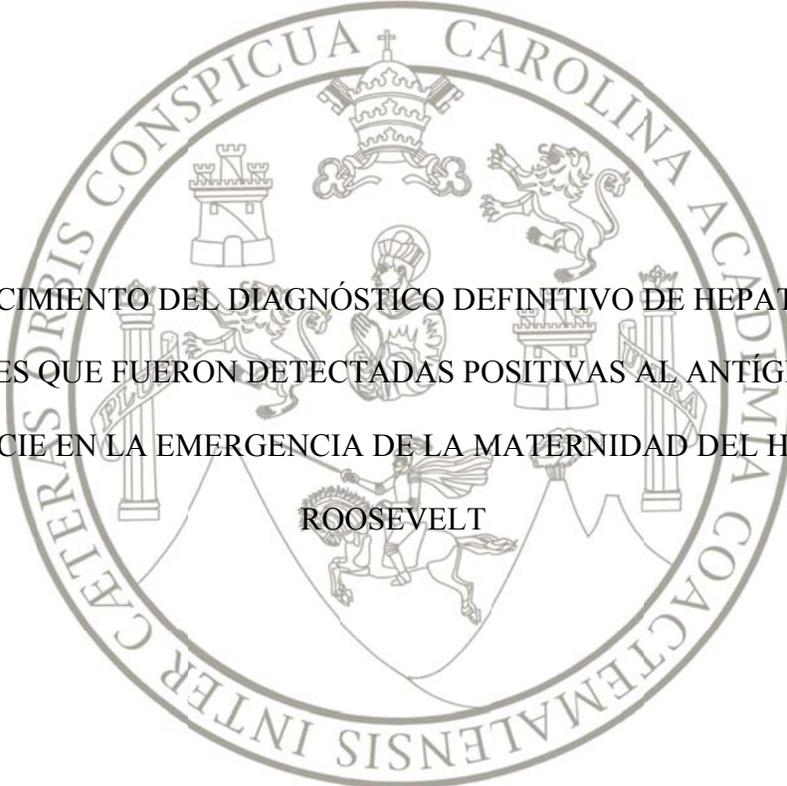


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff, surrounded by various heraldic symbols including a crown, a lion, and a castle. The Latin motto "CETERIS ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CETERA" is inscribed around the perimeter of the seal.

**ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE HEPATITIS B EN
MUJERES QUE FUERON DETECTADAS POSITIVAS AL ANTÍGENO DE
SUPERFICIE EN LA EMERGENCIA DE LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL
ROOSEVELT**

JESSENIA SABRINA NAVAS CASTILLO

QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, ABRIL DE 2013

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE HEPATITIS B EN
MUJERES QUE FUERON DETECTADAS POSITIVAS AL ANTÍGENO DE
SUPERFICIE EN LA EMERGENCIA DE LA MATERNIDAD DEL HOSPITAL**

ROOSEVELT

INFORME DE TESIS

PRESENTADO POR

JESSENIA SABRINA NAVAS CASTILLO

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

QUÍMICA BIÓLOGA

GUATEMALA, ABRIL DE 2013

JUNTA DIRECTIVA

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fayver Manuel de León Mayorga	Vocal IV
Br. Maily Graciela Córdova Audón	Vocal V

ACTO QUE DEDICO

- A Dios Por estar siempre para mí, a Él es toda la honra.
- A mi padre Maynor Por tu comprensión, ánimo y consejos. Sin tu apoyo no habría logrado esta meta.
- A mi madre Gilda Por su amor, paciencia, y ánimo, sin usted no lo habría logrado; estas páginas no alcanzarían para demostrarle todo mi agradecimiento.
- A mis hermanos Maynor, Gilda y Jonnattan por su ayuda, ánimo y paciencia.
- A mi sobrino Josué Por enseñarme, con su sinceridad, ingenuidad y fe, a ver el mundo desde otra perspectiva.
- A mi tía Reyes Quien me tendió la mano cuando más lo necesite.
- A mis amigos Jenny, Patty, Cristy, Elizabeth, Luz Elena
- Colegas Dr. Carlos Mejía por su asesoría y paciencia durante este proceso y Licda. Sandra Terraza por todo su apoyo, consejos y ánimo. Ingrid Escobar por compartir tus conocimientos conmigo sin egoísmo ni interés.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia

Al Dr. Carlos Mejía y MSc. Vivian Matta por su apoyo en la asesoría de esta investigación.

A la Licda. Alba Marina Valdez y Lic. Gerardo Arroyo por la revisión y observaciones realizadas en esta investigación.

A la Clínica de Enfermedades Infecciosas por darme la oportunidad de desarrollar este tema de investigación que evidencia la importancia del trabajo multidisciplinario.

A todas las personas que me dieron su apoyo para desarrollarme como persona y profesional

I. INDICE

II. RESUMEN	1
III. INTRODUCCION	3
IV. ANTECEDENTES	5
A. Agente patógeno	5
B. Estructura y organización	5
C. Ciclo replicativo	6
D. Vías de transmisión	7
E. Epidemiología	8
F. Historia natural de la infección por VHB	10
1. Hepatitis aguda	11
2. Hepatitis crónica	13
3. Factores relacionados con la progresión de la enfermedad	17
a) Relacionados con el huésped	17
b) Relacionados con el virus	18
c) Relacionados con factores ambientales	19
G. Patogénesis de la infección por VHB	19
H. Diagnóstico de la infección por VHB e interpretación de Pruebas	20

1.	Utilidad de pruebas serológicas	21
	a) Antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg)	21
	b) Anticuerpo de superficie de la Hepatitis B (Anti-HBs o HBsAb)	21
	c) Anticuerpo IgM central de la hepatitis B (anti-	21
	d) Anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc o HBc Ab)	22
	e) Antígeno e (HBeAg)	22
	f) Anticuerpo e de la hepatitis B (anti-HBe o HBe Ab)	22
2.	Utilidad de técnicas moleculares en el diagnóstico y tratamiento del VHB	23
	a) Análisis cuantitativos de ADN del VHB	23
	b) Genotipo del VHB	23
	c) Pruebas de resistencia a los antivirales	24
3.	Otras pruebas diagnósticas	24
4.	Interpretación de pruebas	25
I.	Tratamiento para el VHB	27
J.	Impacto del tamizaje y seguimiento de VHB en el embarazo	29

1.	Transmisión vertical	29
2.	Profilaxis neonatal	30
V.	JUSTIFICACION	33
VI.	OBJETIVOS	35
VII.	HIPOTESIS	36
VIII.	MATERIALES Y METODOS	37
	A. Universo	37
	B. Muestra	37
	C. Recursos	37
	D. Métodos	38
	E. Diseño de la investigación	41
IX.	RESULTADO	43
X.	DISCUSION DE RESULTADOS	46
XI.	CONCLUSIONES	51
XII.	RECOMENDACIONES	52
XIII.	BIBLIOGRAFICAS	54
XIV.	ANEXOS	60

II. RESUMEN

En Guatemala la infección por el virus de hepatitis B (VHB) no es de alta prevalencia en comparación con otros países; sin embargo, es la causa de numerosos casos de hepatitis viral aguda, crónica e incluso de defunciones. Con la introducción de las medidas profilácticas aplicada a los neonatos hijos de madre positiva para VHB se logra disminuir el riesgo de contraer la infección por lo se hacen necesarios estudios de marcadores serológicos para el VHB en las madres, que puedan correlacionarse con la eficacia de la profilaxis en los niños.

Actualmente, esta infección se detecta en mujeres embarazadas a través de la realización de pruebas de tamizaje para antígeno de superficie (HBsAg) del virus de hepatitis B (VHB) en las Clínicas de Control Prenatal y Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt. Algunas de ellas sin embargo, no acudieron a las citas de seguimiento ni llevaron a sus hijos a la cita que tenía por objetivo administrar la segunda de tres dosis de la vacuna para la hepatitis B. Lo anterior creó la necesidad de localizar y citar a las mujeres con el objetivo de obtener el diagnóstico definitivo, conocer el estadio de la infección en ellas y determinar la eficacia de la profilaxis en los niños.

Los resultados obtenidos revelaron que 27 (100%) de las mujeres que fueron positivas al HBsAg en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt, durante el periodo entre agosto del 2006 a junio del 2009, que fueron localizadas e incluidas dentro de este estudio, son portadoras crónicas de dicho antígeno (27 mujeres de un total de 73, que incluyen a 18 madres, 4 mujeres que tuvieron aborto y 5 mujeres no embarazadas pero con problemas ginecológicos). El 100% (18) de las madres detectadas como portadoras de HBsAg presentaron positividad para anti core total (anti-HBc) y anticuerpos contra el antígeno e (anti-HBe), por lo que la infección se caracteriza como crónica sin replicación. Por último, la profilaxis administrada en los 18 hijos de las madres portadoras de HBsAg durante el periodo neonatal fue eficaz en 17 de ellos, constituyendo el 94.4% de eficacia. Ninguno de los niños presento HBsAg ni anti-HBc positivo.

La caracterización de la infección de las madres, a través de la determinación de los marcadores serológicos para hepatitis B, realizada como mínimo un año después de su detección sumado al resultado de los marcadores en los niños, sugiere que estos niños tuvieron bajo riesgo de ser infectados con el VHB por transmisión vertical.

III. INTRODUCCION

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus encapsulado de la familia *Hepadnaviridae* que se transmite por contacto sexual, exposición a sangre o fluidos corporales de una persona infectada, por compartir artículos de uso personal en el hogar como hojillas de afeitar o cepillos de dientes y por transmisión vertical de la madre al niño (1,2).

Los niños infectados por sus madres están expuestos al más alto riesgo de padecer infección crónica ya que su sistema inmunológico no logra identificar el virus y combatir la infección (1). Es posible reducir el riesgo de transmisión perinatal de varias maneras. El primer paso es la identificación de las personas en riesgo y realizar las pruebas para antígeno de superficie (HBsAg) a las mujeres en la primera visita prenatal y repetirlas más tarde en el embarazo si procede. Posteriormente, los recién nacidos que nacen de madres con pruebas positivas del VHB puede ser efectivamente protegidos por vacunación (> 90% de protección) (1,3-5).

A la fecha existen pocos estudios de la situación de la hepatitis B en Guatemala, entre ellos se puede mencionar el hallazgo del 83% de prevalencia en un área indígena del sur-occidente del país por Mejía y cols., y un estudio transversal en pacientes con diagnóstico reciente de hepatitis B en el Hospital Roosevelt de Guatemala que demostró que el 71.2 % de los pacientes no presentaron complicaciones y sólo 17.3 % presentó cirrosis hepática. Sin embargo, se carece de información en el país acerca de la transmisión vertical (6,7).

En la emergencia de maternidad (EMA) del Hospital Roosevelt, ubicado en ciudad de Guatemala, se inició en el 2006 un programa de tamizaje, en el cual a todas las mujeres que ingresan por dicho servicio, se les realiza la prueba para hepatitis B (HBsAg) con el objetivo de prevenir la transmisión vertical. Desde que dió inicio el proyecto en agosto del 2006, hasta junio del 2009 el porcentaje de positividad al HBsAg en mujeres embarazadas fue de 0.14% para un total de 52,713 mujeres embarazadas tamizadas durante ese período (8).

En el presente estudio, se localizó a las mujeres detectadas positivas para el HBsAg en la EMA que se presentaron para resolver su parto de agosto del 2006 a junio del 2009 (73 mujeres en total), a quienes se les realizó el diagnóstico definitivo y se caracterizará la infección por hepatitis B usando los siguientes marcadores serológicos: antígeno de superficie (HBsAg), anti core total (anti-HBc) y cuantificación de anticuerpos contra antígeno de superficie (anti-HBs). Como a sus hijos se les vacunó preventivamente, se evaluó la eficacia de esta profilaxis determinando en los niños los mismos marcadores serológicos anteriormente mencionados.

