

Transmisión vertical de hepatitis B: Importancia de incorporar el cribado en el control prenatal en Chile

Vertical transmission of hepatitis B: the importance of incorporating screening during pregnancy in Chile

Rocío Castro V.¹, Javiera Faret C.¹ y Fernando Abarzúa C.²

¹Interna de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Región de La Araucanía, Chile.

²Servicio Medicina Materno Fetal Hospital Regional Hernán Henríquez. Temuco, Región de La Araucanía, Chile.

Los autores declaran ausencia de conflictos de interés.

Financiamiento externo: no hubo.

Recibido: 28 de febrero de 2021 / Aceptado: 11 de mayo de 2021

Resumen

La transmisión vertical de hepatitis B es responsable de 50% de las infecciones en el mundo e implica 90% de riesgo de evolucionar a hepatitis crónica y sus complicaciones. La inmunoprofilaxis postparto (inmunoglobulina más vacuna) es la medida de prevención más efectiva. Sin embargo, puede existir fracaso a pesar de dicha intervención, debido a factores como alta carga viral o la presencia de HBeAg en la madre, los que sólo pueden evitarse si se hace el diagnóstico y tratamiento durante la gestación. En Chile, en el año 2019 se incorporó la vacunación en los recién nacidos, pero no existe aún cribado durante el embarazo, a diferencia de los países desarrollados. En los últimos años se ha experimentado un aumento acelerado de inmigración proveniente principalmente de América latina y el Caribe, con prevalencias altas en algunos de ellos. Chile debiese avanzar prontamente hacia el cribado de hepatitis B en embarazo.

Palabras clave: hepatitis B; transmisión perinatal; cribado; embarazo; inmunoprofilaxis; antiviral.

Abstract

Half of cases of hepatitis B around the world are produced from vertical transmission; and 90% of them can evolve to chronic hepatitis and their long term complications. Postpartum immunoprophylaxis (immunoglobulin and vaccine) is the most effective preventive measure. However, despite this prophylaxis, vertical transmission is possible if the mother presents a high viral load or e-antigen. This risk can be reduced only if screening during pregnancy and treatment if needed, are incorporated. In 2019, vaccination for hepatitis B in newborn was incorporated in Chile, but not yet prenatal screening, unlike developed countries. Chile has experienced a growth in immigration from Latin America and Caribbean, some countries with high endemicity included. Prenatal screening in Chile should be promptly incorporated.

Keywords: hepatitis B; perinatal transmission; screening; pregnancy; immunoprophylaxis, antiviral.

Introducción

La infección por el virus hepatitis B (VHB) es un problema global y, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), al año 2015 el 3,5% de la población mundial, es decir, 257 millones de personas, estaban infectadas crónicamente por VHB¹, siendo las tasas más altas en África (6,1%) y regiones del Pacífico occidental (6,2%)².

Correspondencia a:

Fernando Abarzúa Camus
abarzuafdo@gmail.com

La endemia de hepatitis B se clasifica según la prevalencia de positividad del antígeno de superficie de VHB (HBsAg) en la población, en una determinada zona geográfica: prevalencias de HBsAg menores a 2% corresponden a zonas de *endemia baja*, prevalencias entre 2 y 7% a zonas de *endemia intermedia* y prevalencias mayores o iguales a 8% a zonas *altamente endémicas*².

Según la “Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021”, la OMS propone como objetivo al año

2030, disminuir la incidencia de infección por VHB y C en 90%, la mortalidad en 65% y lograr una prevalencia de HBsAg menor a 0,1% en niños bajo 5 años de edad, para el año 2030. Para esto propone “direcciones estratégicas”; sin embargo, las acciones específicas las deja en manos de cada país³.

Situación epidemiológica en Chile

En Chile, históricamente la hepatitis B se presenta como una enfermedad de endemia baja, con una positividad de HBsAg en 0,15% de la población, según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2009-2010⁴. Desde el año 2008, se observa una tendencia al alza en las tasas de notificación, alcanzando la mayor tasa el año 2013 (8,2 por cien mil habitantes); luego descendió, estabilizándose entre los años 2016 y 2018. En el año 2018, la tasa fue de 6,0 por cien mil habitantes, y se notificaron 48 casos de hepatitis B en mujeres embarazadas, duplicando al año 2017. Del total de casos en mujeres, las gestantes representaron el 20% y de ellas, 85% son extranjeras².

En ese sentido, es importante considerar que en nuestro país se ha experimentado un aumento acelerado de inmigración en los últimos años. Mientras que en el año 2002 la población inmigrante rodeaba los 180.000 habitantes, para el año 2019 se estimaron cerca de 1.500.000 de habitantes inmigrantes según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Este flujo migratorio, proviene principalmente de América latina y el Caribe; en estas regiones la endemia de VHB oscila entre baja y alta, con al menos 7 a 12 millones

de personas infectadas⁵. Regiones con baja endemia (< 2%) incluye México, Honduras, Chile, Uruguay y Argentina. Intermedia (> 2% y < 8%): Guatemala, Haití y Venezuela, mientras que el sur de Colombia, el norte de Bolivia y el norte de Brasil son conocidos por su alta seroprevalencia (> 8%)⁵.

