



Cribado de virus de hepatitis B en mujeres embarazadas: inmigrantes, y chilenas con conductas de riesgo. Manejo del binomio madre-hijo: Plan piloto

Giannina Izquierdo^{1,2,3}, Susana Bustos⁴, Ángelo González⁵, Luis Córdova², Patricia Riquelme⁴, Federico Liendo⁶, Carolina Villalobos⁶, Marcos Guajardo⁶, Andrea Araneda⁷, Priscila Campoverde⁷, Cecilia Piñera^{2,3}, Edgardo Pino¹, Carolina Guerra¹ y Francisco Zamora⁵

¹Servicio de Neonatología,
Complejo Asistencial Barros Luco
(CABL).

²Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

³Hospital Exequiel González
Cortés (HEGC).

⁴Epidemiología, CABL.

⁵Infectología, CABL.

⁶Unidad de Medicina
Transfusional (UMT), CABL.

⁶Servicio de Ginecología y
Obstetricia, CABL.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
autofinanciado.

Recibido: 28 de diciembre de
2018

Aceptado: 30 de mayo de 2019

Correspondencia a:
Giannina Izquierdo Copiz
gianninai@yahoo.es

Screening of hepatitis B in high risk Chilean and immigrant pregnant women: Management of mother to child transmission

Background: Chile is a low-endemic HBV country, but countries with the highest migratory flow to Chile have an intermediate-high endemicity. In order to avoid vertical transmission of HBV, immunoprophylaxis (IP) in the newborn (NB) is a key factor. **Aim:** To identify HBsAg prevalence in pregnant immigrants and Chilean pregnant women with risk behaviors (RB) and to assess IP use in the NB. **Material and Methods:** Prospective HBsAg screening cohort of immigrant and Chilean pregnant women with RB, between July 1, 2017 and June 30, 2018 in CABL. IP of all NB of reactive HBsAg mothers was assessed. **Results:** 1,415 HBsAg samples, 1,265 immigrants and 150 Chileans with RB. 37 reactive HBsAg. Two false positive. HBsAg prevalence in immigrant pregnant women was 2.7% and 0.66% in Chileans with RB ($p < 0.05$). 91.1% came from Haiti, with a prevalence of 3.5% in our region. All NB (36) received IP with a median of administration of 3:02 h. **Conclusions:** The prevalence in immigrant pregnant women was higher than that reported in the general population and in Chilean women with RB. We proposed the need for universal screening in pregnancy, especially in pregnant women from countries with intermediate-high endemicity.

Keywords: Hepatitis B; vertical transmission; screening; immunoprophylaxis.

Palabras clave: Hepatitis B; cribado; transmisión vertical; cribado; inmunoprofilaxis.

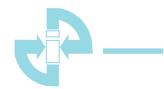
Introducción

El fenómeno migratorio en Chile ha aumentado en forma exponencial en los últimos años, y con ello, las mujeres embarazadas inmigrantes en las maternidades de nuestro país. Chile es un país de baja endemia de virus de hepatitis B (VHB) (< 1%) pero los países de mayor flujo migratorio hacia Chile (Latinoamérica y el Caribe) tienen una endemia intermedia y alta¹⁻³. Se definen regiones de endemia baja a aquellas con una prevalencia de HBsAg de 0,1-2%, intermedia de 2-7% y alta si es > 8%⁴.

El control prenatal actual en nuestro país considera el cribado de VIH, enfermedad de Chagas y sífilis, pero no incorpora VHB, por lo cual desconocemos cuál es la prevalencia de infección crónica por VHB (HBsAg reactivo) en este grupo⁵. El Complejo Asistencial Barros Luco (CABL), atiende a once comunas del área sur de la Región Metropolitana (RM) con una población asignada de aproximadamente 1.200.000 habitantes y alrededor de 4.000 partos por año⁶. En un análisis local sobre la nacionalidad de las mujeres hospitalizadas en la maternidad,

se observó que 18% de los partos del primer semestre del 2017 (1.903 partos) correspondieron a mujeres extranjeras, siendo 58,9 % de nacionalidad haitiana, país donde la prevalencia reportada de infección por VHB fluctúa entre 5 y 8%, es decir, de endemia intermedia y alta^{3,7}.

La transmisión perinatal es la causa más frecuente de infección por VHB en zonas endémicas⁷. Se conoce que el riesgo de una infección crónica por VHB es inversamente proporcional al momento de la adquisición del virus: 90% en los recién nacidos (RNs), 30% si la infección ocurre antes de los 6 años y alrededor de 5% en el niño mayor o el adulto inmunocompetente^{8,9}. La transmisión de VHB al RN ocurre fundamentalmente en el parto por la exposición a fluidos maternos, por lo que es de suma importancia la inmunoprofilaxis (IP) en el RN con vacuna e inmunoglobulina específica (IgHB). Diez a 16% de las infecciones se adquieren en la etapa intrauterina y explican la falla de la IP; éstas se han asociado a una elevada carga viral (> 200.000 copias/ml) y a la presencia de HBeAg (+)¹⁰. Aquella madre con HBsAg y HBeAg (+) tiene 70 a 90% de probabilidad de infectar a su RN y de éstos, 90% evolucionarán hacia enfermedad crónica en un



corto plazo^{11,12}. Por otra parte, las madres con HBsAg (+) y HBeAg (-) infectan a entre 5 y 20% de sus hijos. Con la IP, el riesgo de infección crónica disminuye a 10-15% en madres con HBeAg (+) y a menos de 1% en aquellas con HBeAg negativo^{13,14}.

La IP de VHB es una emergencia en este grupo etario y consiste en la administración de la vacuna pediátrica de VHB (10 µg IM o 0,5 mL de la vacuna adulto de 20 µg) y la IgHB por vía IM, antes de las primeras 12 h de vida, en el mismo tiempo, colocadas en distintos sitios de punción, independiente del peso del RN. Su postergación ha demostrado clara disminución de la efectividad de la medida.

