. Prevalencia ambulatorial em um Hospital Geral de marcadores para hepatitis B e C em pacientes com infeccao pelo virus da imunodeficiencia humana. Arq Gastroenterol 2006; 43: 73-76
28. Benhamou Y. Hepatitis B in the HIV-coinfected patient. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: S57-S65
29. Peters D. Diagnosis and management of hepatitis B virus and HIV coinfection top. HIV Med 2007; 15: 163-166
30. Veiga AP, Casseb J, Duarte A. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. Vaccine 2006; 24: 7124-7128
31. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. Am J Med 2005; 118 (10A): 75S-83S
32. 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 Medicine 2008; 9: 519-525
33. Wilson CM, Ellenberg JH, Sawyer MK, Belzer M, Crowley-Nowick PA, Puga A, et al. Serologic response to hepatitis B vaccine in HIV infected and high risk HIV uninfected adolescents in the REACH cohort. Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health. J Adolesc Health 2001; 29 (3 Suppl.): 123-129
34. Yarmohammadi H, Feucht C, Weissman S. Immune Response to Hepatitis A Vaccination in HIV Positive Patients Allerg Clin Immunol J 2003; 111 (2, part 2) Suppl S223
35. Spoulou VI, Tsoumas DL, Papaevangelou VG. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine-induced immunological memory in symptomatic HIV-1-infected children AIDS 2003; 17: 1396-1398
36. Madhi S, Petersen k, Mbbch W, Khoosal M. Reduced effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 315-321
37. Berkelhamer S, Borock, E, Elsen C, Englund J, Jo D, Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Serological Response to Additional Measles Vaccinations in Human Immunodeficiency Virus