

Hepatitis B de transmisión perinatal y su estado de evidencia actual

Dr. Stefan Hosiasson S.
Dr. José Luis Martínez M.
Servicio de Neonatología,
Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

Introducción

La infección por el Virus de Hepatitis B (HBV) constituye un problema de salud pública a nivel mundial e impacta en forma global en distintos grupos etarios, incluyendo al recién nacido que adquiere la infección en forma perinatal.

Es altamente prevalente en Asia, África, sur de Europa, y Latinoamérica, encontrándose una tasa de portación del antígeno de superficie de Hepatitis B (HBsAg) en la población general que fluctúa entre un 2 y un 20% (1, 2, 3).

Aproximadamente dos mil millones de personas, un tercio de la población mundial, tiene una evidencia serológica de infección presente o pasada por el virus (2). En EE.UU., más de 10.000 pacientes se hospitalizan anualmente con Hepatitis B, y 300 de ellos mueren de Hepatitis B aguda de presentación severa. Entre un 6 y un 10% de los pacientes mantienen una infección persistente. Aproximadamente 4.000 a 5.000 personas mueren anualmente en ese país por infección crónica por HBV y sus secuelas (2, 3, 4).

En Chile se han realizado pocos estudios de prevalencia en poblaciones con un número significativo de individuos. La incidencia en la población general en nuestro país se estima entre 0,34 y 2,1%. Vial y colaboradores, en 1990, en un estudio que comprendió a 1.813 personas, comunicó HBsAg (+) en 0.1 % en menores de 15 años y 0.34% en el grupo de 15 años o más, y HBc (+) en 0.7 y 0.9% respectivamente en ambos grupos etarios. (4,5)

Estas cifras aumentan en Chile al estudiar grupos específicos, llegando hasta 21% de marcadores positivos en personal de salud, un 53% en hombres homosexuales, entre 9 y 30% en pacientes infectados por VIH, y hasta 81% en niños politransfundidos (4, 5).

Pocos estudios locales permiten conocer la realidad local referente a la transmisión perinatal del HBV y sus consecuencias a largo plazo en nuestra población. El objetivo de esta publicación es la revisión de conceptos modernos relacionados a la infección por HBV y en especial en lo referente a la transmisión perinatal con énfasis en conductas que permitan un control adecuado de esta patología por parte del equipo de perinatología.

LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR HBV HA CAMBIADO

Nuestro concepto referente a la epidemiología de la infección por HBV ha cambiado -al igual que en muchas enfermedades infecciosas, antes limitadas a zonas geográficas específicas y hoy de carácter global- ante la clara evidencia referida a cambios de conducta de la población. A inicios del siglo XXI es característico del mundo occidental el intercambio comercial y tecnológico que trae apareado un continuo movimiento de poblaciones de un lugar a otro. La globalización permite los viajes frecuentes y

Introducción

la incorporación de costumbres de otras sociedades a nuestras tradiciones. Igualmente, se produce migración masiva de poblaciones de bajos recursos hacia países con mejores estándares de vida. Esta realidad ha hecho que la infección por HBV sea cada más universal y que requiera por parte de las autoridades de salud una política de control coherente a esta nueva situación (3).

Entre los factores que permiten este cambio en la epidemiología de la infección por HBV se cuenta:

- 1.- Migración de poblaciones.
- 2.- Viajes y mundo global.
- 3.- Drogadicción endovenosa.
- 4.- Piercing y tatuajes.
- 5.- Promiscuidad sexual.
 - a.- Homosexualidad, heterosexualidad.
 - b.- Comercio sexual abierto.
 - c.- Inicio precoz de la actividad sexual.
 - d.- Embarazo en adolescentes.

POLÍTICAS DE SALUD IMPLEMENTADAS

En muchos países se considera a toda la población en condición de riesgo y se decide vacunar desde el período neonatal a todos los recién nacidos con esquemas de tres dosis de vacuna. Esta política ha sido avalada por la OMS, quien recomienda a todos los países seguir esta conducta desde 1997.