El conocimiento previo al parto del estatus de VHB en las mujeres gestantes permitiría evaluar la necesidad de su tratamiento antiviral, estudiar y vacunar a los contactos y coordinar la obtención de la IP con la Secretaría Regional Ministerial (SEREMI) de Salud con el objetivo de contar con la vacuna e IgHB antes del plazo establecido, sin demoras.

A modo de plan piloto y con el objetivo de dar cumplimiento al Ordinario B12/Nº 0066 del 15 de enero del 2015, el que se refiere al manejo clínico de mujeres embarazadas y RN en el contexto de la hepatitis B⁵, en la maternidad del CABL, a contar del 1 de julio del 2017 se inició el cribado con HBsAg a todas las mujeres gestantes extranjeras, o chilenas con conductas de riesgo (CR), con la finalidad de establecer la real magnitud del problema en este grupo de pacientes en nuestro Servicio de Salud y el manejo oportuno para disminuir la transmisión vertical del VHB.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de HBsAg en las mujeres embarazadas inmigrantes, y en mujeres chilenas embarazadas con CR, y evaluar la capacidad de respuesta de administración de IP (<12 h) en los RNs hijos de madres seropositivas.

Material y Métodos

Estudio de cohorte prospectiva, a modo de plan piloto, de cribado de HBsAg a todas las mujeres embarazadas inmigrantes, y mujeres chilenas embarazadas con CR, entre el 1 de julio 2017 y el 30 de junio 2018 en el CABL.

Para la implementación de este protocolo se realizaron reuniones de capacitación del equipo a cargo (epidemiología, infectología y unidad de medicina transfusional (UMT)) a las matronas del servicio de maternidad, preparto y neonatología, a los médicos gineco-obstetras y neonatólogos.

Se incluyeron todas las mujeres embarazadas extranjeras evaluadas en control ambulatorio en alto riesgo obstétrico (CAROP), hospitalización en maternidad durante la gestación, o que se internaron al momento del parto. También aquellas mujeres embarazadas chilenas

con CR para adquirir infección por VHB definidas como aquellas en situación de calle, drogadicción, otra enfermedad de transmisión sexual (ITS), co-infección por VIH o pareja HBsAg reactivo. Quedó a criterio de la matrona a cargo, incluir mujeres con otras condiciones como ser trabajadora sexual, promiscuidad sexual o portación de *piercing*.

La obtención de muestra para HBsAg se realizó en conjunto con la de otros exámenes de control prenatal. Cada paciente tenía una lista de verificación de los exámenes de cribado: VDRL durante el embarazo y al parto; serología para VIH (segunda muestra si no la tenía tomada); serología para Chagas y HBsAg.

Los HBsAg se determinaron por quimioluminiscencia (ARCHITECT HBsAg Qualitative II, ABBOTT®). Aquellos tomados en preparto que resultaron reactivos se consideraron como valor crítico por UMT y se dio aviso vía telefónica al servicio de origen; los tomados durante la atención habitual fueron rescatados por el servicio correspondiente al día siguiente. A todos los RNs hijos de madre con HBsAg reactivo (independiente de la confirmación del Instituto de Salud Pública (ISP)) se les solicitó IP (Figura 1).

La IP para el RN de las madres diagnosticadas durante el trabajo de parto, fue solicitada por el Servicio de Neonatología telefónicamente a la SEREMI de la Región Metropolitana (RM). Se adjuntó formulario especial vía correo electrónico y una vez autorizada la IP, se retiró en la cámara de frío del SSMS si era en horario hábil o directamente en la oficina de la SEREMI RM, si la solicitud fue en horario inhábil (sábados, domingos o festivos 8-14 h). Si el diagnóstico se realizó durante el embarazo, fue la Unidad de Epidemiología del CABL la que se hizo cargo de la solicitud de IP a las 34 semanas de embarazo aproximadamente. La IP se almacenó con el nombre de la mujer gestante en el Servicio de Neonatología CABL bajo cadena de frío hasta el nacimiento del RN. Se consideró IP adecuada aquella que se administró antes de las 12 h de vida.

Todos los HBsAg reactivos fueron derivados al Instituto de Salud Pública (ISP) para su confirmación. Una vez confirmados se realizó la notificación correspondiente a la autoridad sanitaria por el médico tratante o Unidad de Epidemiología CABL y la IP realizada al RN se documentó en el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI). Todos estos documentos fueron enviados a la SEREMI asegurando de esta forma la trazabilidad del examen y de la IP.

Las madres fueron derivadas a infectología del CABL para estudio y eventual tratamiento y a los RNs a seguimiento en infectología pediátrica del Hospital Exequiel González Cortés (HEGC).

Se confeccionaron bases de datos anónimas en todas las unidades involucradas (infectología para el registro