En Chile, según datos del INE el mayor porcentaje de extranjeros proviene de Venezuela, Perú, Haití, Colombia y Bolivia⁶. En la Tabla 1 se presenta la situación de inmigrantes en Chile, junto con las estrategias de prevención de transmisión vertical de VHB adoptadas por los respectivos países. La situación de Haití resulta llamativa, ya que en los últimos años ha experimentado una importante migración a nuestro país. En un estudio nacional que abordó la carga de enfermedades infecciosas y no infecciosas de inmigrantes haitianos en Chile, se encontró una seroprevalencia de VHB de 3,4% (IC de 95% [2,1-5,5]), mayor en hombres (4,3%) que en mujeres (2,8%)⁷.

De los inmigrantes totales, 48,2% son mujeres y la mayoría en edad fértil⁶, esta situación conlleva un aumento en la atención de partos de mujeres extranjeras en las maternidades del país, principalmente en el servicio público, ocasionando desafíos no sólo culturales, sino también en el ámbito de la salud y políticas públicas.

Virus hepatitis B

Los humanos somos el único reservorio del VHB, y existen tres vías de transmisión: parenteral, sexual y vertical. Esta última, es la vía de transmisión predominante en zonas de alta endemia, a diferencia de las zonas de baja,

Tabla 1. Inmigrantes en Chile y estrategias de prevención de la transmisión vertical de VHB según país de procedencia

Inmigrantes ⁶	%	Cribado de VHB durante el embarazo ²⁷	HBIG a RN expuestos ²⁷	Vacuna VHB al RN ²⁷	Seroprevalencia VHB según distintos estudios			
					Schweitzer et al, 2015. Porcentaje de seroprevalencia (IC de 95%) ²⁸	OPS, 2016. Porcentaje de seroprevalencia (Intervalo de incertidumbre) ²⁹	Polaris Observatory Collaborators, 2018 ³⁰	
Total	1.492.522	100,0						
Venezuela	455.494	30,5	No	Si	Si	0,5 (0,44-0,52)	0,9 (0,9-1,2)	1,8
Perú	235.165	15,8	Si	Si	Si	2,1 (1,90-2,32)	0,3 (0,3-0,5)	0,4
Haití	185.865	12,5	No	No	No	13,6 (9,00-19,89)	Nd	2,5
Colombia	161.153	10,8	Si	Si	Si	2,3 (1,86-2,82)	0,3 (0,2-0,5)	0,5
Bolivia	120.103	8,1	Nd	Nd	No	0,4 (0,20-0,98)	Nd	Nd
Argentina	79.464	5,3	Si	Si	Si	0,8 (0,77-0,78)	0,3 (0,3-1,0)	0,3
Ecuador	41.403	2,8	Si	Si	Si	2,0 (1,08-3,68)	Nd	Nd

Fuente: Elaboración propia. Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; Nd: no disponible.

como es el caso de Chile, en los que la vía de transmisión predominante es la sexual⁸.

A nivel mundial, la transmisión vertical es responsable de 50% de las infecciones por VHB⁹. Ésta puede ocurrir en el útero o, más frecuentemente, durante el parto, debido a la exposición a fluidos maternos. Existen factores que aumentan el riesgo de transmisión perinatal, tales como: positividad materna de antígeno e de VHB (HBeAg), el que se considera marcador de replicación viral e infectividad, altos niveles de ADN viral (200.000 UI/mL), el genotipo del VHB y profilaxis incompleta. También está aumentado el riesgo en caso de infección aguda por VHB en el segundo o tercer trimestre de gestación^{8,10}.

La transmisión antes del parto es infrecuente, pero puede ocurrir ante casos de metrorragia del embarazo, desprendimiento de placenta y amenaza de parto prematuro, y se ha asociado con procesos invasivos como amniocentesis, en el contexto de madres con viremias mayor 10^7 copias/mL^{8,13}. En ausencia de profilaxis, la transmisión perinatal ocurre en 70-90% de los partos donde la madre tiene HBeAg positivo y en 5-20% de los partos si la madre es HBeAg negativo^{8,9,11-13}. A su vez, en el período neonatal, el riesgo de adquirir la infección crónica alcanza hasta 90%¹⁴, a diferencia de niños y adultos inmunocompetentes infectados donde el riesgo de desarrollar infección crónica alcanza a 10-25% y 5-10%, respectivamente⁹.

De los sujetos crónicamente infectados, 20 a 30% desarrollará complicaciones del tipo cirrosis o carcinoma hepatocelular⁸. Es así como la infección crónica VHB, se posiciona como la mayor fuente de carcinoma hepatocelular, causando 50% de los casos a nivel mundial y 80% en zonas de alta endemia de VHB⁹.

Prevención e inmunización

Actualmente, la estrategia más efectiva para reducir la enfermedad y muerte relacionada al VHB es a través de la prevención e inmunización⁸.