Chile y otros países de baja incidencia de infección por HBV no han incorporado esta conducta a sus políticas de salud. En Chile se dispone de vacuna, la que debe ser adquirida por los usuarios por indicación médica. En Pediatría suele ser indicada junto a la vacuna de Hepatitis A cerca del año de vida, conducta que es muy positiva pero que deja fuera de protección a los casos de transmisión

perinatal que requieren de medidas de prevención en las primeras 48 horas de vida (6, 7).

En nuestro país se ha avanzado en la inmunización del personal de salud. Sin embargo, aún existe una baja cobertura en profesionales de alto riesgo, incluyendo a los dentistas.

INFECCIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

El HBV puede transmitirse durante el embarazo por vía transplacentaria con frecuencias que fluctúan entre 5 y 15%, pero es durante el parto el momento de mayor riesgo, alcanzando un 90%. A través de la lactancia materna es extraordinariamente bajo el riesgo, por lo que esta no se contraindica (7, 8, 9).

La infección puede ser sintomática con una Hepatitis clínica en el recién nacido, pero la mayor parte de las veces es asintomática. Los que adquieren la infección durante el parto muestran un período de incubación de 30 a 120 días, posterior a lo cual en general se observan alteraciones de las enzimas hepáticas, sin importantes síntomas clínicos.

La infección del neonato reviste una gravedad mayor, puesto que en aproximadamente 90% de los casos produce un estado de portador crónico, en contraste con la infección del adulto, en que se asocia a cronicidad en sólo el 10% de los casos. Además, en la infección perinatal un 25 a un 30% de los niños desarrolla cirrosis o cáncer hepatocelular durante los primeros 30 años de vida (7, 8, 9, 10).

FACTORES RELACIONADOS A LA TRANSMISIÓN PERINATAL

En general la infección por HBV es altamente transmisible: un 75% de las in-

fecciones se adquieren de pacientes no previamente diagnosticados. Es 80 veces más contagioso que VIH y también bastante más que Hepatitis C. El volumen de sangre requerido para adquirir la infección es de 0,00004 ml. Estos conceptos son aplicables a la transmisión generada a través de sangre y fluidos que afecta a las poblaciones de riesgo conocidas :

- Neonatos madre HBs ag (+) y HBe ag (+).
- Contacto Intrafamiliar o cercano a portador.
- Homosexuales, heterosexuales, promiscuos.
- Personal de salud o relacionado.
- Drogadictos endovenosos.
- Politransfundidos.
- Dializados.
- Poblaciones cautivas.
- Viajeros a zonas de alta endemia.

Los principales marcadores de infectividad son la presencia de HBsAg (+) y HBeAg (+) en el suero materno. Un 90% de las madres con estos marcadores transmite la infección al recién nacido.

El marcador tradicional, y que certifica portación crónica tras seis meses de presencia, es el antígeno de superficie de HVB. Además se puede determinar otros antígenos, como el antígeno e (HBe Ag), que implica alta replicación viral y alto riesgo de transmisión.

La génesis de anticuerpos es lenta y secuencial. El anticuerpo Anti HBs genera inmunidad protectora y el anti HBc sólo implica exposición previa y carece de efecto protector. El Anti HBe implica inactividad replicativa.

El mayor riesgo de transmisión perinatal se observa en una madre con HBs Ag (+) y/o HBc Ac Ig M (+), asociado a presencia de antígeno e (HBe) (8, 9, 10, 11).

Ejemplo relacionado a positividad del antígeno e HBe (+) y transmisión HBV :

HBsAg (+) y HBe Ag (+) =	22 - 31 % Hepatitis clínica. 37 - 62 % Serológica.
HBsAg (+) y HBe Ag (-)	= 1- 6 % Hepatitis clínica. 23 - 37 % Serológica.

INMUNIZACIÓN PASIVA PRE-EXPOSICIÓN

La inmunización pasiva, tanto con Globulina Sérica Hiperinmune (HBIG) como Globulina Sérica Inmune Standard (ISG), ha mostrado protección contra infección y/o enfermedad por HBV bajo ciertas circunstancias.

Al contar con una vacuna efectiva, sus indicaciones en pre-exposición se han restringido a pacientes que no responden a la vacuna o, en algunas situaciones, que contraindican la vacuna (ejemplo: Agammaglobulinemia).