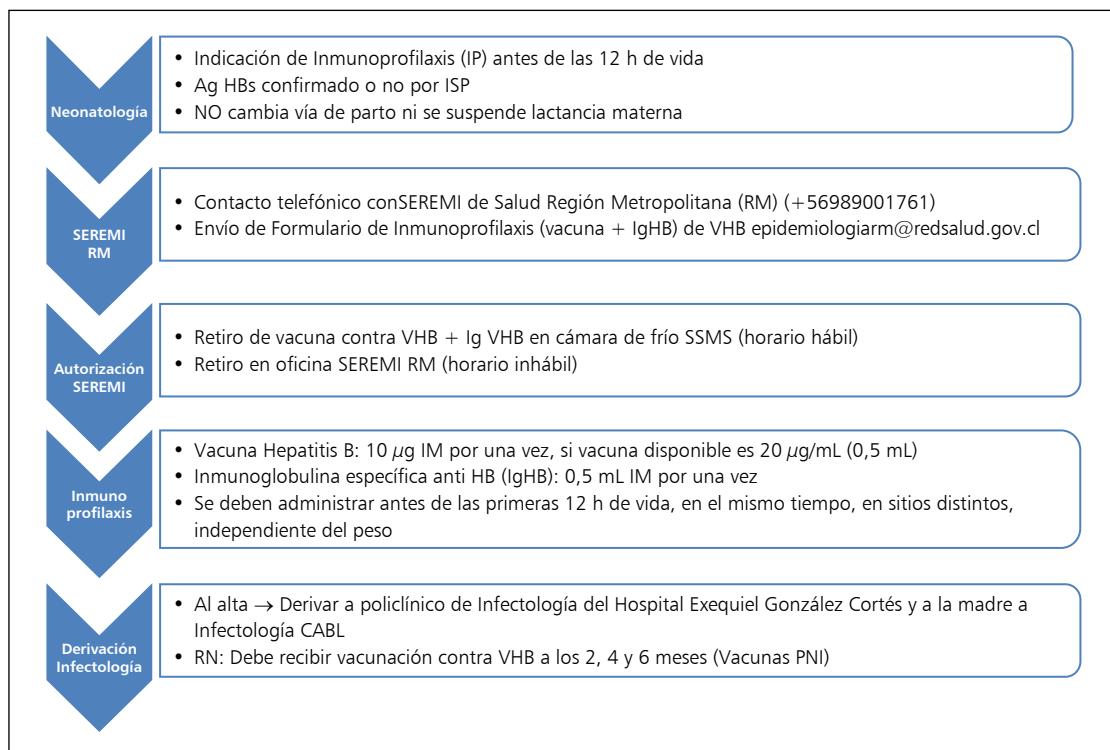


Figura 1. Mujeres embarazadas con HBsAg reactivo, confirmado o no, por el ISP en el Complejo Asistencial Barros Luco. *Cuando el diagnóstico se realiza durante el embarazo, la Unidad de Epidemiología es la que solicita la IP a las 34 semanas. Esta se guarda bajo cadena de frío en el Servicio de Neonatología hasta el nacimiento del RN.

de variables maternas; neonatología para el registro de la IP en el RN, UMT CABL, epidemiología CABL e infectología HEGC), tanto de las madres que tuvieron HBsAg (+) como de sus RNs expuestos. Estos datos fueron consolidados en una planilla Excel *ad hoc* para su posterior análisis. Los datos de identificación de los pacientes, se manejaron entre los equipos médicos en forma confidencial, utilizando claves para identificar a cada paciente.

Las variables analizadas de las madres fueron: nacionalidad, edad, CR y co-infección, seguimiento y confirmación de resultados en ISP, presencia de HBsAg, HBeAg, anticuerpo anticore y carga viral en sangre de VHB; además, si recibió tratamiento antiviral durante el embarazo.

En el RN se evaluó edad gestacional (EG), peso y talla de nacimiento, co-morbilidades perinatales, vía de parto y lactancia materna. Se evaluó la aplicación del protocolo con la adherencia a plazos de éste (hora de vida al momento de aplicación de vacuna e IgHB).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur (SSMS), Dirección de CABL y HEGC para el seguimiento posterior de los RN. Se solicitó al Comité de Ética no exigir un consentimiento informado en virtud de que la muestra sería obtenida en conjunto con exámenes regulares obtenidos en todo embarazo.

Análisis estadístico

Las variables continuas se representaron como media \pm desviación estándar y mediana \pm rango IQ₂₅₋₇₅. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes. Para el análisis estadístico se utilizó la versión Microsoft Excel 2011 para Mac OS versión 14.2.0. A su vez, las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Shapiro-Wilk para determinar su distribución normal. En el caso de distribución normal se usó T de Student, y en caso contrario, la prueba de la U de Mann-Whitney. Se asumió diferencia estadísticamente significativa si el valor p de la prueba fue menor a 0,05.

Resultados

Entre el 1 de julio de 2017 y el 30 de junio de 2018 se atendieron 4.193 partos en la Maternidad del CABL. De ellos, 1.265 partos fueron de madres inmigrantes correspondiendo a 30,1 % de los partos atendidos, superior a lo observado en el primer semestre de 2017 (18%). Del total de madres inmigrantes, 829 (65,5%) fueron de nacionalidad haitiana, le siguieron en frecuencia venezolanas 85 (6,7%), peruanas 70 (5,5%) y colombianas 43 (3,4%).

Se realizó el cribado con HBsAg a 1.415 madres, 1.265 de ellas inmigrantes (89,4%), y 150 chilenas con CR (10,6%). Treinta y siete resultaron reactivas a HBsAg y 35



confirmadas por el ISP, por lo que la incidencia de infección por VHB en este grupo fue de 2,4% con un porcentaje de falsos positivos de la técnica de cribado de 5,4% (2). De las 35 madres confirmadas, 34 eran extranjeras y sólo una chilena con CR, por lo que la prevalencia de HBsAg en madres extranjeras, de todas las nacionalidades, fue de 2,7% (34/1265) y de 0,66 (1/150) en aquellas chilenas con CR ($p < 0,05$).

La mayoría de las mujeres embarazadas inmigrantes con HBsAg reactivo provino de un país latinoamericano, 31 mujeres de nacionalidad haitiana (91,1%), las otras tres provinieron de Perú, Venezuela y China, respectivamente. La prevalencia de HBsAg en las mujeres gestantes haitianas residentes en nuestra área de salud fue de 3,5% (31/829).

El diagnóstico de infección por VHB se realizó previo al parto en 18 (51,4%) madres por controles u hospitalizaciones en la Maternidad por otras causas, y en 17 (48,5%) al ingreso a preparto. El diagnóstico previo al parto tuvo una mediana de 25 semanas de edad gestacional (EG) (RIQ₂₅₋₇₅ 18-34 semanas).

Las características de las madres con HBsAg reactivo se resumen en la Tabla 1.