En 1991, la OMS recomendó la inclusión de la vacuna VHB en todos los programas de inmunización. En Chile, a partir de abril del año 2005 se incluyó la vacunación anti hepatitis B a todos los lactantes en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), a los 2, 4, 6 meses y una dosis de refuerzo a los 18 meses⁴. En el 2019 se incorporó la vacuna contra el VHB en el programa de vacunación del recién nacido, la que se administra antes de las primeras 24 h de nacer.

La inmunoprofilaxis (IP) es la medida más efectiva para prevenir la transmisión perinatal. El esquema contempla una combinación de inmunoglobulina específica anti VHB (IGHB) y vacunación contra el VHB; la primera otorga inmunidad pasiva y se administra en dosis de 0,5

ml intramuscular (IM). La vacuna otorga inmunidad activa, se usa en dosis de 0,5 ml IM y se debe administrar al mismo tiempo que la IGHB, pero en sitios diferentes. Se recomienda completar un esquema de vacunación de tres dosis^{12,15}. La IP administrada dentro de las 12 h del nacimiento, ha reducido la tasa de transmisión perinatal de 90% a menos de 10%¹⁴.

Aun así, a pesar de una adecuada profilaxis post exposición, la transmisión puede ocurrir debido a los factores que aumentan el riesgo de transmisión mencionados anteriormente, como alta carga viral y positividad de HBeAg materna⁸.

La vacunación universal del recién nacido es un gran avance en salud. Los lineamientos nacionales actuales establecen que esta se administre antes de 12 h de nacer en el caso de madres HBsAg positivas junto a la IGHB. Sin embargo, en Chile el control prenatal no incluye aún cribado universal de VHB a las mujeres embarazadas, y al no existir dicho estudio no se detectarán aquellas madres infectadas que desconocían su estado previo y, por lo tanto, sus recién nacidos podrían no recibir la IP completa en el período adecuado, y tampoco se podrá detectar a las que requieren, además, inicio de antivirales durante el tercer trimestre.

Una reciente publicación de Haití, que muestra prevalencia de 3,5% de HBsAg positivo en donantes voluntarios de sangre, con fluctuaciones entre 2 y 8% según distintas zonas del país, estudió a 1.307 embarazadas y mostró una prevalencia promedio de 2,5% de HBsAg en cribado universal¹⁶. Cabe destacar que casi 80% de ellas tenía ADN viral detectable; y casi un cuarto de ellas, carga viral superior a 200.000 copias/mL. Este último constituye un grupo de alto riesgo de transmisión vertical si no se pesquisa durante la gestación y, por tanto, no recibe antivirales en el tercer trimestre.

Tratamiento durante el embarazo, vía del parto y lactancia

Una revisión que incluyó 13 estudios en los cuales se contaba con la determinación de carga viral, y con administración de IP adecuada, mostró que el riesgo de falla de la prevención de transmisión vertical aumentaba cuando la carga viral era de 5,3 log UI/mL (200.000 UI/mL). Dicho riesgo, globalmente, era de 3,8%¹⁷.

La OMS recomienda que aquellas mujeres con HBsAg positivo y niveles de ADN viral \geq 200.000 IU/mL (\geq 5,3 log₁₀ IU/mL) reciban profilaxis con tenofovir desde la semana 28 del embarazo hasta el parto, con el fin de prevenir la transmisión vertical, ya que se describe que mujeres gestantes con carga superior a este nivel pueden transmitir el virus, incluso cuando reciben la IP y las dosis de vacunación completas. Si no se dispone de medición de carga viral, el HBeAg es una alternativa aceptable para

elegir aquellas madres que se beneficien de la profilaxis. La sensibilidad y especificidad del HBeAg para el diagnóstico de una carga viral $\geq 5,3-6,2 \log_{10}$ IU/mL fue de 88,2% (95% CI: 83,9-91,5) y 92,6% (95% CI: 90-94,5), respectivamente¹⁸.

La OMS propone un algoritmo sobre intervenciones maternas e infantiles con el fin de prevenir la transmisión vertical e indicaciones de tratamiento materno con tenofovir según carga viral, estado del HBsAg y presencia de cirrosis (Figura 1).