Los resultados que se obtuvieron de las mujeres embarazadas, servirán como punto de partida para determinar si es necesaria una prueba más específica en caso de que cursen por infección crónica, así como establecer si hay indicación de tratamiento. En los niños las pruebas fueron útiles para establecer el éxito de la profilaxis o si es necesario iniciar el esquema de vacunación o tratamiento según sea el caso.

IV. ANTECEDENTES

Se estima que el 40% de la población del mundo ha tenido contacto con el virus de la hepatitis B (VHB) en alguna época de su vida. Esto significa que la infección por este virus es una de las enfermedades de mayor importancia a nivel mundial; reportándose 350 millones de portadores del virus. En conjunto, la infección es responsable de 1,5 millones de muertes anuales por cirrosis y carcinoma hepatocelular (1,2).

A. Agente patógeno

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus bicatenario encapsulado de la familia *Hepadnaviridae*. Es uno de los virus de ADN más pequeños conocidos, con un genoma de sólo 3200 pares de bases. El HBV se replica en los hepatocitos del ser humano y de otros primates superiores, pero no se puede cultivar en medios de cultivo celular artificiales (1-3,9).

B. Estructura y organización del VHB

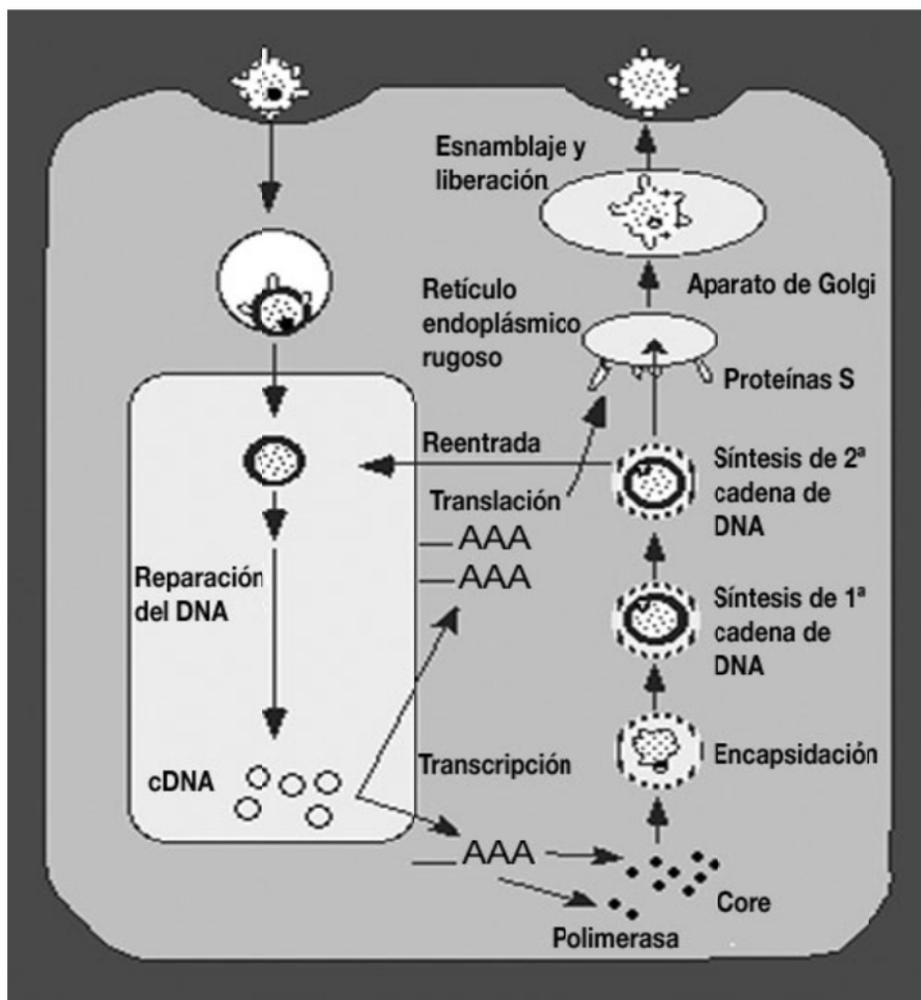
La estructura genómica del VHB está formada por dos cadenas de ADN de 32 nucleótidos, una negativa completa y otra positiva incompleta. Dentro del genoma se distinguen cuatro fragmentos de lectura abierta (ORF) denominados S/pre-S, *Core*/pre-C, P y X. El primero de ellos codifica tres proteínas del antígeno de superficie la SHBs, MHBs y LHBs. El segundo, denominado *Core*/pre-C, sintetiza una proteína de 183 a 185 aminoácidos donde se identifican dos zonas, la pre-C y C. Una transcripción parcial de este gen da lugar a la formación del llamado antígeno e (HBeAg). El ORF P sintetiza la ADN polimerasa y el ORF X sintetiza la proteína HBx, que es exclusiva de los *Hepadnavirus* que infectan a mamíferos, con función transcripcional (1,10-15).

C. Ciclo replicativo del VHB

El ciclo de replicación del VHB (Fig. 1) comienza con la unión del virión a la membrana del hepatocito a través de la proteína pre-S1, aunque los mecanismos de este proceso no se conocen con exactitud. A continuación, la envoltura del virión se fusiona con la membrana celular y la nucleocápside (*core*) se libera dentro del citoplasma, dirigiéndose

hacia el núcleo. Dentro del núcleo del hepatocito se completa la síntesis del ADN viral, de tal forma que el genoma del VHB se convierte en un ADN circular cerrado por uniones covalentes (cADN), que sirve como base para la transcripción del ARN viral. El cADN es muy estable, parece tener una vida media muy larga y es muy resistente a la terapia antiviral, lo cual explicaría la dificultad para eliminar por completo el VHB durante el tratamiento crónico (1,10,13,16).

Figura 1. **Ciclo replicativo del VHB**



Fuente: Moreno, D. *et al.* Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. An. Sist. Sanit. Navar. 2004;27(2):10.

Posteriormente, se transporta todo el ARN viral al citoplasma donde se traduce a las diferentes proteínas del VHB. A continuación, las proteínas de la nucleocápside se ensamblan en el citoplasma, encerrando en su interior una partícula de ARN intermediario (pregenómico) y el complejo de la polimerasa. El ARN pregenómico es la única partícula de ARN del VHB que se encapsula. El siguiente paso es la transcripción inversa del material genético. A partir del ARN intermediario o pregenómico se sintetiza una nueva cadena de ADN viral, a la que después se añadirá otra hebra para formar un ADN bicatenario incompleto, ya que la síntesis de la segunda cadena no llega hasta el final. Una vez completado el proceso, esta nueva partícula viral (*core*) puede volver a entrar en el núcleo para formar más cADN o por el contrario, se acerca a la membrana citoplasmática donde adquiere las proteínas de la envoltura antes de ser secretada fuera de la célula (1,10,11,13,16,).

D. Vías de transmisión

Existe una variación considerable en el predominio de las vías de transmisión en diferentes áreas geográficas. Por ejemplo, en zonas de baja prevalencia, como el oeste de Europa, las principales son las relaciones sexuales sin protección y el uso de drogas por vía intravenosa. En las zonas de alta prevalencia como en África Subsahariana, la infección perinatal es el principal modo de transmisión. La transmisión horizontal en particular a principios de la infancia, se considera como la principal vía de transmisión en zonas de prevalencia intermedia (1,10).

- 1. Percutánea.** En esta transmisión, la ruta más importante es el intercambio por vía intravenosa de jeringas y agujas de drogas entre los usuarios. La inoculación percutánea al compartir maquinillas de afeitar o cepillos de dientes es posible, aunque el número exacto sigue siendo desconocido. Además, prácticas como la acupuntura, tatuajes y perforaciones en el cuerpo se han asociado con la transmisión del VHB. La salud pública y el uso de agujas o equipo desechable son importantes en la prevención de este modo de transmisión (1,3).

2. **Sexual.** En las zonas de baja prevalencia, la transmisión sexual es la principal vía de transmisión. En los Estados Unidos se considera que aproximadamente el 40% de nuevas infecciones por el VHB ocurren a través de relaciones heterosexuales y el 25% ocurren en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH). La vacunación y el uso de preservativos son medidas que evitan el contagio del VHB (1,3,16).
3. **Transfusional.** Los donantes de sangre son rutinariamente tamizados para detectar la presencia del virus de la hepatitis B (HBsAg). Por lo tanto, la incidencia de la transfusión relacionada con la hepatitis B ha disminuido considerablemente. El riesgo de adquirir hepatitis B post-transfusional depende de varios factores como la prevalencia y las estrategias de tamizaje de los donantes (1,3,16).
4. **Nosocomial.** Puede ocurrir de paciente a paciente, de paciente a los trabajadores de salud y viceversa. El VHB es considerado el virus más común de transmisión por contacto con sangre en el entorno médico. Debido a la aplicación de la vacunación sistemática en los trabajadores de la salud, la incidencia de la infección por VHB entre ellos es menor que en la población general. Por lo tanto, la transmisión de trabajadores de la salud a los pacientes es un acontecimiento raro, mientras que el riesgo de transmisión de un paciente positivo para VHB a un trabajador de la salud parece ser más alto (1,3,16).
5. **Vertical.** Una madre HBeAg-positiva puede transmitir a su bebé en el útero, en el momento del nacimiento o después del nacimiento. El riesgo de transmisión de madre a hijo está relacionado con la tasa de replicación del VHB en la madre (1,3-5).

E. Epidemiología

Se estima que el 40% de la población del mundo ha tenido contacto con el virus de la hepatitis B, además cabe hacer notar que alrededor de un millón de personas mueren por el VHB cada año. La infección por el VHB es actualmente la décima causa de muerte en todo el mundo, debido fundamentalmente al desarrollo de cirrosis y sus complicaciones y de hepatocarcinoma. (1,16-20).

Se calcula que hay alrededor de 400 millones de personas con infección crónica por el VHB en todo el mundo. La prevalencia de la infección crónica por VHB varía de forma marcada según la localización geográfica y los distintos subgrupos poblacionales. Aproximadamente el 45% de los infectados viven en áreas de alta endemnicidad, que incluyen el África subsahariana, Asia y el Pacífico (prevalencia del 10-20%). En estas áreas los individuos son infectados en su mayoría a edades tempranas de la vida, en las que hasta un 90% evolucionan hacia la cronicidad (1,3).

Otras regiones no endémicas pero con prevalencia alta (más de 7%) incluyen el sur y el este de Europa, la cuenca del Amazonas, Oriente Medio y el subcontinente indio. En Estados Unidos, países de Europa occidental, del norte y en Australia la infección es poco frecuente (0,2-0,5%) y es adquirida sobre todo en la edad adulta (1,3).

En Sudamérica, Centroamérica y El Caribe los índices de infección por VHB son altos, superiores al 8%. El índice medio de infecciones actuales, varía de un 2 a 7% en Guatemala, Honduras y Cuba; es bajo, es decir menor al 2%, en el resto de la región, incluyendo México (21).

Aunque la incidencia de infección aguda por VHB ha disminuido en la mayoría de los países debido a la aplicación de programas de vacunación, las complicaciones relacionadas con el VHB y las muertes han ido en aumento. Las razones pueden ser los efectos de la vacunación, la mejora del diagnóstico y la documentación de casos de VHB. A pesar de que se ha observado un descenso en muchos países, es difícil estimar la prevalencia debido a la constante migración de las zonas de alta o mediana prevalencia a las de baja prevalencia (1,21).

En Guatemala no existen estudios a gran escala, pero existen diversas investigaciones en poblaciones específicas. Mejía y cols., en 1996, reportan que en un área indígena del sur-occidente del país, 310 personas incluidas: 100% de la población divididas en 148 varones y 162 mujeres; el 51% < 15 años; 5% > 65 años. 83% anti-HBc total positivo; 12.8% HBsAg positivo (33 casos) 21.7% de HBsAg fueron HBeAg positivo (7 personas). No hubo casos de HBcIgM positivo (6).