En la cohorte, 25 mujeres se catalogaron como VHB crónica latente (no replicativa), 17 (68%) previo al parto y 8 (32%) en el momento de ingreso a preparto. De las detectadas previo al parto, 12 recibieron tratamiento con tenofovir durante el embarazo, sin incidentes. En una paciente de este grupo, de nacionalidad china, se hizo el diagnóstico de infección por VHB a las seis semanas de embarazo (AgHBe positivo, carga viral de VHB de 193.469.322 UI/mL, 8,29 Log₁₀), se encontraba en fase de inmunotolerancia (de alto riesgo de transmisión) y recibió tratamiento con tenofovir.

De las madres con diagnóstico al parto (n: 17), 12 tuvieron control posterior en infectología con estudio completo. Tres perdieron los controles y, al momento de enviar este escrito, están en proceso de rescate desde la atención primaria y dos se trasladaron a otros servicios de salud. De este grupo destaca que cuatro estaban en fase de inmunotolerancia, con una mediana/RIQ₂₅₋₇₅ de carga viral de VHB de 370.659.709 (212.379.137-709.589.100 UI/mL), 8,53 Log₁₀ (8,3 -8,83). Ninguna recibió tratamiento previo al parto por no tener diagnóstico prenatal (Tabla 2).

Treinta y seis hijos de madre con HBsAg positivo recibieron IP. Se consideraron para el análisis los dos falsos positivos diagnosticados al parto porque ingresaron al protocolo de manejo del RN hasta tener la confirmación del ISP. Una madre fue diagnosticada durante el embarazo y volvió a su país por lo que el RN no nació en nuestro centro. El 88,8% de los RN fueron de término (32/36), con una mediana/RIQ₂₅₋₇₅ de peso de nacimiento de 3.150 g (2.660-3.475) y edad gestacional 39 semanas (38-40). Cuatro presentaron un peso de nacimiento menor de dos

Tabla 1. Características de las mujeres embarazadas con HBsAg reactivo en la Maternidad del Complejo Asistencial Barros Luco (n: 35)

Edad materna (mediana/RIQ ₂₅₋₇₅) años	28	25 - 32
(rango) años		21 - 42
Embarazo controlado (n/%)	30	85,7
Control tardío (tercer trimestre) (n/%)	5	14,2
Embarazo múltiple (gemelar) (n)	2	
Hepatitis B conocida previo al parto (Maternidad - CAROP) (n/%)	18	51,4
Hepatitis B detectada al parto (Preparto) (n/%)	17	48,5
Abortos (n)	2	
Co-morbilidad		
	1 Sífilis	
	0 VIH	

kilos (12,1%) y 21,2% pequeños para la edad gestacional (PEG) (Tabla 3).

Hubo dos embarazos gemelares, uno de 32 semanas y menos de dos kilos, ambos se resolvieron con RNs PEG; y otro de término con 38 semanas, adecuado para la edad gestacional (AEG). Ninguno de los partos prematuros (n: 4) fue por la infección por VHB; todos tenían una causa atribuible (síndrome hipertensivo del embarazo y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).

Cien por ciento de los RN hijos de madres con HBsAg reactivo recibió IP, 97,2% antes de las 12 h de vida (35/36). El único paciente que recibió la IP después de las doce horas de vida fue el de una madre con HBsAg reactivo al parto que nació a las 15:27 h de un día sábado (horario inhábil) por lo que recibió la IP a las 9:50 am del día domingo, tras 18 h 23 min de vida.

La mediana de tiempo de administración de la IP en el total de los RNs fue de 3:00 h (10 min-18:23 min). Los hijos de las madres que tenían diagnóstico prenatal a las 2:47 h (10 min-11:13 h) y los RNs de madres con diagnóstico al parto a las 3:00 h (1:38-18:23 h) (p NS) (Tabla 4).

No se observaron efectos adversos en relación a la IP; el RN de menor peso fue de 1.055 gr, sin incidentes.

Ingresaron a seguimiento en el policlínico de infectología del HEGC treinta y cuatro RN, uno se trasladó a otro centro por lo que se perdió de seguimiento.

La eficacia de la IP y los factores de riesgo de transmisión vertical se evaluarán en un siguiente estudio, ya aprobado por el Comité de Ética del SSMS mediante la medición de HBsAg y anticuerpos anti-HBsAg a los 9 - 12 meses de vida. A la fecha han sido evaluados 20 RNs (60,6%), ninguno de ellos se ha infectado y 100% respondió a la vacunación (anticuerpos anti HBsAg > 10 mUI/ml). Los pacientes evaluados han recibido cuatro dosis de vacuna de hepatitis B, la primera al nacer (hepatitis

**Tabla 2. Diagnóstico y seguimiento de las madres con HBsAg reactivo confirmado por el ISP**

	VHB previo al parto	VHB al parto
n = 35*	18	17
Estudio completo	18	12
Perdida de controles ⁸	0	3
Traslado a otro centro		2
Diagnóstico virológico		
VHB crónica latente NO replicativa (25)	17	8
Carga viral (UI/mL) (mediana/rango RIQ 25-75)	312 (51 -1848)	222 (129 - 823)
Rango (UI/mL)	LDL – 29.818	112 -5.948
Log ₁₀ (mediana/rango RIQ 25-75)	2,49 (1,69- 3,26)	2,35 (2,11 - 2,92)
Rango (log 10 UI/mL)	LDL- 4,47	2,05 - 3,2
Inmunotolerante (5)	1	4
Carga viral (UI/mL) (mediana/rango RIQ 25-75)	193.469.322	370.659.709 (212.379.137 - 709.589.100)
Rango (UI/mL)	-	203.088.963 - 899.528.092
Log ₁₀ (mediana/rango RIQ 25-75)	8,29	8,53 (8,3 - 8,83)
Rango (log 10 UI/mL)	-	8,31 - 8,95
Tratamiento previo al parto		
Tenofovir	12	0
Sin tratamiento	6	12

*Se excluyen falsos positivos (2)⁸en rescate.