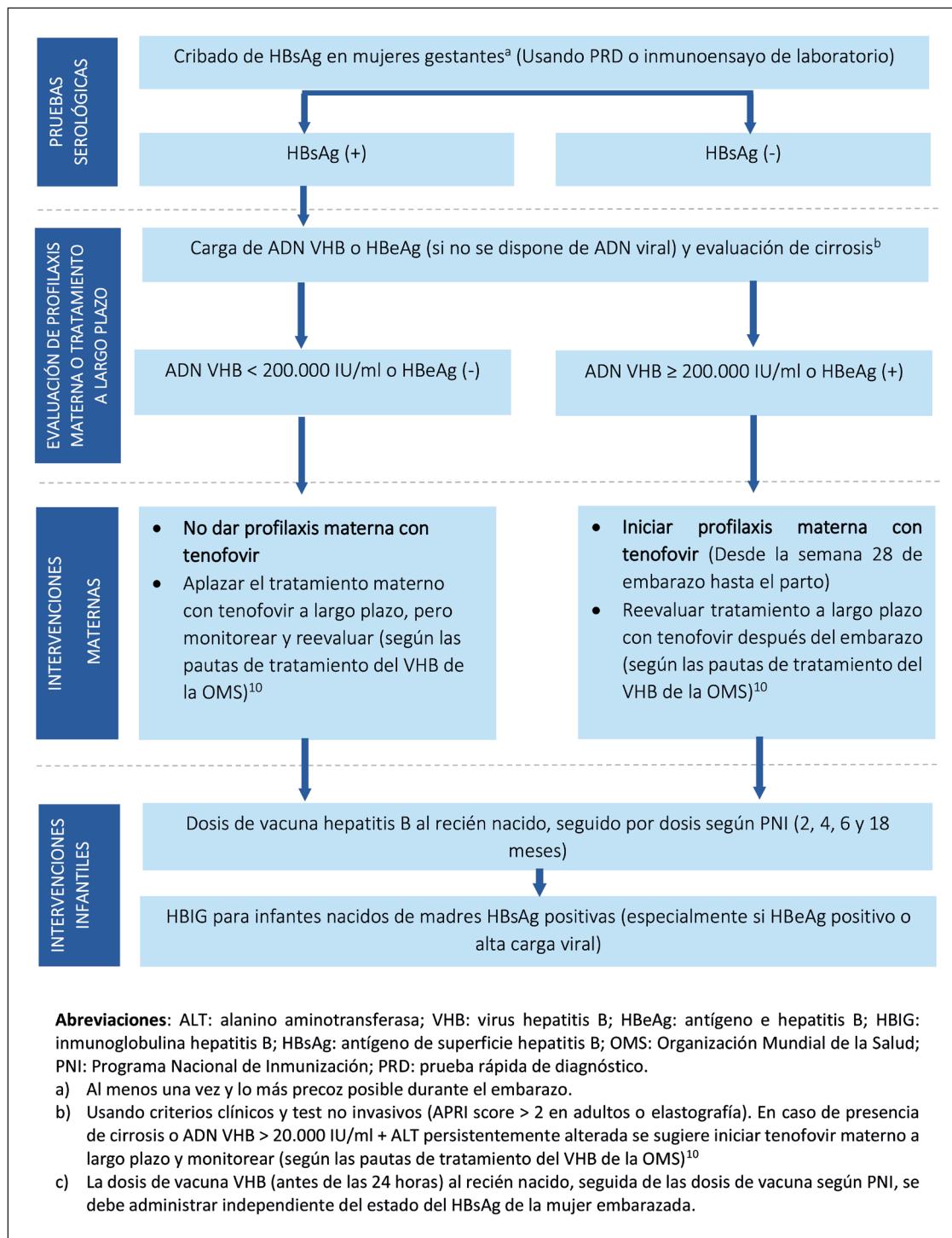


Figura 1. Algoritmo propuesto por la OMS sobre intervenciones materno-infantiles para prevenir la transmisión madre-hijo, adaptado a la realidad chileno. OMS, 2020¹⁸.

Tratamiento antiviral

Tenofovir es el antiviral de preferencia, debido a que tiene un ventajoso perfil de resistencia y mayor reporte de seguridad en mujeres embarazadas con infección por VHB.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, que se realizó en China desde marzo de 2012 a junio de 2013, en centros académicos de atención terciaria, se evaluó la eficacia y seguridad de tenofovir¹⁹. El estudio incluyó a 200 mujeres embarazadas con cargas virales ≥ 200.000 IU/mL y HBeAg positivo. Las pacientes fueron asignadas al azar en una proporción de 1:1 a tenofovir prenatal o al tratamiento habitual del recién nacido (IP que incluía vacuna y IGHB). Se les administraron 300 mg de tenofovir diarios iniciando a las semanas 30 a 32, hasta cuatro semanas postparto. Despues del parto, madres e infantes fueron seguidos hasta las 28 semanas postparto.

Los resultados primarios fueron transmisión madre-hijo, definida como ADN VHB > 20 IU/mL a los 7 meses de vida. Los resultados secundarios fueron ADN VHB materno < 200.000 IU/mL al parto y el porcentaje de madres con negativización de HBeAg o HBsAg.

Los autores mostraron que en la semana 28 postparto la tasa de transmisión vertical fue significativamente menor en el grupo de tenofovir que en el grupo control. En el análisis por intención de tratar la tasa de transmisión fue de 5% (5 de 97 infantes) en el grupo de tenofovir vs 18% (18 de 100) en el grupo control ($p = 0,007$). En el análisis por protocolo se describió una transmisión del virus del 0 en el grupo de tenofovir vs 7% (6 de 88) en el grupo control ($p = 0,01$).

Otro importante hallazgo fue que, al momento del parto, 68% de las madres en el grupo de tenofovir (66 de 97 mujeres) tuvieron cargas virales < 200.000 UI/mL, en contraste con 2% en el grupo control (2 de 100) ($P < 0,001$).