Otro estudio transversal realizado por Moya y cols., en el 2002 con el objetivo de establecer las características clínicas de pacientes con diagnóstico reciente de hepatitis B en el hospital Roosevelt, en pacientes con antígeno de superficie positivo, se demostró que el 71.2 % no presentaron complicaciones y sólo 17.3 % presentó cirrosis hepática que no se pudo documentar si era complicación por alcoholismo o secundario a su hepatitis viral. En ese mismo hospital Mejía y cols. determinaron que la prevalencia general de HBsAg en Guatemala es menor del 1% y por el virus de hepatitis C (VHC) menor del 2% en pacientes alcohólicos y con cirrosis. Por lo tanto, siempre deben realizarse marcadores de Hepatitis B y C a pacientes con cirrosis o alcoholismo crónico (6,7).

En cuanto a la prevalencia de hepatitis B en mujeres embarazadas, Ibarra y cols., encontraron en México una prevalencia de 0.26% de positividad para HBsAg en mujeres embarazadas, demostrando que el hallazgo sobrepasa al de otros estudios realizados en dicho país por lo que recomiendan que el tamizaje de dicho marcador sea parte de las pruebas de control prenatal (11).

Un dato epidemiológico importante es el impacto que han tenido, en la prevalencia de la infección por VHB, la inmigración que se realiza principalmente por razones económicas, desde países en vías de desarrollo hacia países desarrollados. Esto implica un reto para las estructuras sanitarias ya que tiene un impacto directo en la incidencia y prevalencia del VHB y la adopción de niños procedentes de zonas de alta endemnicidad de hepatitis B, puede representar un peligro para quienes conviven con ellos si no han sido vacunados (10,22).

F. Historia natural de la infección por VHB

La historia natural de la hepatitis B es compleja y está influenciada por múltiples factores, como la edad en el momento de la infección, factores virales (genotipo, mutaciones), del huésped (edad, situación inmunitaria) y exógenos (otros virus hepatótrofos, alcohol). Las dificultades para definir la historia natural de la hepatitis crónica B incluyen la evolución, a menudo asintomática, la falta de síntomas durante las fases tempranas y la heterogeneidad de la enfermedad. Es importante señalar que la

infección por VHB es un proceso dinámico con fases de características y duración variables (1,3,9,19).

1. Hepatitis Aguda. Después de la transmisión del VHB, el período de incubación dura de 4 a 10 semanas. Puede aparecer una fase prodrómica que se manifiesta con fiebre, rash cutáneo, artralgias y artritis que por lo general, desaparecerá con la aparición de hepatitis. Más del 70% de los pacientes tendrán entonces la hepatitis subclínica o anictérica, mientras que menos de 30% desarrollan hepatitis icterica. Los síntomas clínicos más evidentes de la hepatitis son las molestias en el hipocondrio derecho, náuseas, ictericia y otros síntomas inespecíficos (1,3,9).

Las concentraciones de los niveles de alaninaaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa (ALT y AST) pueden elevarse a 1000-2000 UI / L en la fase aguda, siendo la ALT típicamente más alta que la AST. La concentración de bilirrubina puede ser normal en una parte de los pacientes. En los pacientes que se recuperan, la normalización de las transaminasas en suero se presenta generalmente en uno a cuatro meses. La elevación persistente de niveles séricos de ALT de más de seis meses indica la progresión a hepatitis crónica (1,10).

La tasa de progresión de la hepatitis B aguda a la crónica está determinada principalmente por la edad a la infección. En adultos la tasa de infección de cronicidad adquirida es del 5% o menos y es mayor si se adquiere a edades más tempranas. Se estima que aproximadamente el 90% de las infecciones que evolucionan a cronicidad son adquiridas en el período perinatal y 20-50% de las infecciones entre las edades de uno y cinco años (1,3,10,16). Existen varias situaciones posibles luego de la infección aguda, las cuales se presentan en la Tabla 1.

TABLA 1. Situaciones posibles tras la infección aguda por el virus de hepatitis B

Hepatitis crónica B

HBsAg+ durante más de 6 meses

Anti-HBc+

HBeAg+ con Anti-HBe-/HBeAg- con Anti-HBe+

ADN-VHB en el suero > 10⁵ copias/ml

Generalmente elevación persistente o intermitente de las transaminasas

Hepatitis crónica demostrada en la biopsia hepática

Portador inactivo del HBsAg

HBsAg+ durante más de 6 meses

HBeAg- con Anti-HBe+

ADN-VHB en el suero < 10⁵ copias/ml

Generalmente niveles de transaminasas normales de forma persistente

Ausencia de hepatitis en la biopsia hepática

Hepatitis B resuelta

Anti-HBc+, con/sin Anti-HBs+

HBsAg-

Niveles indetectables de ADN-VHB en el suero

Niveles normales de las transaminasas

VHB: virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; Anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno del core de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; Anti-HBe: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B; Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B.

Adaptado de: Nuñez, M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis. España. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2004;22(9):539-49

Hasta hace pocos años se había supuesto que los pacientes que se recuperan de la hepatitis B aguda realmente eliminan el virus del organismo. Sin embargo, ahora hay pruebas que en pacientes positivos para anticuerpos anti-HBs y anti-HBc, el virus puede persistir bajo control durante largos períodos de tiempo por la respuesta de células T. La erradicación total es rara (1,3).

El anterior es un hallazgo importante, ya que la inmunosupresión puede conducir a la reactivación del virus, por ejemplo, después de un trasplante de órganos o durante la quimioterapia (1).

El fallo hepático fulminante es raro y ocurre en aproximadamente el 0,1-0,5% de los pacientes. Las razones y factores de riesgo para hepatitis B fulminante no se comprenden bien, puede haber una correlación con el abuso de sustancias o coinfecciones con otros virus. Se cree que la hepatitis B fulminante es debido a la lisis masiva de los hepatocitos infectados. Por ello, muchos pacientes con hepatitis B fulminante no tienen evidencia de replicación del VHB en la presentación (1).

2. Hepatitis crónica. La mayoría de los pacientes con hepatitis B crónica son clínicamente asintomáticos. Algunos pueden tener síntomas inespecíficos como fatiga y en la mayoría de los casos, los síntomas clínicos importantes se desarrollan únicamente si la enfermedad progresa a cirrosis hepática descompensada (1).

Las pruebas de laboratorio muestran una elevación en suero de ASAT y ALAT que va de leve a moderada en la mayoría de los pacientes, rara vez las transaminasas se encuentran normales. Durante la exacerbación, que se puede dar durante la etapa de eliminación inmune, la concentración de la ALAT sérica puede ser tan alta como 50 veces el límite superior normal de Alfa-fetoproteína (AFP). La infección por VHB depende de la severidad de la enfermedad hepática en el momento en el que la replicación del virus es detenida (1,23).

La infección crónica por VHB presenta dos estados desde el punto de vista clínico: HBeAg positivo y HBeAg negativo, ambos importantes desde el punto de vista terapéutico tal como se observa en la Tabla 2 (3,23).

Tabla 2 **Características serológicas y virológicas de la hepatitis crónica B de acuerdo con el estado del HBeAg**

	HBeAg positivo	HBeAg negativo
HBsAg	+	+
Anti-HBe	-	+
ADN-polimerasa	Sin mutaciones	Mutaciones precore/core
Niveles de ADN-VHB	Elevados	Bajos
Capacidad replicativa	Alta	Baja
Infectividad	Si	Si

HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBe: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

Adaptado de: Nuñez, M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. España. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2004;22(9):539-49

Hay un pequeño porcentaje de pacientes que continúan teniendo niveles moderados de replicación del VHB y enfermedad hepática activa (ALT sérica elevada y presencia de inflamación crónica en el hígado en biopsias), pero siguen siendo HBeAg negativo. En estos pacientes con HBeAg negativo, la hepatitis crónica puede tener virus de tipo salvaje o variantes del VHB que no puede producir HBeAg, debido a las variantes promotor precore o núcleo (1).

En la historia natural de la infección crónica por VHB en recién nacidos infectados de forma perinatal o niños pequeños se encuentran cuatro etapas las que pueden extenderse por muchos años o décadas. Estas etapas son: tolerancia inmune, eliminación inmune, de no replicación o portador inactivo y la de reactivación de la fase no replicativa (1,3,10,12,13,21).

a) La fase de **tolerancia inmune**, suele durar 10-20 años y se caracteriza por altos niveles de replicación del VHB, tal como se manifiesta por la presencia de HBeAg y de niveles altos del ADN del VHB en suero. Sin embargo, no hay evidencia de enfermedad hepática activa presentando concentraciones normales

de ALT en suero y cambios mínimos en la biopsia hepática. Este fenómeno de la tolerancia inmunológica se cree que en pacientes HBeAg-positivos que presentan niveles normales de ALT, es la razón más importante para la pobre respuesta al tratamiento con interferón (1,3).

- b) Durante la etapa de **eliminación inmune**, el sistema inmunológico finalmente reconoce que el virus no pertenece al organismo y ataca a las células hepáticas que están infectadas. El ADN está presente, pero generalmente en niveles inferiores que los de la fase inmunotolerante y por lo general, el HBeAg también está presente. ALAT y ASAT que se liberan cuando las células hepáticas están dañadas o mueren, por lo general son elevadas cuando el sistema inmunológico ataca las células hepáticas infectadas (1).

Durante esta etapa, la replicación del VHB disminuye y puede producirse la seroconversión espontánea del HBeAg al anti-HBe, habitualmente precedida por una “exacerbación” o un repentino incremento de las enzimas hepáticas (1,3,10).

Estas exacerbaciones, tras un aumento de ADN-VHB, podrían ser debido a un aumento repentino en la inmunidad mediada por lisis de los hepatocitos infectados. La mayoría de las veces no hay síntomas clínicos durante la exacerbación y la elevación de la ALT se detecta sólo por exámenes de rutina. Algunos pacientes pueden desarrollar síntomas similares a la hepatitis aguda (1).

Los títulos de IgM anti-HBc pueden aumentar, así como los de la AFP. Si los pacientes no son conocidos por ser infectados por el VHB, se puede hacer un mal diagnóstico de hepatitis B aguda. La seroconversión del HBeAg y el aclaramiento del ADN-VHB en el suero no siempre se logra después de las exacerbaciones. En estos pacientes pueden ocurrir las exacerbaciones recurrentes con la desaparición intermitente de ADN-VHB del suero con o sin pérdida de HBeAg (1,10).

Irónicamente, una exacerbación puede ser un buen signo ya que podría indicar la seroconversión, producción de anticuerpos “e” y la transición a una etapa no replicativa. Sin embargo, cuando no se produce la seroconversión, las exacerbaciones repetidas frecuentemente indican un daño hepático continuo (1).

Sin embargo, el aclaramiento del HBsAg no excluye el desarrollo de cirrosis hepatocelular o de carcinoma, aunque la tasa exacta de estas complicaciones no se conoce. Este fenómeno se considera vinculado al hecho de que el ADN-VHB puede aún estar presente en los hepatocitos, a pesar de la pérdida de HBsAg (1,10).

- c) La fase **no replicativa o de portador inactivo**, comienza una vez que la mayoría de las células hepáticas infectadas fueron destruidas pero todavía hay virus replicándose en el hígado. El HBsAg aún está presente, desaparece el HBeAg y aparece el anti-HBe, ALT y AST se normalizan. El ADN-HBV es indetectable o permanece a niveles muy bajos (1,10,21).

En esta etapa, la persona sigue siendo un portador crónico y puede contagiar a otros. A pesar de que normalmente en esta fase no se producen más daños hepáticos, persiste el daño hepático producido en la etapa anterior debido a la acción del sistema inmune sobre las células hepáticas infectadas (1,10,21).

- d) Una proporción de pacientes en fase de portador inactivo presentan una reactivación manteniendo Anti-HBe positivo, lo cual da lugar a la cuarta fase de hepatitis crónica HBeAg negativo (10).

Rara vez la transición de una etapa a la otra es lineal. Pueden producirse recidivas como el retorno a la fase inmunotolerante seguida de depuración inmunológica; se pueden experimentar exacerbaciones y retornar a la fase de depuración inmunológica después de permanecer en la etapa no replicativa durante varios años (1,10,21).