Tabla 3. Características de recién nacidos hijos de madre con HBsAg reactivo, diagnosticadas durante el período del estudio julio 2017 - junio 2018

RNV (n) ⁸	33
Hijos de madre con HBsAg (+) <i>in utero</i> (n)	4*
Edad gestacional (semanas)	
Mediana	39
Rango RIQ 25-75	38 - 40
Rango	28 - 41
Peso nacimiento (g)	
Mediana	3.140
Rango RIQ 25-75	2.660 - 3.475
Rango	1.055 - 4.030
Tipo de parto	
Vaginal (n/%)	19/57,5
Cesárea (n/%)	14/42,4
Lactancia materna (n/%)	
31 (93,9)	
< 2.000 g (n/%)	4/12,1
Mediana (g)	1.155
AEG (n/%)	25/75,7
PEG (n/%)	7/21,2
GEG (n/%)	1/3

*Cuatro aún no han nacido. ⁸Embarazo gemelar: 2. AEG: adecuado para su edad gestacional; PEG: pequeño para su edad gestacional; GEG: grande para su edad gestacional.

Tabla 4. Inmunoprofilaxis (IP) (vacuna VHB +Ig) en recién nacidos hijos de madre con HBsAg reactivo

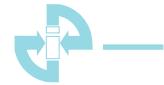
IP recibida RN	36/36	100%
IP < 12 h de vida	35/36	97,2%
IP RN horas (mediana)/ rango	2:47 h	10 min - 18:23 min
IP Hepatitis B conocida durante el embarazo (mediana/rango)	3:00 h*	10 min - 11:13 min
IP Hepatitis B conocida al parto (mediana/rango)	3:00 h*	1:38 - 18:23 min

*Se considera para el análisis de IP a los dos RN hijos de madre falsamente positiva por no contar con la confirmación al momento del parto.

B monocomponente) y luego vacuna hexavalente del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) a los 2, 4 y 6 meses de vida.

Discusión

Este es el primer estudio que comunica la seroprevalencia de infección por VHB en mujeres embarazadas inmigrantes en Chile. Cobra importancia principalmente


Tabla 5. Recomendaciones para la atención de un recién nacido hijo de madre con HBsAg reactivo

No cambia la vía de parto

Atención habitual del RN evitando procedimientos invasivos, aseo precoz al RN de tracto respiratorio, boca y piel → disminuye la probabilidad de exposición
Aseo de la piel con tórlula seca donde se administrará vitamina K u otros tratamientos inyectables

Debe recibir la IP con vacuna de VHB e IgHB

Dosificación inmunoprofilaxis VHB, independiente del peso de nacimiento:

Vacuna Hepatitis B:

Dosis: 10 µg IM por una vez. Si se dispone de vacuna de adulto 20 µg/mL, administrar 0,5 mL en cara anterolateral del muslo. Se debe eliminar inmediatamente el remanente de vacuna, NO se puede administrar a otro paciente

Inmunoglobulina específica anti HB (IgHB):

0,5 mL IM por una vez, eliminar remanente de Ig

Se deben administrar antes de las 12 h, en el mismo tiempo, en sitios distintos.

Solicitar vacuna e IgHB a SEREMI de Salud correspondiente: enviar correo electrónico con formulario de Solicitud de Inmunoprofilaxis de HB y una vez autorizada ir a retirar la vacuna e IgHB a la cámara de frío más cercana

Se debe registrar en Registro Nacional de Inmunizaciones la administración de la vacuna e IgHB

No se debe suspender lactancia materna, salvo grietas activas (sangre fresca) en el pezón, hasta tener la IP completa

Al alta control en policlínico de Infectología para su seguimiento a la madre y a su RN. El RN debe seguir con el Programa Nacional de Inmunizaciones de forma habitual (Hexavalente a los 2,4, 6 y 18 meses). Control entre los 9 y 12 meses para estudio con HBsAg y anticuerpos anti HBsAg para evaluar la respuesta a vacuna

por los cambios epidemiológicos de los últimos dos años en nuestro país, con un importante flujo migratorio desde países latinoamericanos¹⁵ con endemia intermedia y alta de VHB, lo que nos lleva a replantear el estudio de enfermedades infecciosas en la madre eventualmente transmisibles al RN¹⁶.

Es destacable un aumento progresivo del número de beneficiarias inmigrantes que atienden su parto en nuestra área de salud; de 18% el primer semestre del 2017 a 30,1% durante el período analizado, siendo las pacientes de nacionalidad haitiana las más frecuentes (68,7%). Según el reporte de seroprevalencia de VHB del Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del año 2018 (CDC)⁷, Haití es clasificado como un país de alta endemia de infección crónica por VHB (> 8%), Perú y Colombia, de endemia intermedia (2 y 4,9%) y Venezuela, al igual que Chile, como un país de baja endemia (< 1,9%). El principal problema reportado por los sistemas de vigilancia epidemiológica en países latinoamericanos es la falta de registro y notificación de los casos de VHB. En Chile, la infección por VHB es de notificación obligatoria de tipo universal conforme al Decreto supremo N° 158 (DS/158)¹⁷.

Los datos de infección por VHB en mujeres embarazadas chilenas son escasos. Pereira y cols., comunicaron una seroprevalencia de 0,2% para HBsAg en el Servicio de Salud Metropolitano Oriente el año 2000¹⁸. En el presente estudio, sólo observamos una mujer chilena gestante seropositiva, lo que da 0,66%, pero sólo se cribó a las chilenas con CR y no a todas las mujeres embarazadas chilenas. La Guía Perinatal 2015⁵ propone el cribado con HBsAg a toda mujer gestante que ingrese al control

prenatal, pero no se realiza en forma rutinaria hasta ahora. En Estados Unidos de América, la seroprevalencia en mujeres embarazadas es de 0,7 a 0,9% y, a pesar de ser un país de baja endemia, se realiza cribado a las mujeres gestantes al ingresar a control prenatal debido a que la transmisión perinatal es la responsable de al menos 50% de la infección crónica por VHB en el mundo¹².