Los perfiles de seguridad en madres e infantes fueron similares en los dos grupos, aunque se describió que más madres en el grupo de tenofovir tuvieron un aumento en los niveles de creatinfosfoquinasa. Despues de la interrupción de tenofovir, las elevaciones de la alanina aminotransferasa por encima del rango normal ocurrieron con más frecuencia en las madres del grupo de tenofovir que en las del grupo de control (45% frente a 30%, $p = 0,03$). Los resultados serológicos maternos del VHB no difirieron significativamente entre los grupos¹⁹.

En cuanto a la vía del parto, si bien es un tema en constante revisión, la opinión actual de expertos es que no se debe indicar cesárea con el único fin de prevenir la transmisión perinatal, ya que no se ha encontrado beneficio en ensayos controlados bien realizados^{9,15}.

De manera similar, la lactancia en neonatos con IP completa no está contraindicada y se recomienda incentivar a las madres con HbsAg (+) a amamantar a sus hijos dentro de esas condiciones^{9,20, 21}.

Complicaciones perinatales

Los datos publicados hasta el momento son insuficientes para sugerir que la infección crónica materna se asocia a mayor riesgo de eventos adversos perinatales⁹. Sin embargo, en la infección aguda por VHB se ha reportado mayor incidencia de bajo peso al nacer y parto prematuro⁸. En contraste, en aquellas mujeres con complicaciones crónicas como cirrosis, puede existir mayor riesgo de: muerte perinatal y materna, hipertensión gestacional, parto prematuro y restricción del crecimiento intrauterino⁹.

Cribado

El Congreso Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y el Servicio Preventivo de Estados Unidos de América (E.U.A.) recomiendan el cribado prenatal temprano con HBsAg de rutina en todas las mujeres embarazadas. Y en caso de resultar negativo en el primer control, el examen se puede repetir en el tercer trimestre de gestación^{9,20,22}. Sociedades científicas de Europa y Australia también recomiendan el cribado universal durante la gestación^{23,24}. A partir de 2017, también forma parte de las recomendaciones de la OMS, particularmente para regiones donde la prevalencia en población general es de 2% o más¹⁸.

En Chile, según la estrategia de prevención de transmisión vertical del VHB y prevención de la enfermedad a través de la inmunización, del Ministerio de Salud, en su tercera etapa, proyectada originalmente para el año 2021, se debería incluir el cribado de HBsAg universal en mujeres embarazadas².

Esta iniciativa nos parece de suma importancia dados los fenómenos migratorios de los últimos años, y su implementación no debe ser postergada por la situación epidemiológica que vive el mundo en estos momentos.

En este sentido, nos parece que debe formar parte de los exámenes de ingreso a control prenatal (junto a cribado de sífilis y virus de inmunodeficiencia humana (VIH)). De resultar negativo, en pacientes con alto riesgo de adquisición (ya sea por actividad profesional o conducta de riesgo), se le debe proponer vacunación durante la gestación (en caso de que no haya sido vacunada con anterioridad). Adicionalmente, debe existir la posibilidad de repetir el examen en el tercer trimestre del embarazo si surge un antecedente de riesgo de exposición o de diagnóstico de otra infección de transmisión sexual durante la gestación en pacientes que no han completado su vacunación.

El primer estudio de seroprevalencia de infección por VHB en mujeres embarazadas inmigrantes en Chile fue publicado recientemente (Izquierdo G y cols, 2019)²⁵. Este estudio analizó mujeres que se atendieron en una maternidad de Santiago de Chile entre julio de 2017 y junio de 2018. En dicho período atendieron 4.193 partos, de los cuales 1.265 eran de población inmigrante (30% de los

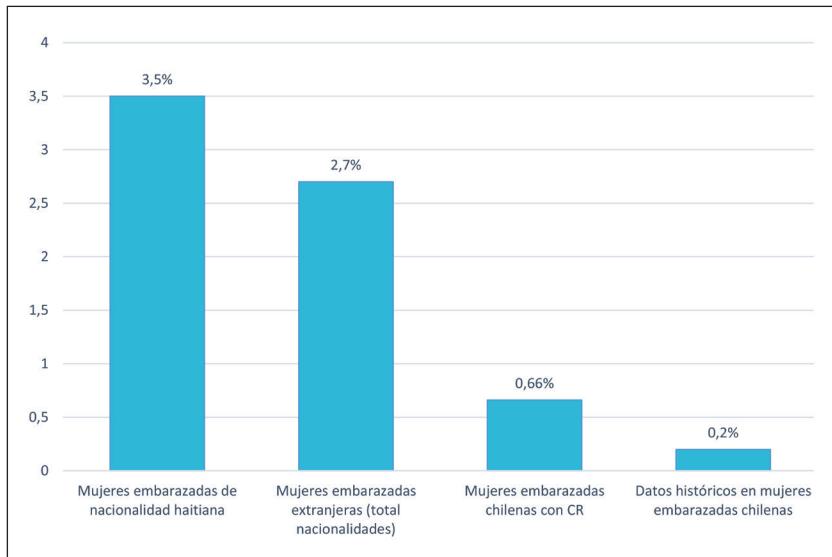


Figura 2. Seroprevalencia HBsAg reactivo en mujeres embarazadas extranjeras, y chilenas con conductas de riesgo (CR) en la maternidad del complejo asistencial Barros Luco. Izquiergo G. y cols., 2019²⁵.

partos). La prevalencia de HBsAg en madres extranjeras fue de 2,7% cuando se analizaron todas las nacionalidades en grupo; siendo la del país con la prevalencia más elevada (Haití), de 3,5% (Figura 2).