3. Factores relacionados con la progresión de la enfermedad. El curso natural de la infección crónica por VHB es determinado por la interacción entre la replicación viral y la respuesta inmunitaria del huésped. El curso clínico varía entre los pacientes, hay una amplia variación en los resultados clínicos y el pronóstico de la infección crónica por el VHB. El riesgo de muerte por el daño hepático ha sido estimado en 40-50% para los hombres y 15% para las mujeres. El riesgo de la progresión parece ser mayor si se produce la activación inmunitaria (1,3).

Entre los factores se encuentran:

a) Relacionados con el huésped

- i. Respuesta inmune.** Diversos estudios han demostrado que la lesión hepática de los pacientes infectados por el VHB es mediada por el sistema inmune, por lo tanto, las alteraciones inmunológicas tendrán unos efectos marcados sobre el curso de la enfermedad. El uso de agentes inmunosupresores (corticoides, quimioterápicos y anticuerpos monoclonales) puede inducir reactivaciones por VHB que se manifiestan como hepatitis agudas e incluso como hepatitis fulminantes y que con frecuencia ocurren tras la suspensión del tratamiento inmunosupresor. También se han descrito casos de reactivaciones en el período post parto debido al estado de inmunosupresión asociado al embarazo. En otros casos de inmunosupresión, como los trasplantes de órganos sólidos, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y las enfermedades terminales renales, al tratarse de una inmunosupresión mantenida, se origina una menor respuesta necroinflamatoria (10).
- ii. Edad.** La edad avanzada es un factor de progresión hacia cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC), ya que refleja una mayor duración de la enfermedad. Se ha demostrado una progresión de la fibrosis con la edad (10).
- iii. Género.** Los hombres tienen menos tasas de aclaramiento espontáneo del virus y presentan enfermedades hepáticas más graves ante una infección

crónica por VHB. Respecto a la incidencia del género en el desarrollo de CHC los datos son controvertidos (10).

b) Relacionados con el virus.

- i. La replicación viral.** En los pacientes con signos de replicación viral (HBeAg positivo) hay siempre una peor supervivencia que en los pacientes que son HBeAg-negativa. Sin embargo en las últimas décadas, las infecciones con HBeAg negativo mutantes precorre prevalecen en gran medida en las infecciones adquiridas recientemente, lo que resulta en un patrón diferente de HBeAg negativos y positivos de ADN-VHB de hepatitis con progresión de la fibrosis y el CHC en una proporción sustancial de los pacientes. En los últimos años, la cantidad de ADN del VHB también se ha vinculado a la progresión de la enfermedad y la ha sustituido HBeAg positivo como marcador de la actividad de la enfermedad (1,10,19).

La duración de la replicación viral está vinculada con el riesgo de desarrollo de la cirrosis y hepatocarcinoma. Como la necroinflamación puede persistir más tiempo en pacientes con una fase replicativa prolongada, el riesgo de progresión de la enfermedad es elevada. Por el contrario, incluso en pacientes con cirrosis descompensada, la supresión de la replicación del VHB y el retraso del aclaramiento HBsAg puede resultar en la mejora en la enfermedad del hígado (1,10,19).

- ii. Genotipos.** La mayoría de estudios han sido realizados en Asia, donde los genotipos predominantes son el B y el C. En estos estudios se ha demostrado que el genotipo C se asocia a mayores títulos de ADN-VHB, tasas menores de seroconversión y mayores tasas de cirrosis y de CHC. En la zona mediterránea los genotipos predominantes son el A y el D y de estos el

genotipo D está asociado a menores tasas de enfermedad hepática progresiva (10).

- iii. Coinfección por hepatitis C y D.** Hay riesgo elevado de hepatitis severa y fallo hepático fulminante en coinfección con hepatitis C. La gravedad de la enfermedad hepática es peor y la progresión a cirrosis se acelera en caso de coinfección con la hepatitis D (1,3,10,19,24).

c) Relacionados con factores ambientales

La infección por VHB en los pacientes alcohólicos se asocia con una progresión más rápida a la lesión hepática y un riesgo elevado de desarrollar cirrosis y CHC. Se aumenta 6 veces el riesgo de cirrosis y 2-4 el riesgo de CHC. Mientras que el tabaco multiplica por 1.5 el riesgo de CHC (1,3,10,19).

Es muy difícil predecir el curso individual de la hepatitis B debido a los muchos factores que influyen en la progresión de la enfermedad. Varios modelos predictivos que incluyen parámetros clínicos (por ejemplo, por descompensación hepática) y de laboratorio han sido evaluados, pero ninguno se utiliza en la actualidad de forma rutinaria en la clínica (1,3,19).

Las dos complicaciones extrahepáticas principales de la hepatitis B crónica son la poliarteritis nodosa y la enfermedad glomerular. Se presentan en el 10-20% de los pacientes con hepatitis B crónica y se cree que son mediadas por complejos inmunes circulantes (1).

G. Patogénesis de la infección por VHB

En condiciones normales, el VHB no es directamente citotóxico para los hepatocitos. De hecho, muchos pacientes infectados por el VHB están asintomáticos y el daño hepático es muy pequeño, incluso cuando la replicación es alta y mantenida a lo largo del tiempo (1,10,16).

En general se supone que la acción de los linfocitos T citolíticos (CTL) masiva y las células T asesinas naturales (NK) que resulta en la muerte de los hepatocitos infectados es esencial para la eliminación de la infección. Se supone además que en aquellos casos en los que la infección evoluciona a cronicidad, la primera respuesta inmune celular es demasiado débil y no lo suficiente para el control de la infección (10,16).

Hasta ahora los mecanismos responsables para el paso de la fase aguda a la fase crónica de la infección no están claros, por lo que esta parte del ciclo de vida del virus sigue siendo especulación. Como cuestión de hecho, se ha demostrado que las respuestas de Th, CTL CD8 positivo, células T asesinas naturales (NK), citocinas (TNF-alfa y otros como el interferón gamma, interleucinas IL-12, IL-15, etc.) están implicados en la supresión transitoria de las infecciones (1,10).

A pesar de que sólo los anticuerpos contra la proteína S se están produciendo y son éstos un marcador importante para la inmunidad, se ha formulado la hipótesis de que la infección transitoria se ha mantenido bajo control por el interferón gamma y otras citocinas liberadas por las células inmunes, produciendo a su vez un cierre de la replicación viral. (1,10).

H. Diagnóstico de la infección por VHB e interpretación de pruebas

Las pruebas diagnósticas de la infección por VHB incluyen en primer lugar, las pruebas serológicas, con la determinación de HBsAg, HBeAg y los anticuerpos HBeAg, anti-HBc y anti-HBs, principalmente por la técnica de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La presencia de HBsAg como mínimo durante 6 meses define la infección crónica por VHB. Tiene gran importancia la cuantificación de ADN-VHB plasmático. El ensayo comercializado más sensible utiliza la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa, con límite de detección inferior a 20 copias/mL. Las técnicas de hibridación y *branchedADN* menos sensibles, tienen límites de detección de 140.000 y 700.000 copias/ mL, respectivamente (3).

1. Utilidad de pruebas serológicas

- a) **Antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg).** Se utiliza para diagnosticar la infección aguda o crónica. Es el primer antígeno que aparece en el torrente sanguíneo durante una infección aguda. Su desaparición indica que el paciente se ha recuperado de una infección. Su persistencia por más de seis meses indica infección crónica (14,21,25,26).

Individuos a quienes se les realiza la prueba dentro de las dos semanas siguientes de haber sido vacunados pueden tener resultados positivos, pero estos son transitorios y esas personas no son infecciosas (21,25,26).

- b) **Anticuerpo de superficie de la Hepatitis B (Anti-HBs o HBsAb).** Este anticuerpo se forma como consecuencia de haber sufrido de hepatitis B y es la única prueba que determina si hay una protección inmunitaria después de la inmunización con una vacuna de hepatitis B. Estas concentraciones de anticuerpos pueden descender con el tiempo. Los resultados positivos en personas con infección aguda de hepatitis B reciente indican que la recuperación es completa (21,25,26).

Por lo general, este anticuerpo no es detectado cuando el antígeno de superficie también está presente. En casos raros de infección crónica de hepatitis B, tanto los antígenos de superficie como los anticuerpos de superficie pueden estar presentes y ser detectables al mismo tiempo. Cuando ambos están presentes, no se puede confiar en los anticuerpos, la persona debe ser considerada infecciosa para otras personas (10,14,21,25).

- c) **Anticuerpo IgM central de la hepatitis B (anti-HBcIgM o HBcIgM Ab).** Esta prueba básicamente se debe usar si existe la probabilidad de que el paciente esté en el intervalo de la convalecencia temprana (de 2 a 16 semanas después de la infección) cuando el antígeno de superficie ha desaparecido y los anticuerpos de superficie aún no son detectables (10,21).

Un resultado positivo en pacientes que también son positivos en antígeno de superficie por lo general indica infección aguda. En general, este anticuerpo es detectable durante un período de seis meses y puede llegar serlo hasta por un año. Dependiendo de la sensibilidad de la prueba, es posible que se detecte una concentración baja en pacientes con infección crónica que estén experimentando una reactivación de la multiplicación viral (10,14,21).

- d) Anticuerpo central de la hepatitis B (anti-HBc o HBc Ab):** Un resultado positivo indica una infección pasada. Por lo general este anticuerpo persiste después de la infección de por vida. Este anticuerpo no se presenta en individuos que son inmunes por haber sido vacunados. En casos aislados una infección con el virus de la hepatitis B puede transcurrir sin que los anticuerpos Anti-HBc puedan detectarse inmunológicamente (pacientes inmunodeprimidos) (14,21,27).
- e) Antígeno e (HBeAg):** Esta es una proteína producida por el virus. Si el resultado es positivo, indica que hay gran cantidad de virus circulante en la sangre, lo que significa que la persona debe considerarse contagiosa. Es el primer marcador serológico que resulta negativo al concluir la fase aguda de la hepatitis B y es sustituido por los anticuerpos correspondientes (Anti-HBe) (10,14,21).
- f) Anticuerpo e de la hepatitis B (anti-HBe o HBe Ab):** El anticuerpo aparece a medida que el HBeAg desaparece. En las infecciones crónicas por hepatitis B, esto puede indicar el final de la fase inmunotolerante y el principio de la fase de inmunodepuración. Las personas que tienen el Anti-HBe positivo pero todavía tienen presencia del HBsAg, se deben considerar todavía infecciosas y con capacidad para transmitir la enfermedad (14,21).

2. Utilidad de técnicas moleculares en el diagnóstico y tratamiento del VHB

- a) **Análisis cuantitativos de ADN del VHB.** Muchas sociedades científicas han publicado documentos de consenso y / o directrices para el manejo de los pacientes infectados crónicamente por el VHB. Todos ellos recomiendan una cuantificación inicial de carga viral y las mediciones continuas durante el seguimiento de vigilancia. El seguimiento se considera importante para decidir el inicio del tratamiento o cambios en el régimen de medicamentos del paciente. Además, se requieren métodos sensibles para la cuantificación y la detección de niveles bajos de la viremia en pacientes infectados con cepas que son de alto riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, tales como las cepas de HBeAg negativo con la mutación precore (1,14).

Un criterio acordado para la infección crónica por VHB es una carga viral detectable - medido como el ADN viral en suero o plasma - por un mínimo de 6 meses. En este caso, la replicación se considera activa si pueden ser detectadas más de 20.000 UI / ml o más de 100.000 copias / mL. En infecciones con HBeAg-negativo, el ADN del HBV es el único marcador que se necesita analizar. Además, la medición cualitativa y cuantitativa de ADN viral es importante para la vigilancia de hepatitis oculta (1,8,16).

- b) **Genotipo del VHB.** El genotipado del VHB, aunque no es un procedimiento estándar en la clínica, puede ser útil. En primer lugar porque puede influir en el éxito de la terapia. En segundo lugar, el genotipo es el método más simple para la identificación de mutaciones de resistencia que están asociadas con la falta de respuesta a los nucleósidos y análogos de nucleótidos. Esto puede guiar la decisión sobre cómo cambiar la terapia (1,14).