Dadas las características de nuestra población y los datos nacionales, se privilegió el cribado a este grupo de mayor riesgo, encontrando una seroprevalencia de VHB significativamente más alta (2,7%) en mujeres gestantes inmigrantes que en las mujeres chilenas con CR (0,66%) ($p < 0,05$). En las madres de nacionalidad haitiana fue de 3,5%, menor a lo reportado en la literatura médica para ese país^{4,7} (Figura 2).

Las recomendaciones internacionales sugieren que se realice cribado en el primer trimestre del embarazo con el objetivo de poder evaluar a la mujer gestante, iniciar tratamiento antiviral si estuviese indicado, estudiar a otros contactos, tanto sexuales como intra-domiciliarios (familiares), y coordinar la administración de la IP al RN antes de las 12 h. de vida⁷. A las madres con HBsAg reactivo, se les debe solicitar carga viral y HBeAg. En el año 2016, la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) recomendó la terapia antiviral en la infección crónica por VHB en el siguiente grupo: mujeres embarazadas con AgHBs reactivo que tuvieran una carga de VHB > 200.000 UI/mL^{19,20}. La sugerencia actual es el inicio de la terapia antiviral con tenofovir en la mujer embarazada desde el segundo - tercer trimestre de gestación, con carga viral > 200.000 UI/mL,

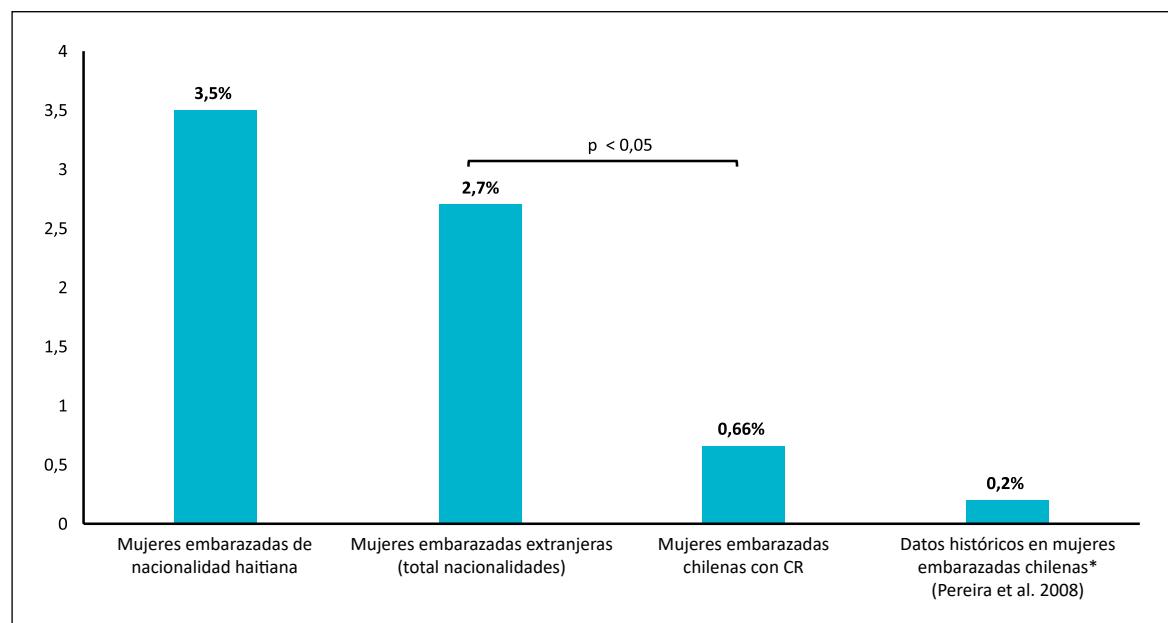


Figura 2. Seroprevalencia HBsAg reactivo en mujeres embarazadas extranjeras, y chilenas con conductas de riesgo (CR) en la Maternidad del Complejo Asistencial Barros Luco.

con el objetivo de disminuir la viremia materna, y por ende, la transmisión vertical^{17,20-22}.

Las técnicas de cribado de VHB, dada su alta sensibilidad (100%), pueden presentar falsos positivos por lo que se recomienda su confirmación con técnicas suplementarias en laboratorios de referencia como es el ISP. En nuestra muestra tuvimos dos casos de falsos positivos de HBsAg (5,7%), que indujeron a administrar IgHB en los dos RNs.

El 100 % de los RN hijos de madre con HBsAg reactivo recibió IP. Sólo uno recibió la IP después de las 12 h de vida porque nació un día inhábil fuera del horario en que se puede acceder al stock de vacuna e IgHB guardada en la oficina de la SEREMI RM. El conocer el diagnóstico en la madre previo al parto permitió coordinar en forma adecuada procurar la IP y su administración, todo gracias a un trabajo multidisciplinario en nuestro centro. No hubo diferencias significativas en la mediana de tiempo de administración de IP entre las madres que conocían su diagnóstico antes del parto (2:47 h.) y las que lo conocían al momento del parto (3:00 h) en nuestro centro; probablemente porque la cámara de frío de almacenamiento de vacunas del SSMS se encuentra dentro del recinto hospitalario.

Se conoce que el retraso de la administración de IP en el RN disminuye la eficacia en la protección en la transmisión vertical de VHB. Estudios originales de Beasley y cols.^{23,24}, en la década de los ochenta, demostraron que el uso de IgHB es protectora mientras más precoz es su administración post parto (incluso durante la primera ho-

ra), disminuyendo significativamente su eficacia después de las 12, 48 h y los 7 días de vida²⁵.

En términos de eficacia, un meta-análisis comparó la administración de vacuna con placebo y reportó una disminución significativa de la transmisión vertical de VHB (RR 0,28, CI 0,2-0,4) con la vacuna²⁶. Sin embargo, se ha reportado una persistencia del riesgo de transmisión vertical de VHB de 26 a 36% con esta única medida, de 15 a 20% con el uso aislado de IgHB y de 5 a 10% con el uso de la IP combinada²⁷⁻²⁹ por lo que la recomendación actual es el uso de IP combinada (vacuna + IgHB)^{4,7} antes de las 12 h de vida.