INMUNIZACIÓN PRE-EXPOSICIÓN CON VACUNA DE HEPATITIS B

Las primeras vacunas de Hepatitis B que estuvieron comercialmente disponibles fueron vacunas de sub-unidades de HBsAg, derivadas de plasma. Actualmente estas vacunas han sido en general reemplazadas por vacunas recombinantes, las cuales son seguras y han mostrado una eficacia de 90 a 95%.

Basados en la prevalencia e importancia de la Hepatitis B en el mundo, y ante la disponibilidad de una vacuna segura y efectiva, la OMS recomendó la incorporación rutinaria de la vacuna de Hepatitis B en niños para países con incidencia de portadores de HBV mayor de 87%, en 1995, y posteriormente para todos los países en 1997.

Un ejemplo del impacto que la vacu-

nación ha tenido desde su aplicación rutinaria es la experiencia de Taiwán, donde se observó una reducción de la prevalencia de HBsAg entre la población menor de 15 años desde 9,8%, en 1984, a 0,7%, en 1999. La eficacia de protección contra infección crónica por HBV fue de aproximadamente 84% después de la vacunación universal. Se estima que si se logra mantener una cobertura de vacunación de neonatos sobre el 90%, en el año 2010 la tasa de portadores en los jóvenes taiwaneses debiera descender hasta menos de 0.1%. Más aún, la tasa de hepatocarcinoma en niños de 6 a 14 años descendió con el programa de vacunación desde 0.7 por 100.000 en el período 1981-1986, a 0.36 en el período 1990-1994. Este impacto no sólo significó la primera medida preventiva por una vacuna contra el cáncer, sino que estableció claramente la relación del HBV como causa del Hepatocarcinoma en humanos (2).

INMUNIZACIÓN POST-EXPOSICIÓN EN NEONATOS

Con frecuencia los recién nacidos de madres con HBsAg (+) resultan infectados, y estos se transforman en portadores crónicos en más de un 90% de los casos.

Varios estudios han mostrado que la administración precoz de altas dosis de HBIG a niños nacidos de madres HBsAg (+) reduce la tasa de infección entre un

70 y un 80%.

Cuando se aplican dosis bajas y la administración se retarda más allá de las 48 horas, poca o nula protección se consigue (11, 12).

Cuando se asocia la HBIG con la vacuna de Hepatitis B, se logra una protección de 94%, con una respuesta inmune además más duradera. La efectividad de la protección es menor para los pocos niños que fueron infectados intraútero en comparación con los infectados durante el parto.

Todas las embarazadas debieran ser chequeadas en forma rutinaria para detectar la presencia de HbsAg antes del parto, para así lograr una inmunización oportuna de los recién nacidos junto a la administración de HBIG (11, 12).

VACUNAS DISPONIBLES

Existen vacunas de Hepatitis B disponibles como único componente o combinadas con otras vacunas. En recién nacidos se indica aplicar vacunas recombinantes, sin asociaciones. Las vacunas se administran por vía inyectable intramuscular, la administración intradérmica ha demostrado ser menos efectiva. En general, las vacunas de Hepatitis B logran un nivel de seroprotección mayor del 95%. Su efectividad es adecuada en el recién nacido, a diferencia de los adultos mayores quienes presentan menor seroconversión y por menos tiempo. En adultos además se concentran los individuos no respondedores a vacuna. Niveles séricos de anti-HBs mayores o iguales a 10 mIU/ml se consideran protectores (6).

El esquema de dosificación recomendado es administrar tres dosis en los intervalos de 0, 1 y 6 meses. Existen diversas alternativas comerciales de vacuna de Hepatitis B con dosis de 10 mcg ó 5 mcg

en 0,5 ml de solución (12).

En niños mayores se pueden aplicar vacunas asociadas de Hepatitis A y B u otras alternativas como DPT acelular combinada a Hepatitis B, o DPT acelular con Haemophilus Influenzae serotipo b más Hepatitis B.

EFFECTOS ADVERSOS

En general, la vacuna es bien tolerada. Inflamación o dolor en el sitio de la vacunación se puede observar en un quinto de los casos. Fiebre baja ha sido descrita en menos de un 5 % de los vacunados.

En menos de 1% de los pacientes se han descrito molestias como fatiga, cefalea, malestar general, náusea, mareo, rash cutáneo, artralgia, mialgia y dificultad respiratoria. Una reacción anafiláctica es extremadamente rara.