En tercer lugar, el genotipado desempeña un papel importante en la identificación de las cadenas de la infección en un ambiente nosocomial o si la transmisión por donaciones de sangre o productos sanguíneos ha ocurrido. El genotipado puede ser realizado por método casero o utilizando el genoma

secuenciado comercialmente. La PCR seguida de hibridación INNO-Lipa ha sido desarrollado recientemente y cubre determinadas mutaciones. Es obligatorio que se realicen actualizaciones en las pruebas de manera regular para la identificación de nuevas mutaciones, a pesar de ello las mutaciones recién descubiertas no serán siempre detectables. En contraste con la secuenciación del genoma completo INNO-Lipa tiene la gran ventaja de ser capaz de detectar infecciones mixtas también (1,25).

- c) **Pruebas de resistencia a los antivirales.** Después del análisis del genotipo, las mutaciones ya conocidas pueden ser identificados y relacionados con la resistencia. Constituye un problema para el virólogo cuando no se observa ninguna de las mutaciones conocidas. En estos casos, tiene que ser estimado en qué medida las nuevas mutaciones, que aún no han sido asociadas a resistencia, pueden contribuir al fracaso terapéutico (1)

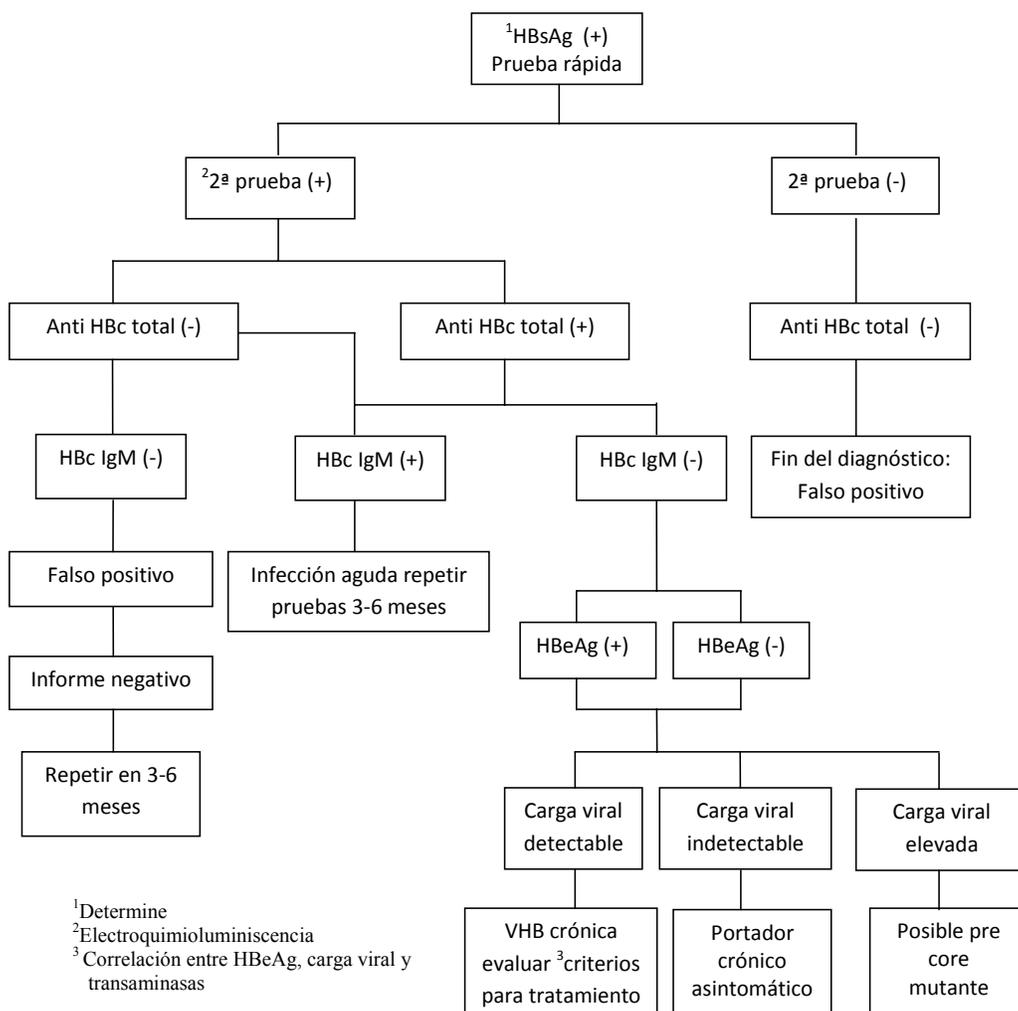
3. Otras pruebas diagnósticas.

- a) **Alaninaaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa (ALAT y ASAT).** Son enzimas que las células hepáticas descargan en el torrente sanguíneo cuando el hígado se lesiona. Niveles superiores a lo normal pueden indicar daño hepático. Los niveles de ALAT Y ASAT se incluyen en los estudios rutinarios que se le hacen a los pacientes con hepatitis B crónica; esta prueba también puede ser útil para decidir si el paciente se beneficiará de la terapia o para evaluar la eficacia del tratamiento actual (14,21).
- b) **Biopsia de hígado.** Se recomienda realizarla solamente en pacientes que presentan una carga viral mayor a 100,000 copias/mL y niveles séricos elevados de ALAT y ASAT, con el fin de saber si hay inflamación del tejido o lesión del hígado provocado por el VHB (10,14).

4. Interpretación de pruebas

Para el diagnóstico correcto de la hepatitis B y evaluación de la eficacia de la profilaxis neonatal, se deben realizar los marcadores serológicos paso a paso, este diagnóstico además va de la mano con otras pruebas hepáticas (8) (figuras 2-4 y tabla 3).

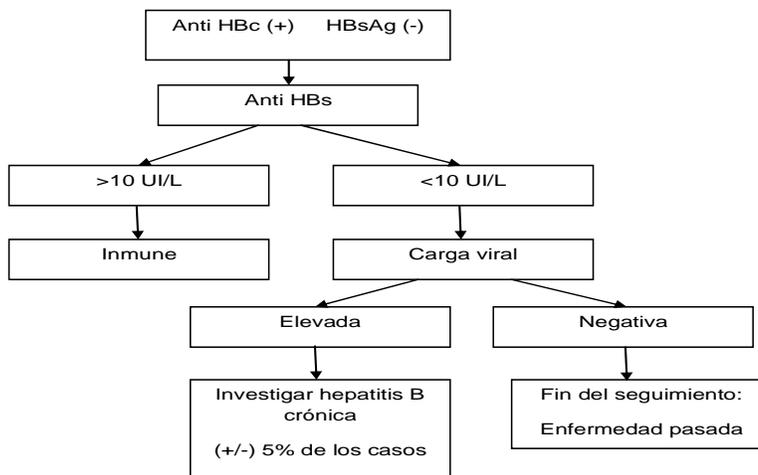
Figura 2. **Portador de antígeno de superficie de hepatitis B**



HBsAg: Antígeno de superficie; Anti-HBc: Anticuerpos contra el core total; HBeAg: Antígeno e; AntiHBe: Anticuerpos contra el coreIgM; HBeAg: Antígeno e; AntiHBe: Anticuerpos contra el antígeno e.

Adaptado de: Mejía, C. *et al.* Uso de cargas virales y marcadores de hepatitis virales en el laboratorio: indicaciones principales. Clin Enf Inf 2008,1:154-159.

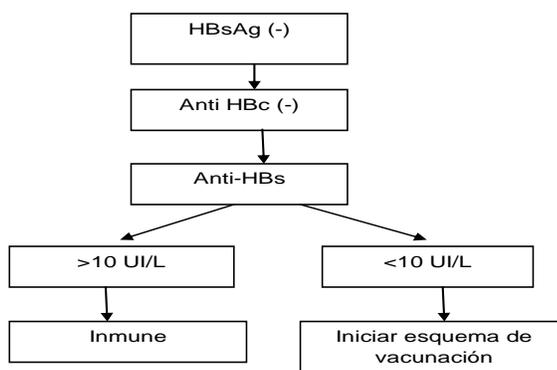
Figura 3. **Antígeno de superficie negativo con Core total positivo**



HBsAg: Antígeno de superficie; Anti-HBc: Anticuerpos contra el core total; Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie.

Adaptado de: Mejía, C. *et al.* Uso de cargas virales y marcadores de hepatitis virales en el laboratorio: indicaciones principales. Clin Enf Inf 2008,1:154-159.

Figura 4. **Evaluación de eficacia de profilaxis en niños expuestos para VHB**



HBsAg: Antígeno de superficie; Anti-HBc: Anticuerpos contra el core total; Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie.

Adaptado de: Mejía, C. *et al.* Uso de cargas virales y marcadores de hepatitis virales en el laboratorio: indicaciones principales. Clin Enf Inf 2008,1:154-159.

Tabla 3. Interpretación de pruebas serológicas de hepatitis B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	-	IgM	+	-	Hepatitis B aguda
+	-	IgG	+	-	Hepatitis B crónica con replicación viral activa
+	-	IgG	-	+	Hepatitis B crónica sin replicación / baja
+	+	IgG	+ o -	+ o -	Hepatitis B crónica anti-HBs heterotípico
-	-	IgM	+ o -	-	Hepatitis B aguda
-	+	IgG	-	+ o -	Recuperación de hepatitis B aguda
-	+	-	-	-	Vacunación (inmunidad)
-	-	IgG	-	-	Falso positivo; o infección remota

HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; Anti-HBs: Anticuerpos contra el antígeno de superficie; Anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno del core de la hepatitis B; HBeAg: antígeno e de la hepatitis B; Anti-HBe: anticuerpos contra el antígeno e de la hepatitis B.

Adaptado de: Nuñez, M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis. España. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2004;22(9):539-549.

I. Tratamiento para el VHB

La hepatitis aguda se resuelve espontáneamente en el 95-99% de los casos. El efecto de los antivirales en la terapia en hepatitis B aguda no ha sido establecido, pero debido a la alta tasa de remisión espontánea en los adultos, el tratamiento con los medicamentos disponibles en la actualidad no está indicado (1,10,16).

En la hepatitis B crónica, los pacientes con hepatitis crónica HBsAg-positivas deben ser considerados como posibles candidatos a terapia antiviral, especialmente en situaciones en que hay un significativo nivel de la replicación del VHB. De acuerdo con las directrices actuales, no es necesario diferenciar entre pacientes HBeAg-positivo (tipo salvaje) y HBeAg-negativo (precoremutantes) en lo que se refiere a la indicación de tratamiento. Sin embargo, con respecto a la elección de la droga antiviral adecuado (s), el HBe-Ag puede ser aún útil (1,3,10,16,28).

Según los criterios de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado (AASLD) y de la Conferencia de Consenso Europea deben ser tratados aquellos enfermos con hepatitis B crónica, de más de 6 meses de evolución, con replicación

viral superior a 10^5 copias/mL, elevación de transaminasas y actividad necroinflamatoria en la biopsia y que no presenten contraindicaciones. No se considera el tratamiento en los casos de hepatitis aguda, hepatitis fulminante y portadores de VHB con transaminasas repetidamente normales (3,10,16,29-31).

El tratamiento de la hepatitis B crónica se puede realizar con tres fármacos: interferón, lamivudina y adefovir (1,3,10,16,29,32-35). Las ventajas y desventajas de cada fármaco se muestran en la tabla 4

Tabla 4. **Fármacos utilizados para el tratamiento de la hepatitis B crónica**

	Interferón α	Lamivudina	Adefovir
Vía administración	Subcutánea	Oral	Oral
Efectos secundarios	Elevados	Mínimos	Nefrotoxicidad a dosis altas
Contraindicaciones	Numerosas	Escasas	Escasas
Resistencia al fármaco	Ninguna	20% al año 60% a los 4 años	Excepcional <1% al año
Costo	Alto	Bajo	Intermedio

Adaptado de : Zoulim, F. Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:608–611.