La IP realizada antes de las 12 h de vida previene la transmisión vertical que ocurre principalmente durante el parto y post parto, aunque no juega rol alguno en la transmisión que puede ocurrir durante el embarazo (aproximadamente 10% de los casos)³⁰⁻³². El principal factor de riesgo de transmisión durante la gestación es la presencia de una carga viral de VHB > 200.000 UI/mL y esto podría explicar la falta de respuesta de la IP²¹⁻²³ y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento antiviral en la madre para disminuir la carga viral durante el embarazo y parto.

En nuestro estudio se diagnosticaron cinco pacientes en fase de inmunotolerancia, que corresponde al estadio de mayor riesgo de transmisión vertical (AgHBe (+)/carga viral > 200.000 UI/mL). Sólo una mujer inició tratamiento, ya que cuatro de ellas se diagnosticaron al momento del parto por lo que no recibieron tratamiento antiviral durante el embarazo. La eficacia observada en esta intervención



se analizará en un estudio, actualmente en desarrollo, de seguimiento de los RN expuestos.

Dentro de las limitaciones que podemos analizar, se realizó el cribado a un grupo seleccionado de pacientes, pero de mayor riesgo, por ser una población de alta endemia de VHB. Lo ideal sería implementar el cribado universal en todas las mujeres embarazadas para conocer la real magnitud del problema ya que con el fenómeno migratorio en que vivimos actualmente las poblaciones van a ser más heterogéneas en un futuro cercano. Por otra parte, la selección de las mujeres gestantes catalogadas como chilenas con CR podría tener algún sesgo por parte del personal de salud que lo evalúa. Sólo se encontró en la muestra una chilena con CR (pareja seropositiva) que resultó reactiva para HBsAg. A su vez, objetivamos que se inició tratamiento antiviral con tenofovir a 12 pacientes en etapa latente NO replicativa aumentando los costos, sin una indicación clara. Esto ocurrió ya que las pacientes se encontraban entre el segundo y tercer trimestre del embarazo y se inició la terapia mientras se obtenían los resultados de HBeAg y carga viral de VHB, que habitualmente tienen una demora de dos a tres semanas. La realización del cribado universal en el primer trimestre podría solucionar este problema y así evitar inicios apresurados y no indicados de la terapia.

El 15 de abril del 2019 se incorporó en nuestro país la vacunación universal contra VHB en el RN antes de las 24 h de vida con el objetivo de disminuir la transmisión vertical, a pesar de ser un país de baja endemia^{33,34}. Se conoce que la transmisión perinatal y en las etapas tempranas de la vida son la causa más frecuente de infección crónica por VHB en zonas con alta endemia, llegando a más de un tercio en zonas no endémicas como Chile⁷. Si bien la sola vacunación no permite el control de la enfermedad, se planea para el 2021 la realización del cribado de VHB a todas las mujeres embarazadas con el objetivo de realizar IP combinada en las madres positivas^{35,36}.

Basados en nuestros resultados, proponemos la incorporación del cribado precoz (primer trimestre) en las mujeres embarazadas, el estudio de sus contactos y la coordinación efectiva de la IP combinada administrada a tiempo al RN. Si esto no es posible, al menos realizar el cribado en forma seleccionada a las madres inmigrantes de países con mayor endemia que la nacional y en aquellas chilenas en quienes se identifiquen CR.

Conclusiones

La prevalencia de HBsAg en las mujeres embarazadas inmigrantes en nuestro estudio fue de 2,7%, y en mujeres chilenas con conductas de riesgo hubo 0,66% con infección por VHB. El 100% de los RNs hijos de madres con HBsAg reactiva recibió IP y 96,9% antes de las 12 h. El cribado de hepatitis B en mujeres gestantes inmigrantes que provienen de países con alta endemia permite realizar un manejo oportuno en el binomio madre-hijo.

Agradecimientos: a las matronas de la maternidad, neonatología e infectología, a los médicos neonatólogos de CABL y a QF. Claudio González.

Resumen

Introducción: Chile es un país de baja endemia de virus de hepatitis B (VHB), pero los países de mayor flujo migratorio hacia Chile tienen una endemia intermedia-alta. La inmunoprofilaxis (IP) en el recién nacido (RN) es fundamental para evitar la transmisión vertical de VHB.

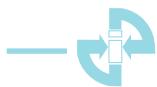
Objetivos: Determinar la prevalencia de HBsAg en mujeres embarazadas: inmigrantes, y chilenas con conductas de riesgo (CR), y evaluar el cumplimiento de la indicación de IP a los RN de madre con HBsAg reactiva.

Material y Métodos: Cohorte prospectiva de cribado de HBsAg a mujeres embarazadas inmigrantes, y chilenas con CR, entre julio 2017 y junio 2018 en CABL. Los RN de madre con HBsAg reactiva se les administró IP adecuada (antes de 12 h de vida). *Resultados:* Se realizó un total de 1.415 HBsAg: 1.265 a inmigrantes y 150 a chilenas con CR. Se obtuvieron 37 pacientes con HBsAg reactivos. Dos falsos positivos. La prevalencia HBsAg en inmigrantes fue 2,7% y 0,66% en chilenas con CR ($p < 0,05$). El 91,1% provenía de Haití, con una prevalencia de 3,5% en nuestra área. Todos los RN (36) recibieron IP. La mediana de administración de IP fue 3:02 h.

Conclusiones: La prevalencia de VHB en mujeres gestantes inmigrantes fue superior a lo reportado en la población general y en mujeres chilenas con CR. Planteamos la necesidad de implementar el cribado universal en el embarazo, y en especial, en mujeres embarazadas provenientes de países con endemia intermedia-alta.