En el Servicio de Medicina Materno Fetal en Temuco, Región de la Araucanía, hemos asistido a un aumento en el control de mujeres embarazadas con hepatitis B en estos últimos dos años, las cuales comparten características epidemiológicas, y que fueron detectadas por iniciativas locales de cribado en el embarazo. Así se pudieron evaluar en conjunto con el equipo de gastroenterología, y planificar en forma adecuada la estrategia pre y/o postparto de prevención de la transmisión vertical. Sin pesquisas durante el control prenatal podríamos haber asistido a fallas en la prevención de transmisión vertical.

Finalmente, el Centro de Control de Enfermedades y Prevención(CDC), de E.U.A., también ha actualizado recientemente sus recomendaciones de manejo en el embarazo²⁶. En dicha propuesta insiste en el cribado universal con HBsAg. Si resulta negativo, y la paciente tiene “alto riesgo de adquisición de la infección” (contacto sexual con pareja HBsAg positiva, más de una pareja sexual en los últimos seis meses, tratamiento por otra infección de transmisión sexual, infección por VIH, enfermedad hepática crónica o renal terminal crónica, viaje internacional a regiones con prevalencia de HBsAg $\geq 2\%$, drogadicción intravenosa), el CDC propone vacunar durante el embarazo y repetir el examen al parto. También sugiere el uso de tenofovir en grupos de alto riesgo de transmisión, y recomienda mantener

la lactancia. Debe tenerse en consideración que E.U.A. es clasificado como de baja endemia (0,7 a 0,9% de seroprevalencia en sus mujeres embarazadas), y a pesar de ello realiza dicho cribado al ingreso a control prenatal, por el gran impacto que tiene la transmisión vertical en el riesgo de infección crónica, y porque existen herramientas altamente efectivas para prevenirla si es detectada a tiempo durante el embarazo²⁵.

Basado en estos elementos clínicos y recomendaciones, la Figura 3 resume lo que podría ser el enfoque de cribado e intervenciones de profilaxis/terapia en relación a hepatitis B en las mujeres embarazadas en Chile, a partir de la actual propuesta de manejo del CDC.

Comentario final

La infección por VHB es un importante problema de salud pública; su impacto está dado principalmente por las consecuencias de la infección crónica, como cirrosis y hepatocarcinoma. Un bajo porcentaje de adultos expuestos a VHB desarrollará la forma crónica, a diferencia de los recién nacidos, quienes son la población de mayor riesgo de desarrollo de hepatitis B crónica; por tanto, son uno de los principales grupos dentro de la población hacia donde los programas y estrategias de prevención deben estar dirigidos.

La prevalencia de la infección por VHB en nuestro país puede modificarse en relación con la inmigración acelerada desde países de moderada/alta endemia que hemos vivido. Al considerar que un gran porcentaje son mujeres en edad fértil, pensamos que el cribado prenatal pasa a ser una necesidad urgente. En la medida que las personas se van asentando en el país y van haciendo familia con personas chilenas, la necesidad de cribado deberá ser pensada en un enfoque “universal” durante la gestación.

Por esto, la estrategia del Ministerio de Salud de cribado universal planteada para el año 2021 en prevención de la hepatitis B en Chile, a través del PNI, debe ser implementada a la brevedad. Entendemos que las circunstancias epidemiológicas que vive el país por la pandemia (SARS-CoV-2) no estaban presentes cuando se elaboró el organigrama de dicha estrategia. Sin embargo, dada la importancia de detectar pacientes en riesgo elevado de transmisión vertical, en quienes la exclusiva vacunación del recién nacido pudiese ser insuficiente para prevenirla, hace imperativo no modificar los plazos originales, y poder incorporar desde 2021 dicho cribado.

Así como nuestro país trabaja activamente en proyectos conjuntos de eliminación de la transmisión perinatal de VIH y sífilis, siguiendo las directrices de la OMS, pensamos que el paso hacia el cribado universal de VHB en el embarazo será un importante avance en la línea de erradicar infecciones verticales prevenibles.