En la resistencia a los fármacos antivirales, la mutación de resistencia descrita por primera vez y la más frecuente, se produce durante el tratamiento con lamivudina. Aparece en el gen de la DNA-polimerasa y se denomina YMDD, lo que lleva consigo la sustitución en la posición 204 de una metionina por una valina o isoleucina (M204V/I). La existencia de esta mutación determina una resistencia al fármaco, con aparición de ADN-VHB y elevación de las transaminasas (1,10).

Los factores determinantes de la aparición de esta mutación son la edad del sujeto, la elevación de transaminasas y una importante actividad inflamatoria en la biopsia. La mutación aumenta de frecuencia cuando más se prolonga el tratamiento. Los virus con esta mutación son sensibles al tratamiento con adefovir y además, al suprimir el fármaco tiende a desaparecer por la pérdida de presión del antiviral. Se ha publicado la aparición de

resistencias al tratamiento con adefovir, aunque su frecuencia es inferior al 1% tras un año de tratamiento, sin que exista resistencia cruzada con la lamivudina (16,32).

J. Impacto del tamizaje y seguimiento de VHB en el embarazo

1. Transmisión vertical

En el pasado se consideraba que la placenta actuaba como una barrera evitando el contacto con el feto y que la transmisión se producía en sólo un 6% de los casos. Aunque el virus no atraviesa la placenta, si lo hace el HBeAg, por lo que en el caso de madres infectadas con el VHB, que son HBeAg positivo, el feto está expuesto a dicho antígeno, lo que origina una tolerancia a esta proteína viral, que comparte una gran homología con el HBcAg, la mayor diana de la respuesta inmune. Por lo tanto cuando la infección tiene lugar durante el momento del nacimiento, el sistema inmune lo reconoce como propio y no se genera respuesta inmunológica frente a la célula infectada; se origina entonces una infección persistente y silenciosa. Cuando la infección se adquiere horizontalmente pero precozmente, la tasa de cronicidad es menor, probablemente por no existir la tolerancia intraútero (10,16,21)

Parece haber una correlación directa entre los niveles maternos del ADN del VHB y la probabilidad de transmisión. En las madres con VHB altamente replicativo, el riesgo de transmisión puede ser de 85 a 90% y disminuye con los menores niveles de ADN del VHB. En algunos estudios se ha demostrado que la transmisión es casi nula si la madre no tiene la replicación significativa ($<10^5$ copias/mL) (1-4,21,35,36).

Durante el nacimiento, el bebé entra en contacto con la sangre de la madre infectada con el ADN del VHB al ingresar al canal del parto. Los virus en la sangre, fluidos vaginales y líquido amniótico fácilmente lo exponen a una infección cuando son ingeridos o entran en contacto con la nariz y los ojos del niño o penetran a través de las membranas mucosas (21).

Es posible reducir el riesgo de transmisión perinatal de varias maneras. El primer paso es la identificación de las personas en riesgo. Las pruebas para HBsAg se deben realizar en todas las mujeres en la primera visita prenatal y repetirlas más tarde en el embarazo (idealmente cada 3 meses durante el embarazo), si procede (1,3-5,35).

El parto por cesárea ayuda poco a reducir la transmisión perinatal de la hepatitis B; después del nacimiento, el estrecho contacto con la madre expone al bebé a los virus presentes en los fluidos corporales de la madre, como la saliva y la sangre. Ya que los beneficios de la lactancia materna superan el potencial riesgo de infección, que es mínimo, si se tiene en cuenta que el bebé ya ha sido protegido al nacer con la vacunación contra la hepatitis, se puede dar lactancia. Sin embargo, hay que vigilar que no se produzcan lesiones en los pezones o que puedan sangrar (10,21,37,38).

Sin embargo, en los niños nacidos de madres con antígeno de superficie positivo que no resultaron infectados al nacer, el potencial de riesgo de infección durante sus primeros cinco años de vida varía de un 30 a 60 por ciento, dependiendo de los niveles de HBeAg de la madre (1,21,35).

2. Profilaxis neonatal

Actualmente, la vacunación neonatal es altamente eficaz (95%). Su eficacia indica que la mayoría de las infecciones ocurren en o poco antes del nacimiento (1,3,5,8,39-42).

La inmunoglobulina de la hepatitis B para la inmunización pasiva debe darse lo más pronto posible (dentro de las primeras 12 horas después del nacimiento), pero se puede dar hasta siete días después del nacimiento, si la seropositividad de la madre se detecta más tarde. La inmunización activa sigue esquemas estándar y se da en tres puntos de tiempo: 10 mg en el día 0, mes 1, y el mes 6. La eficacia de la vacuna se establece por la presencia de niveles de anti-HBs superiores a 10 UI/L (4,5,8,14,38,39).

El tratamiento anti-VHB de la madre con análogos de nucleósidos pueden ser discutidas en especial en las madres con altos niveles de ADN del VHB, aunque no se sabe si el tratamiento antiviral tiene un efecto protector, además de la inmunización. Por el momento no hay directrices justificadas. Los niños pueden adquirir la infección por VHB por transmisión horizontal a través de pequeñas roturas en la piel o las membranas mucosas o por contacto físico cercano con otros niños (1-5,15,35,41-45).

En un estudio realizado en Cuba en 2002, como parte del Programa de Vigilancia para el control perinatal de la hepatitis B en hijos de madres positivas, se encontró un 5.7 % de positividad en los niños de madres con un 100 % de positividad al HBsAg. En los niños negativos la seroprotección alcanzada en este grupo fue de 94,7 % con un título de anti-HBs de 233,3 UI/L, predominaron los hijos normorrespondedores con 52,6 % y el índice de eficacia de la vacuna utilizada osciló entre 95,9 y 99,3 % (46).

En otro estudio realizado en Cuba en 2006, se evaluaron los marcadores serológicos en muestras de suero de un grupo de lactantes de alto y bajo riesgo de contraer la infección con el VHB quienes recibieron profilaxis. En los niños de alto riesgo, la transmisión perinatal fue de 3,8%, la seroprotección fue de 98% y en la respuesta anti-HBs predominaron los títulos normoprotectores. Se encontró un 48,3% y 18,2% de positividad a anti-HBc totales a los 7 y 18 meses de edad, respectivamente. Se observó que los anti-HBc totales negativizan más en los niños con hiporespuestas, mientras que la positividad predomina en los niños normorespondedores e hiperrespondedores. En los niños de bajo riesgo no se encontró transmisión perinatal. La seroprotección y la calidad de la respuesta anti-HBs se comportaron de forma similar al grupo de alto riesgo, mientras que la positividad a anti-HBc fue de un 4% (47).

En Guatemala, el programa de prevención de la transmisión madre-hijo de la clínica de infecciosas del departamento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt,

se encarga de ofrecer y realizar las pruebas de VIH, Hepatitis B y sífilis de forma gratuita a mujeres embarazadas, realizándolas de forma voluntaria. El objetivo del tamizaje es identificar mujeres a punto de dar a luz quienes no se han realizado dichas pruebas durante el embarazo. Además de identificar si son positivas a la prueba, el compromiso de la clínica es aplicar en la madre el protocolo de manejo de estos casos para intervenir disminuyendo el riesgo de transmisión madre-hijo y posteriormente darles seguimiento después del parto a ella y a su hijo de forma integral (8).

El programa inició su funcionamiento a partir del 18 de agosto del 2006 trabajando con personal las 24 horas, habiendo tamizado desde su inicio hasta el 30 de junio del 2009 un total de 52713 mujeres, dentro de las que hay mujeres embarazadas a punto de dar a luz, otras con pocas semanas de gestación, abortos y víctimas de abuso sexual. Durante ese período fueron detectadas 73 mujeres positivas para HBsAg dentro de las cuales 40 tenían de 37 a 40 semanas de gestación, tres con 27, 22 y 18 semanas de gestación respectivamente; 20 tenían menos de 14 semanas de gestación y 10 fueron atendidas por problemas ginecológicos –no embarazadas- (8).

De los casos anteriores, hay registro que por lo menos 32 de los hijos de estas madres recibieron la primera dosis de la vacuna para hepatitis B durante las primeras 12 horas de su nacimiento (8).

El tamizaje realizado en mujeres embarazadas en el Hospital Roosevelt como parte de programa de prevención de la transmisión vertical incluye la prueba de HBsAg, pero no se conocen datos acerca del estadio de la infección de las madres y la eficacia de la profilaxis neonatal, además se ignora el estado de los marcadores (HBsAg, anti-HBc y anti-HBs) en los niños (8).

V. JUSTIFICACION

Entre las principales causas de enfermedad y mortalidad materna e infantil en Guatemala, se encuentran las enfermedades prevenibles por vacuna, entre ellas, la hepatitis B (6).

Es por ello que esta infección se detecta actualmente en mujeres embarazadas a través de la realización de pruebas de tamizaje en las Clínicas de Control Prenatal y Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt. La principal intención es que a los hijos de aquellas mujeres a quienes se les detecta hepatitis B se les administre el tratamiento específico y se les provea de todas las medidas profilácticas necesarias para disminuir así el riesgo de infección. Algunas de ellas sin embargo, no acuden a las citas de seguimiento para conocer el estadio de la infección por el que están cursando, del cual depende el tratamiento y seguimiento. De igual manera, algunas de ellas no llevan a sus hijos a su cita, la cual tiene por objetivo administrar la segunda de tres dosis de la vacuna para la hepatitis B, ya que la primera dosis fue aplicada durante las primeras 24 horas después del nacimiento; lo cual constituye una medida profiláctica para que los niños no se infecten y así posteriormente, determinar la eficacia de la profilaxis.

La ausencia a las citas crea la necesidad de localizar y citar a las mujeres con el objetivo de obtener el diagnóstico definitivo, conocer el estadio de la infección en ellas y determinar si las medidas profilácticas, cumplidas parcial o totalmente, en los niños fueron efectivas.

El problema que representa el hecho de que las mujeres después de dar a luz no asistan a sus citas y/o no lleven a su hijo, es que no se conoce el estadio de la infección en el momento de su detección (aguda o crónica), lo cual es muy importante. De haber evolucionado a cronicidad debe aplicarse el protocolo de seguimiento integral, que consiste en pruebas como ALAT, ASAT, ADN-VHB y de ser necesario biopsia, para establecer si el inicio de tratamiento está indicado, ya que si no se recibe a tiempo podría correr el riesgo de progresión a cirrosis o cáncer hepatocelular, (10).

De igual manera, es muy importante conocer si la profilaxis neonatal fue efectiva ya que de no ser así y haber adquirido la infección, ésta pudo evolucionar a cronicidad; éstos niños corren un riesgo alto de desarrollar cirrosis en edad muy temprana por lo que se deben tomar las medidas terapéuticas lo más pronto posible. Si los niños no se infectaron pero tampoco crearon inmunidad, se podría iniciar la vacunación para hepatitis B con el fin de crear la inmunidad que no se pudo adquirir antes. Así, los beneficiados directos de este seguimiento son la madre e hijo (10,46,47).

VI. OBJETIVOS

A. **Objetivo general:**

Establecer el diagnóstico definitivo de hepatitis B en mujeres que fueron positivas al antígeno de superficie en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt, durante el periodo entre agosto del 2006 a junio del 2009 a través de los marcadores serológicos para hepatitis B.

B. **Objetivos específicos:**

1. Caracterizar el estadio de la infección por hepatitis B en las madres detectadas como portadoras de HBsAg, utilizando marcadores serológicos para hepatitis B.
2. Determinar la eficacia de la profilaxis administrada a los neonatos, hijos de las madres portadoras de HBsAg, por medio de la determinación de HBsAg, anti-HBc y cuantificación de anti-HBs.

VII. HIPOTESIS

Esta investigación carece de hipótesis debido a que es de carácter descriptivo.

VIII. MATERIALES Y METODOS

A. Universo

Mujeres que presentaron una prueba rápida positiva para HBsAg en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt dentro del Programa de Prevención de la Transmisión Vertical.