Referencias bibliográficas

- 1.- Vigilancia de laboratorio de hepatitis B. Boletín Instituto Salud Pública Vol 2, N° 8, mayo 2012. www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin%20hepatitis%20B%20ISP.pdf
- 2.- Boletín hepatitis B <http://www.who.int/>
- 3.- [mediacentre/factsheets/fs204/es/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/). Hepatitis B. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2018: 401-28.
- 4.- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R, Krause G, Ott J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X
- 5.- Guía Perinatal 2015. Disponible en: www.revinf.cl



- http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/436/GUIA-PERINATAL_2015-PARA-PUBLICAR.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- 6.- Cuenta Pública Hospital Barros Luco Trudeau 2017. <http://www.hospitalbarrosluco.cl/institucion/cuentas-publicas/>
- 7.- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward J, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- 8.- Edmunds W, Medley G, Nokes D, Hall A, Whittle H. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Biol Sci* 1993; 253: 197-201. doi:10.1098/rspa.1993.0102.
- 9.- Hyams K. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000. doi: 10.1093/clinids/20.4.992.
- 10.- del Canho R, Grosheide P M, Schalm S W, de Vries R R, Heijtink R A. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: The role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol* 1994; 20:483-6. PMID: 8051386.
- 11.- Panpan Y, Ruochan C, Yan Huang R, Rong-Rong Z, Xue-Gong F. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virology*, 2016; 77: 32-9. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.02.003>.
- 12.- Dionne-Odom J, Tita A T, Silverman N S, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (1): 6-14. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100.
- 13.- Valdés E, Sepúlveda A, Candia P, Lattes K. Hepatitis aguda viral durante el embarazo. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27 (6): 505-12. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182010000700003>.
- 14.- Kumar M, Singh T, Sinha S. Chronic hepatitis B virus infection and pregnancy. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 366-81. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001.
- 15.- Silva C, Vallesteros V. Reportes migratorios: Población Migrante en Chile. Septiembre 2017. Departamento de Extranjería y Migración, Ministerio del Interior de Chile. http://www.extranjeria.gob.cl/media/2017/09/RM_PoblacionMigranteChile.pdf
- 16.- Izquierdo G, Reyes A, Delpiano L, Aravena M, Cofré F, Hernández M, et al. Inmigración e impacto en la Infectología de recién nacidos. *Rev Chil Infectol* 2017; 34 (4): 374-6. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182017000400374>.
- 17.- Vigilancia epidemiológica hepatitis B y C, RM. Año 2017 https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/10/3.-Hepatitis-B-y-C.-SEREMI-RM-2017.-Alvaro-Zambrano.pdf.
- 18.- Pereira A, Valenzuela M T, Mora J, Vera L. Situación actual de la hepatitis B en Chile. *Rev Med Chile* 2008; 136: 725-2 <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008000600006>.
- 19.- Han G R, Cao M K, Zhao W, Jiang H X, Wang C M, Bai S F, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 1215-21. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
- 20.- Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al.. Update on prevention, diagnosis and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018; 67 (4): 1560-99. doi:10.1002/hep.29800.
- 21.- Chen H L, Lee C N, Chang C H, Ni Y H, Shyu M K, Chen S M, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology* 2015; 62: 375-86. doi: 10.1002/hep.27837. Epub 2015 May 13.
- 22.- Jourdain, G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med* 2018; 378: 911-23. doi: 10.1056/NEJMoa1708131.
- 23.- Beasley R P, Hwang L Y, Lin C C, Stevens C E, Wang K Y, Sun T S, et al. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 1981; 2(8243): 388-93. PMID:6115159.
- 24.- Beasley R P, Hwang L Y, Stevens C E, Lin C C, Hsieh F J, Wang K Y, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3 (2): 135-41. PMID: 6339349.
- 25.- Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, et al. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B; *Pediatrics* 2015, 135 (5): e1141-7; doi: 10.1542/peds.2014-3213.
- 26.- Dunkelberg J C, Berkley E M, Thiel K W, Leslie K K. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014; 34 (12): 882-91. doi: 10.1038/jp.2014.167.
- 27.- Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall E, Gluud C. Effect of hepatitis B immunization in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2006; 332: 328-36. doi:10.1136/bmj.38719.435833.7C.
- 28.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60 (13): 410-3. <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6013.pdf>.
- 29.- Andre F E, Zuckerman A J. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994; 44 (2): 144-51. PMID:7852954.
- 30.- Schalm S W, Mazel J A, de Gast G C, Heijtink R A, Botman M J, Banffer J R, et al. Prevention of hepatitis B infection in newborns through mass screening and delayed vaccination of all infants of mothers with hepatitis B surface antigen. *Pediatrics* 1989; 83 (6): 1041-8. PMID: 2726331.
- 31.- Stevens C E, Toy P T, Tong M J, Taylor P E, Vyas G N, Nair P V, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. *JAMA* 1985; 253 (12): 1740-5. PMID: 3974052.
- 32.- Pan C Q, Duan Z P, Bhamidimarri K R, Zou H B, Liang X F, Li J, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (5): 452-9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.041.
- 33.- Lineamientos Técnicos Operativos Vacuna Contra Hepatitis B en el recién Nacido. 2019. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Inmunizaciones. [www.minsal.cl http://sochog.cl/wp-content/uploads/2019/04/LINEAMIENTOS-VACUNACION-HEPATITIS-B-EN-EL-RECIEN-NACIDO.pdf](http://sochog.cl/wp-content/uploads/2019/04/LINEAMIENTOS-VACUNACION-HEPATITIS-B-EN-EL-RECIEN-NACIDO.pdf).
- 34.- Guía para introducir y fortalecer la administración de la dosis de la vacuna contra la hepatitis al nacer. OMS año 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254645/9789243509839-spa.pdf;jsessionid=A959B94E25D279A2DAE775B965969E12?sequence=1>.
- 35.- D. Lavanchy, Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures, *J. Viral. Hepat.* 2004; 11: 97-107. PMID: 14996343.
- 36.- Vodkin I, Patton H. Management of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 205-14. PMID: 25275811.