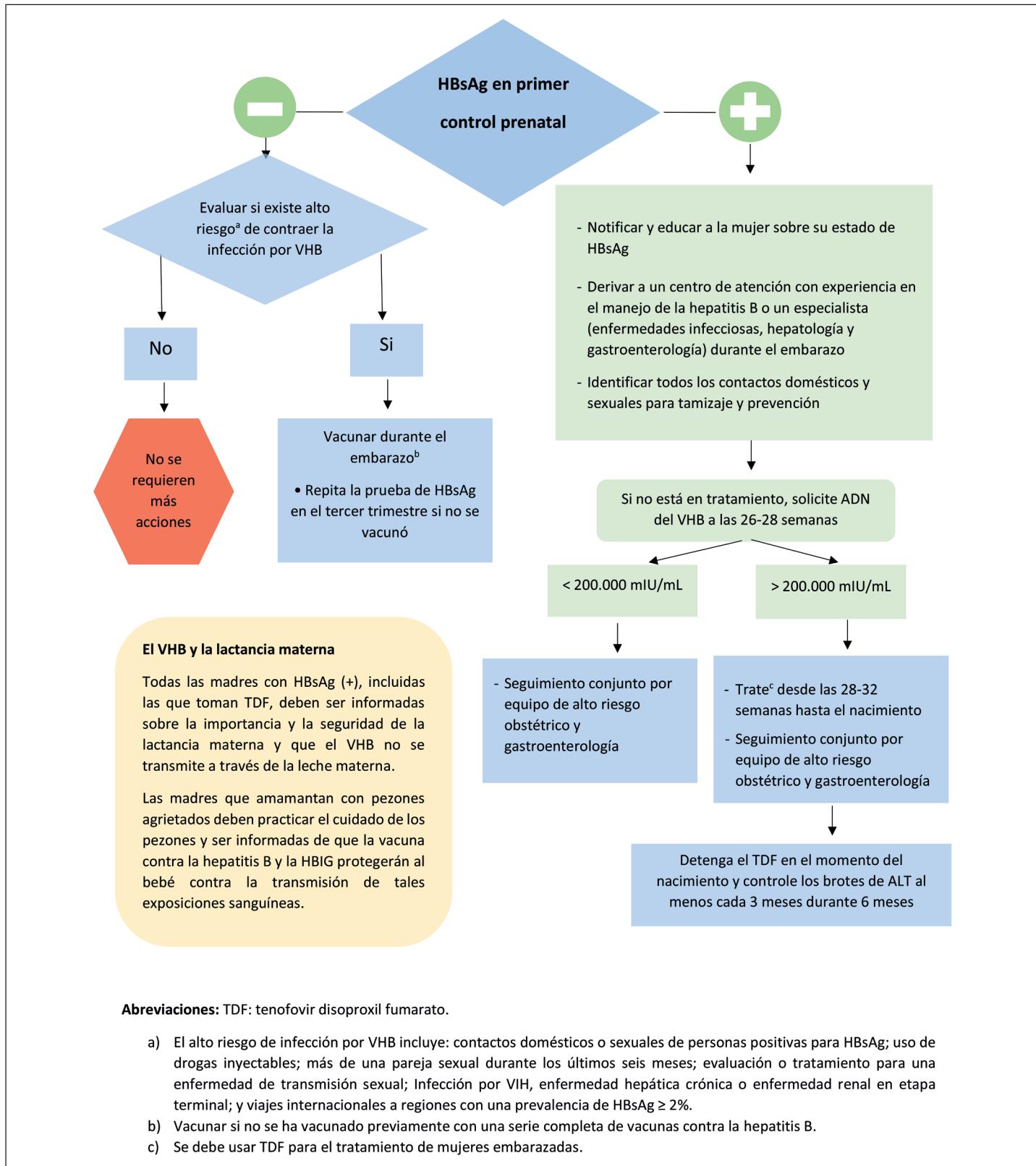


Figura 3. Adaptado de "Algoritmo de tamizaje y derivación para la infección por VHB en mujeres embarazadas. CDC, 2020²⁵.