B. Muestra

73 Mujeres que presentaron una prueba rápida positiva para HBsAg en la emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt durante el período de agosto del 2006 a junio del 2009 y sus respectivos hijos.

C. Recursos

1. Recursos Humanos

- Investigador: Sabrina Navas
- Asesor: Dr. Carlos Mejía Villatoro
- Co-asesor: MSc. Vivian Matta

2. Recursos institucionales

- Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital Roosevelt de Guatemala.

3. Recursos físicos

a) Equipo

- i. Centrífuga
- ii. Elecsys 2010, Roche Diagnostics

b) Reactivos

- i. Elecsys HBsAg
- ii. Elecsys Anti-HBc
- iii. Elecsys HBcIgM

- iv. Elecsys HBeAg
 - v. Elecsys A-HBeAg
 - vi. Elecsys Anti-HBs
- c) Otros
- i. Vacutainer
 - ii. Agujas
 - iii. Liga
 - iv. Tubos 9 mL sin anticoagulante
 - v. Tubos 4 mL sin anticoagulante
 - vi. Bata
 - vii. Guantes descartables de nitrilo
 - viii. Alcohol al 70%
 - ix. Algodón

D. Métodos

1. Fase retrospectiva

- a) Recolección de datos:

Los datos de las madres e hijos se obtuvieron en 4 pasos:

- i. La dirección y número telefónico de las pacientes que fueron detectadas positivas para HBsAg en el período de agosto del 2006 a junio del 2009.
- ii. Obtención del número de registro médico.
- iii. Solicitud de los expedientes al Departamento de Registros Médicos.
- iv. Revisión de expedientes médicos para establecer si la madre tuvo seguimiento y si el niño fue citado en pediatría para recibir su segunda dosis de la vacuna de la hepatitis B como parte de la medida profiláctica.

Los datos obtenidos fueron registrados en una hoja de datos (anexo 1) cuyo formato permitió su posterior transcripción y análisis en Microsoft Office Excel 2007.

1. Fase prospectiva

a) Citas para las pacientes

- i. Se realizaron llamadas telefónicas para dar citas a quienes no asistieron o lo hicieron parcialmente.
- ii. El envío de telefonograma y/o realización de vista domiciliar a las pacientes que solamente contaban con dirección domiciliar, no fue necesario.

Como parte de este estudio no se obtuvo un consentimiento informado, debido a que a las pacientes se les presentó este documento al momento de ser tamizadas en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt el cual consiste en la hoja de registro diario de pacientes que contiene información básica útil para el seguimiento que debe ser llevado a cabo en caso de un resultado positivo, al final de sus datos, cada mujer colocó su firma o huella como constancia del consentimiento (anexo 2).

2. Procedimiento de la prueba

a) Obtención y almacenamiento de las muestras

Las muestras sanguíneas de las mujeres detectadas positivas para HBsAg que fueron localizadas se extrajeron en el área de toma de muestra de la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt, y las de los hijos en el departamento de pediatría. Ambas fueron procesadas y almacenadas en el laboratorio de la Clínica de Enfermedades Infecciosas.

b) Procedimiento:

- i. Extracción de muestra. Se extrajo 5mL de sangre a las mujeres en un tubo sin anticoagulante de 9mL y a los niños se les extrajo 3 mL de sangre en un tubo de 5 mL sin anticoagulante.
- ii. Cada muestra fue centrifugada a 2500 RPM durante 5 minutos.
- iii. El suero de cada tubo fue almacenado a 2 °C en un vial identificado con el nombre y código del paciente hasta el momento de la realización de las pruebas.

c) Proceso de muestras

- i. Se extrajeron del refrigerador los reactivos y muestras a utilizar, 30 minutos previo a su utilización:
 - Diluyente
 - Elecsys HBsAg
 - Elecsys Anti-HBs
 - ElecsysAnti-HBc
 - Elecsys HBcIgM
 - Elecsys HBeAg
 - Elecsys Anti-HBe
- ii. Se encendió la impresora, presionando el botón en la parte inferior de la misma.
- iii. Se encendió el equipo ELECSYS, presionando el botón en la parte frontal del equipo.
- iv. Se revisó que los insumos estuviesen completos:
 - Cleanseal y Prosell: abiertas y con suficiente volumen.
 - Volumen de Syswash: 30 mL de Syswash por cada 3 L.
 - Tips y cubetas de reacción.
 - Desechos de líquidos vacío.
- v. Se sustituyeron los insumos que contenían baja cantidad, estos se encontraron en la bodega del área de Carga Viral.
- vi. Se cargaron los reactivos en el equipo, evitando agitarlos. Destapándolos.
- vii. Se programaron las muestras y cargaron los reactivos:
 - Rotor si programación (verde)
 - Se ingresó el código de la muestra y presionó ENTER
 - Se ingreso la posición del rotor y presionó ENTER
 - Se seleccionaron los exámenes a realizar
 - Se presionó la opción de registro para obtener resultados impresos

d) Pruebas realizadas

- i. A las mujeres se les realizó la prueba de antígeno de superficie (HBsAg), anti core total (anti-HBc) y anticore IgM (HBcIgM).
- ii. En los casos en los que el marcador HBcIgM fue negativo, se realizó el antígeno e (HBeAg), al ser negativo, se continuó con la determinación de anticuerpos contra el antígeno e (anti-HBe).
- iii. A los niños se les realizó antígeno de superficie (HBsAg), anticore total (anti-HBc) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs).

e) Con los datos obtenidos se determinó

- i. Porcentajes del estadio de la infección en las madres.
- ii. Porcentaje de niños en los que la profilaxis fue eficaz.

E. Diseño de la investigación

1. Muestra: Este estudio no requirió muestreo, debido a que se tomó a la totalidad del universo, 73 pacientes, que lo constituyen todas las mujeres detectadas positivas para HBsAg en la Emergencia de la Maternidad del Hospital Roosevelt durante el período de agosto del 2006 a junio del 2009.
2. Diseño del estudio: Es un estudio retrospectivo, donde se realizó una revisión de lo actuado previamente y prospectivo por la evaluación del estado actual, al recoger la información de manera sistemática.
3. Tipo de Análisis de Datos:

El análisis realizado fue de tipo descriptivo sobre la frecuencia de las variables de la siguiente forma:

- a) Porcentaje del estadio de la infección en madres
 - i. **Aguda** (HBsAg positivo y HBcIgM positivo).
 - ii. **Crónica** (HBsAg positivo, anti-HBc positivo, HBcIgM negativo, HBeAg negativo y anti-HBe positivo).

- iii. **Resuelta** (HBsAg negativo, anti-HBc positivo, HBcIgM negativo, HBeAg negativo y anti-HBe positivo/negativo).
- b) Porcentaje de niños en los que la profilaxis fue eficaz: >10 UI/L de Anti-HBsAg.
- c) Porcentaje de mujeres que no participaron en el estudio debido a que no se pudieron localizar debido a desactualización y/o ausencia de número telefónico y dirección domiciliar.
- d) Porcentaje de niños que no participaron en el estudio debido a que no se pudieron localizar debido a desactualización y/o ausencia de número telefónico y dirección domiciliar.

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados en Microsoft Office Excel 2007.

IX. RESULTADOS

Este estudio incluye al total de 73 mujeres detectadas positivas para el HBsAg en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt durante agosto del 2006 a junio del 2009. De las 73 mujeres, 63 pertenecen a pacientes detectadas durante el embarazo y/ o trabajo de parto (EMB), las cuales se dividen en: 32 mujeres cuyos hijos nacieron en el Hospital Roosevelt, 16 mujeres cuyo nacimiento de su hijo no se evidencia en los registros de dicho hospital y 15 mujeres que tuvieron aborto (AB). Las otras 10 mujeres pertenecen al grupo de ginecología (GEMA -ginecología de la emergencia de maternidad-) que lo constituyen aquellas quienes fueron atendidas por problemas ginecológicos pero no estaban embarazadas (tabla 1). Fue posible la localización de 30 mujeres pero solamente 27 de ellas fueron incluidas en este estudio.

El rango de edad de las madres cuyos hijos nacieron en el hospital fue de 18-40 años de edad, mientras que para las mujeres que tuvieron aborto fue de 23-26 y para las mujeres con problemas ginecológicos pero no embarazadas el rango de edad fue de 22-49 años.

No se tiene conocimiento sobre la existencia de la infección en ellas durante sus embarazos anteriores debido a que aún no se contaba con el tamizaje para hepatitis B en ese momento.

Tabla 1. Mujeres detectadas positivas para el antígeno de superficie en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt y su localización

Población		MUJERES Y NIÑOS LOCALIZADOS	%	MUJERES Y NIÑOS NO LOCALIZADOS	%	TOTAL
EMB	NACIDOS HR	19	59.4	13	40.6	32
	NO NACIDOS HR	1	6.2	15	93.8	16
	AB	4	26.7	11	73.3	15
	GEMA	6	60	4	40	10
	TOTAL	30	41.1	43	58.9	73

EMB mujeres embarazadas o en labor de parto detectadas positivas para el HBsAg; NACIDOS HR hijos de madre positiva para HBsAg (EMB) nacidos en Hospital Roosevelt; NO NACIDOS HR hijos de madre positiva para HBsAg (EMB) no nacidos en Hospital Roosevelt; AB mujeres embarazadas tamizadas pero tuvieron aborto; GEMA mujeres que acudieron a la emergencia de maternidad por problemas ginecológicos –no embarazadas-

Fuente: Proyecto de Prevención de la Transmisión Vertical, Emergencia de Maternidad Hospital Roosevelt

Del total de las 73 mujeres, fue posible la localización del 41.1% (30 mujeres) e incluidas 27 en este estudio ya que de las 19 madres cuyos hijos nacieron en el Hospital Roosevelt, una de ellas reside en el interior del país, donde lleva su seguimiento y el de su hijo por lo cual no fue posible conocer el estadio de la infección en la madre ni la eficacia de la profilaxis en el niño. De las mujeres detectadas durante su embarazo pero que no existe evidencia del nacimiento de sus hijos en el Hospital Roosevelt, una de ellas fue localizada junto a su hijo, pero debido a que se desconoce si el niño recibió profilaxis al momento de su nacimiento tampoco fueron incluidos en este estudio.

Por último, una de las seis pacientes localizadas, que pertenece al grupo con problemas ginecológicos y que no estaban embarazadas, no fue incluida en el estudio ya que refirió ser tratada en una clínica privada. Las cuatro mujeres localizadas que tuvieron aborto fueron incluidas en este estudio. De esta manera, de un total de 30 mujeres localizadas, solamente 27 fueron incluidas en este estudio.

No fue posible localizar al 40.6% (13) de las mujeres cuyos hijos nacieron en el Hospital Roosevelt, por desactualización de número telefónico y/o ausencia de dirección domiciliar completa. Dieciocho niños, hijos de madres, localizadas, detectadas positivas para el antígeno de superficie fueron incluidos en el estudio.

Respecto a la caracterización del estadio de la infección por hepatitis B, a la totalidad de cada grupo de las mujeres que fueron localizadas e incluidas en este estudio (18 mujeres detectadas positivas para HBsAg durante el embarazo o en labor de parto, 4 mujeres embarazadas tamizadas pero tuvieron aborto y 5 mujeres no embarazadas que acudieron a la emergencia de maternidad por problemas ginecológicos) se les realizó pruebas de marcadores serológicos para hepatitis B con la finalidad de establecer el estadio de la infección, encontrando un 100% de positividad para HBsAg, anti-HBc y anti-HBe, mientras que en ninguna de ellas se encontró positividad para el HBeAg. En base a estos resultados el 100% de las mujeres, fueron clasificadas, como portadoras crónicas de HBsAg.

Posteriormente, se realizó la determinación del HBsAg a las muestras séricas obtenidas de los hijos de madres positivas al HBsAg, nacidos en el Hospital Roosevelt, donde se obtuvo un 100% de negatividad para dicho marcador, al igual que para anti-HBc. Mientras que la determinación de anti-HBs mostró que en 17 (94.4%) de los casos en los que se administró profilaxis a los neonatos, los títulos de anti-HBs fueron superiores a 10 UI/L. El rango de los títulos obtenidos fue 36.06 a 1000.00 UI/L, con una media de 385.25 UI/L.