En las notificaciones al CDC en EE.UU., se han reportado 41 casos de compromiso neurológico (de 850.000 vacunas administradas), aunque no se ha demostrado una relación epidemiológica concluyente entre vacuna Hepatitis B y enfermedad desmielinizante.

No existe suficiente evidencia para asociar un deterioro neurológico tras la vacuna de Hepatitis B y otras vacunas relacionados al aditivo Thimerosal contenido en vacunas para evitar la contaminación bacteriana y micótica de los viales (13).

RECOMENDACIÓN

Considerando la importancia clínica y epidemiológica de la Hepatitis B a nivel mundial, y en vista de que el riesgo de portación crónica es mucho más elevado en el recién nacido, es que se debe evaluar la mejor conducta para nuestro medio.

Una alternativa útil puede ser la identificación rutinaria de las madres embarazadas para el antígeno de superficie del virus de Hepatitis B y, en los casos positivos, administrar vacuna de Hepatitis B y gammaglobulina hiperinmune en diferentes sitios de inyección. Estas medidas

deben practicarse en el neonato idealmente antes de las 12 horas posteriores al nacimiento, o a más tardar antes de las 48 horas. Se debe reforzar la vacuna al mes y a los seis meses de vida.

Otra alternativa válida es la recomendación de vacuna rutinaria para todos los recién nacidos, previa indicación por el Pediatra tratante y el consentimiento de los padres. Esta política está de acuerdo a la recomendación de la OMS, sin embargo no está avalada por el programa de inmunizaciones obligatorias del Ministerio de Salud de Chile. Las dosis de refuerzo se administrarán al mes y a los 6 meses de vida.

En el caso que se acuerde no administrar en el periodo neonatal, se sugiere administrar posteriormente como vacuna combinada. Esta política deja sin protección a los niños con infección adquirida por vía perinatal.

CONCLUSIONES

La evidencia comentada y basada en diferentes artículos referentes a la infección perinatal por HBV hace necesario que se evalúe la mejor alternativa para evitar la transmisión perinatal en Chile. Se requieren de mayores estudios en nuestra población para justificar la vacunación universal en el país. Sin embargo, y hasta poder justificar esta política, es válido recomendar la identificación de las madres portadoras para poder proteger en forma adecuada al recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Yu AS, Cheung RC, Keffe EB: Hepatitis B vaccines. Clin Liver Dis 2004;8(2): 1-15.
- 2> Kao JH, Chen D: Global control of Hepatitis B virus infection. Lancet Infect Dis 2002; 2(7): E1-16.
- 3> Sociedades científicas: Recomendaciones sobre estrategias de inmunización para la prevención de la Hepatitis B. Med Clin (Barc) 1994; 103: 426-435.

4> Zunino E: Epidemiología de la Hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica.

Rev Chil Infect 2002; 19(3): 140-155.

5> Vial P: Infecciones virales, parasitarias y por hongos. En Tapia JL: Manual de Neonatología, 2° ed., 2001.

6> Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Universal Hepatitis B Immunization. Pediatrics 1992; 89:795.

7> Euler GL, Wooten KG, Baughman AL, Williams WW: Hepatitis B surface antigen prevalence among pregnant women in urban areas: Implications for testing, reporting and preventing perinatal transmission. Pediatrics 2003; 111: 1192-1198.

8> Mahoney FJ: Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. Clin Microbiol Rev 1999; 12:351-366.

9> Smith N, Yusuf H, Averhoff F: Surveillance and prevention of Hepatitis B virus transmission. Am J Public Health 1999; 89:11-13.

10> Jung MC, Pape GR: Immunology of hepatitis B infection. Lancet Infect Dis 2002; 2:43-50.

11> Goldstein ST, Fiore AE: Toward the global elimination of Hepatitis B virus transmission. J Pediatr 2001; 139:343-345.

12> Cofré J: Vacuna anti Hepatitis B; su aplicación en Chile. Rev Chil Infect 1999; 16(1):50-55.

13> Verstraeten T, Davis R: Safety of Thimerosal-Containing Vaccines : A Two- Phased Study of Computerized Health Maintenance Organization Databases. Pediatrics 2003;112:1039-1048.