Referencias bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Global hepatitis report [Internet]. 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=87DA851221ECC3DCAF4D1D49CE6842AE?sequence=1> [citado el 15 de noviembre de 2020].
- 2.- MINSAL. Lineamientos técnicos operativos vacuna contra virus hepatitis b en el recién nacido. Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento de Inmunizaciones [Internet]. 2019. Available from: <http://sochog.cl/wp-content/uploads/2019/04/LINEAMIENTOS-VACUNACION-HEPATITIS-B-EN-EL-RECIEN-NACIDO.pdf> [citado el 15 de noviembre de 2020].
- 3.- World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021 [Internet]. 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1> [citado el 18 de noviembre de 2020].
- 4.- MINSAL. Vigilancia y monitoreo de las hepatitis virales B y C, exploración y análisis de datos [Internet]. 2015. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/07/INFORME-HEPATITIS-B-Y-C-2015.pdf> [citado el 18 de noviembre de 2020].
- 5.- Roman S, Jose-Abrego A, Fierro N A, Escobedo-Melendez G, Ojeda-Granados C, Martinez-Lopez E, et al. Hepatitis B virus infection in Latin America: A genomic medicine approach. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(23): 7181-96. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7181.
- 6.- Instituto Nacional de Estadística. Estimación de personas extranjeras residentes habituales en Chile al 31 de diciembre de 2019. Informe técnico: desagregación regional y comunal. [Internet]. 2019. Available from: https://www.ine.cl/docs/default-source/demografia-y-migracion/publicaciones-y-anuarios/migraci%C3%B3n-B3n-internacional/estimaci%C3%B3n-B3n-poblaci%C3%B3n-B3n-extranjera-en-chile-2018/estimaci%C3%B3n-B3n-poblaci%C3%B3n-B3n-extranjera-en-chile-2019-regiones-y-comunas-metodolog%C3%ADA.pdf?sfvrsn=f748d87_4 [citado el 18 de noviembre de 2020].
- 7.- Fuster F, Peirano F, Vargas J I, Zamora F X, López-Lastra M, Núñez R, et al. Infectious and non-infectious diseases burden among Haitian immigrants in Chile: a cross-sectional study. *Sci Rep* 2020; 10 (2275). doi: 10.1038/s41598-020-78970-3.
- 8.- Castillo E, Murphy K, Van Schalkwyk J. Hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017; 39: 181-90. doi: 10.1016/j.jogc.2016.11.001.
- 9.- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita A T, Silverman N S. #38: 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.
- 10.- World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection [Internet]. 2015. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf;jsessionid=8592E4B6CEE486FFFA7BC3E440136205?sequence=1 [citado el 23 de noviembre de 2020].
- 11.- Tran T T. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (Suppl 4): S314-S317. doi: 10.1093/cid/ciw092.
- 12.- Valdés E, Sepúlveda A L, Candia P, Lattes K. Hepatitis aguda viral durante el embarazo. *Rev. Chilena Infectol.* 2010; 27(6): 505-12. doi: 10.4067/S0716-10182010000700003.
- 13.- 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: 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
- 14.- Cheung K W, Seto M T Y, Lao T T. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Arch Gynecol Obstet.* 2019; 300(2): 251-9. doi: 10.1007/s00404-019-05190-0.
- 15.- MINSAL. Guía clínica manejo y tratamiento de la infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB) [Internet]. 2013. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/10/GUIA-CLINICA-HEPATITIS-B_web.pdf [citado el 10 de noviembre de 2020].
- 16.- Tohme R A, Andre-Alboth J, Tejada-Strop A, Shi R, Boncy J, François J, et al. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Haiti: a cross-sectional serosurvey. *J Clin Virol.* 2016; 76: 66-71. doi: 10.1016/j.jcv.2016.01.012.
- 17.- Boucheron P, Lu Y, Yoshida K, Zhao T, Funk A, Shimakawa Y. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy; Web Annex B: Systematic review of the performance of hepatitis B e antigen test, as an alternative to HBV DNA, to assess eligibility for initiating antiviral therapy during pregnancy. *World Health Organization* [Internet]. 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333488/9789240008632-eng.pdf> [citado el 02 de enero de 2021].
- 18.- World Health Organization. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/item/978924-000270-8> [citado el 02 de enero de 2021].
- 19.- Pan C Q, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med.* 2016; 374(24): 2324-34. doi: 10.1056/NEJMoa1508660.
- 20.- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86: Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007 Oct; 110(4): 941-56. doi: 10.1097/01.AOG.0000263930.28382.2a.
- 21.- 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):1-31. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.
- 22.- US Preventive Services Task Force, Owens D K, Davidson K W, Krist A H, Barry M J, Cabana M, Caughey A B, et al. Screening for hepatitis b virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA.* 2019;322(4):349-354. doi: 10.1001/jama.2019.9365.
- 23.- National Health Service. Hepatitis B in pregnancy and the postnatal period [Internet]. 2020. Available from: <https://www.mht.nhs.uk/EasysiteWeb/getresource.axd?AssetID=23195&type=full&serviceType=Attachment> [citado el 20 de diciembre de 2020].
- 24.- Department for health and Wellbeing, Government of South Australia. South Australian Perinatal Practice Guideline: Hepatitis B in pregnancy [Internet]. 2020. Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/b8cae3804ee484c881678dd150ce4f37/Hepatitis+B+in+Pregnancy_v6_0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-b8cae3804ee484c881678dd150ce4f37-nlpBX02 [citado el 01 de enero de 2021].
- 25.- Izquierdo G, Bustos S, González Á, Córdoba L, Riquelme P, Liendo F, et al. Cribado de virus de hepatitis B en mujeres embarazadas: inmigrantes, y chilenas con conductas de riesgo. Manejo del binomio madre-hijo: Plan piloto. *Rev. Chilena Infectol.* 2019; 36(5): 576-84. doi: 10.4067/S0716-10182019000500576.
- 26.- Centers for Disease Control and Prevention. Screening and referral algorithm for hepatitis B virus (HBV) infection among pregnant women [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/prenatalhbsagtesting.pdf> [citado el 30 de enero de 2021].
- 27.- Pan American Health Organization. Hepatitis B and C in the Spotlight: A public health response in the Americas. 2017. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/>

- handle/10665.2/34257/hepatitis-spotlight2017_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y [citado el 04 de enero de 2021].
- 28.- Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk R T, Krause G, Ott J J. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*.
- 2015;386(10003): 1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- 29.- Organización Panamericana de la Salud. Las hepatitis B y C bajo la lupa. La respuesta de salud pública en la Región de las Américas [Internet]. 2016. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31447/9789275319291-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y> [citado el 04 de enero de 2021].
- 30.- Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3(6): 383-403. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30056-6.