A 11 de las mujeres se les realizó la determinación de los niveles de carga viral para hepatitis B, dentro de las cuales se encuentran 9 madres de niños nacidos en el Hospital Roosevelt, una paciente de ginecología y una que tuvo aborto. En todos los casos la carga viral de hepatitis B no superó las 114 UI/mL de plasma. La prueba utilizada fue COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HBV Test de la casa comercial Roche cuyo rango de detección es de 12 a 110,000,000 UI/mL de plasma. Dentro de las pruebas bioquímicas realizadas a las pacientes todas muestran transaminasas, ALAT y ASAT, dentro de los valores normales de referencia.

X. DISCUSION DE RESULTADOS

En Guatemala la infección por el VHB no es de alta prevalencia en comparación con otros países; sin embargo, es la causa de numerosos casos de hepatitis viral aguda, crónica e incluso de defunciones. Con la introducción de las medidas profilácticas aplicada a los neonatos hijos de madre positiva para VHB se logra disminuir el riesgo de contraer la infección por lo se hacen necesarios estudios de marcadores serológicos para el VHB en las madres, que puedan correlacionarse con la eficacia de la profilaxis en los niños.

En Guatemala no hay estudios que reporten resultados sobre la transmisión perinatal de hepatitis B, el estadiaje en mujeres detectadas durante el embarazo o en trabajo de parto ni sobre la profilaxis administrada a sus hijos. En la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt fueron detectadas positivas para el antígeno de superficie de la hepatitis B, 73 (0.14%) mujeres, de un total de 52,713 tamizajes realizados en la misma, durante el periodo de agosto del 2006 a junio del 2009.

En este estudio, con el fin de conocer el estadio de la infección por el que cursaban las madres y determinar la eficacia de la profilaxis en sus hijos, fue necesaria la localización de ambos. Algunas de las madres después de ser detectadas positivas al HBsAg no acudieron a las citas de seguimiento, y no llevaron a sus hijos a la unidad de pediatría. De 73 mujeres detectadas como positivas fue posible localizar únicamente a 30 (41.1%) dentro de las cuales se encuentran 18 madres cuyos hijos nacieron en el Hospital Roosevelt. Las razones que impidieron la localización de todas las mujeres fueron números telefónicos desactualizados o ausencia de ellos y direcciones domiciliarias incompletas.

En todos los casos en los que el número telefónico estaba desactualizado o carecían de él, también tenían dirección domiciliar incompleta, por lo que no fue posible realizar visita domiciliar; así, el 100% de las mujeres que fueron localizadas fue por vía telefónica.

Todas las mujeres localizadas son portadoras crónicas del antígeno de superficie. No se esperaba encontrar, tal como lo evidencian los resultados obtenidos, infección aguda en las pacientes ya que la detección del HBsAg fue realizada con más de 6 meses de

anterioridad, según la literatura si este marcador permanece positivo por más de ese tiempo, la infección se considera crónica; sin embargo se realizó la determinación a fin de asegurar, a pesar del tiempo en que el HBsAg hubiese permanecido positivo, que la infección se encontraría en fase crónica (14,21,27). No se encontraron casos en los que la infección hubiese resuelto.

El estadio de la infección en las madres se estableció al menos un año después del nacimiento de los niños, presentando una hepatitis B crónica con HBeAg negativo y anti-HBe positivo. Situación que es posible debido a que a la infección crónica por VHB presenta dos estados desde el punto de vista clínico: HBeAg positivo y HBeAg negativo; en lo que se refiere a éste último, se explica por las etapas del VHB, donde la fase de portador inactivo, en la cual la mayoría de las células hepáticas infectadas fueron destruidas pero todavía hay virus replicándose en el hígado, el HBsAg aún está presente, desaparece el HBeAg y aparece el anti-HBe (1,10,21) como el HBeAg es negativo, en este momento la cuantificación de ADN VHB (carga viral) es determinante (10).

Otra posible razón es que la hepatitis crónica puede tener mutaciones en el VHB que le impiden la producción de HBeAg, debido a las variantes promotor precore o núcleo (1). Sin embargo, a 11 de las mujeres se les realizó la determinación de los niveles de carga viral para hepatitis B, en ningún caso superó las 114 UI/mL lo que hace posible saber que al menos en ellas, existe únicamente una replicación de bajo grado aunque el HBeAg es negativo. Por lo que según los marcadores serológicos de VHB se clasifican como portadoras crónicas sin replicación.

Esta información es importante ya que se ha reportado que la posibilidad de transmisión vertical de una madre HBsAg positivo que también es HBeAg positivo se ubica en el 90%, mientras que si presenta el anti-HBe positivo dicha posibilidad es del 10% (48).

Respecto a la transmisión perinatal, los resultados obtenidos en este trabajo son diferentes a los reportados en un estudio realizado en Cuba por Bello, M. *et al* en 2002, donde se encontró un 5.7% de positividad al HBsAg en los niños de madres con un 100%

de positividad para dicho marcador (46). En países donde se han realizado estudios similares se encontró que el 4% de los niños fue positivo al HBsAg después de terminar el esquema de vacunación, como es el caso de EE.UU. (49), mientras que en China se han encontrado valores hasta del 94.7% de positividad para el mismo marcador a los 9 meses de edad (50). La diferencia de los resultados obtenidos en este estudio en comparación con los reportados en otros países podría deberse al estadio de la infección de la madre durante el embarazo y en el momento del parto.

No es posible asegurar a través de esta investigación si el hecho de que el HBeAg en las madres sea negativo es la razón por la cual la profilaxis en los neonatos funcionó adecuadamente, ya que no se conoce como se encontraba dicho marcador durante el embarazo y/o al momento del nacimiento del niño. Es sabido que la prevalencia de HBeAg negativo en pacientes positivos al HBsAg varía de acuerdo a la región del mundo y el genotipo del VHB. Por ejemplo hasta 90% en el Mediterráneo, entre el 30–55% en Asia y hasta un 40% en EE.U. En zonas de alta endemicidad, la elevada prevalencia del HBsAg y HBeAg del VHB en mujeres embarazadas es considerada un factor importante en el alto número de portadores del virus. Está comprobada la transmisión del VHB de la madre al feto, siendo la mayoría de las embarazadas portadoras asintomáticas del mismo (51,52).

Sin embargo, el hecho de que ninguna madre recibió tratamiento durante el embarazo ni después del parto, que las pruebas en ellas fueron realizadas al menos un año después de dar a luz obteniendo resultados negativos para el HBeAg apoyado por dos datos importantes que pudieron obtenerse a través de este estudio, aunque no era su objetivo: transaminasas normales y carga viral baja (9 madres) -lo cual apoya el hecho de la existencia de baja replicación del VHB en ellas-, sumado a las medidas profilácticas aplicadas en los neonatos (todos fueron bañados inmediatamente después de su nacimiento y recibieron una primera dosis de la vacuna contra el VHB antes de las primeras 12 horas de vida) y la evidencia de que en el 100% de los niños el anti-HBc fuese negativo -lo cual es indicador de que ninguno de los niños estuvo expuesto al VHB-, sugiere que estos niños tuvieron bajo riesgo de ser infectados con el VHB por transmisión vertical.

Además los niños tuvieron la ventaja de recibir tres dosis más de la vacuna a los 2, 4 y 6 meses incluida dentro del esquema obligatorio del sistema de vacunación en el país. Lo anterior es la razón por la cual los títulos de anticuerpos contra el HBsAg pueden ser medidos a partir de los 9 meses de edad evidenciando para ese momento si hay o no inmunidad contra el VHB; en este estudio los títulos Anti-HBs fueron medidos a partir de los 12 meses de edad. Si no hay formación de anticuerpos contra el HBsAg como sucedió en el 5.6% de los niños que participaron en este estudio, el paso a seguir es una repetición del esquema de vacunación completa. Si aún así no hay formación de anticuerpos podría ser el caso de los llamados no respondedores, los cuales corresponden al 1% del total de individuos vacunados que no responden a la inmunización (53,54).

Los resultados de la eficacia de la profilaxis obtenidos en este estudio son del 94.4%, similares a los reportados en Cuba por Díaz *et al.*, aplicando únicamente la vacuna, quienes demostraron que el 96,1 % de los hijos de madres positivas al HBsAg estaban protegidos por niveles de anticuerpos favorables (55), Los resultados de otros estudios en los que se ha realizado la determinación de títulos protectores a los 9 meses de edad en los hijos de madres positivas al HBsAg, han reportado que 91.4% tenían títulos protectores (>10 UI/L) en ese momento, otros reportaron que un 100% de los hijos de madres positivas presentaba anticuerpos protectores a los 6 meses de edad mientras que otro reporte revela que el 95 % se presentaba seroprotección después de la primera dosis de refuerzo (56-58).

Muchos países aplican una vacuna recombinante contra el VHB a los hijos de madres positivas al HBsAg en el momento del nacimiento, junto a la administración de la gammaglobulina específica anti-VHB y en los meses siguientes se continúa un esquema de vacunación adecuado (46). Se sabe que la administración de la gammaglobulina junto a una primera dosis dentro de las primeras 12 horas de vida representa un éxito en el 95% de los casos, mientras que la administración únicamente de la vacuna lo logra entre el 75 al 90%. En los niños de este estudio, a diferencia de otros países, se administró únicamente la vacuna recombinante contra el VHB cuya seroprotección puede durar por más de 10 años. Los datos disponibles se basan en un seguimiento no mayor de 15 años (59).

Los niños de este estudio recibieron únicamente la vacuna, en cuatro momentos: durante las primeras doce horas después de su nacimiento, con el esquema de vacunación, que todo niño independientemente del estado de la madre recibe, a los 2, 4 y 6 meses. Por lo tanto, la dosis extra fue recibida en la primera vacuna.

Originalmente el área de pediatría de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, citaba a los niños al mes de nacidos con la intención de administrar una segunda dosis extra, la cual ninguno de los niños participantes en este estudio recibió. En casos de riesgo de transmisión vertical, aunque la vacuna recibida con el esquema obligatorio de vacunación es de beneficio, la primera, aplicada dentro de las primeras 12 horas de vida es la que establece la diferencia. Si la vacuna es aplicada más de cuatro veces, no causa daño alguno, a excepción de pocos casos en los que se han presentado reacciones secundarias severas, pero tampoco aumenta la inmunidad (42,53,54).

La eficacia de la profilaxis aplicada durante el período neonatal sobrepasó el 90%; esto puede deberse, sugestivamente, a que los niños tuvieron bajo riesgo de ser infectados perinatalmente con el VHB, apoyado por el hecho de que Guatemala es un país de baja prevalencia, menor al 2%, así mismo, el rango del título de Anti-HBs tan amplio puede deberse a factores inmunológicos propios del huésped que establecen la diferencia en la respuesta inmunológica (2, 42).

XI. CONCLUSIONES

1. El 100% de las mujeres que fueron positivas al antígeno de superficie en la Emergencia de Maternidad del Hospital Roosevelt, durante el periodo entre agosto del 2006 a junio del 2009 incluidas en este estudio son portadoras crónicas de dicho antígeno.
2. El 100% de las madres detectadas como portadoras de HBsAg presentaron positividad para anti-HBc y anti-HBe, caracterizando la infección como crónica sin replicación.
3. La eficacia de la profilaxis administrada en los hijos de las madres portadoras de HBsAg durante el periodo neonatal es del 94.4%. La media del nivel de profilaxis logrado fue de 385.25 UI/L, el rango de los títulos obtenidos fue 36.06 UI/L a 1000.00 UI/L.

XII. RECOMENCIONES

1. Realizar estudios en los que se establezca el estadiaje de la infección por el VHB en las madres en el momento cercano al parto.
2. Realizar estudios que evidencien la correlación entre el HBeAg, carga viral en madres durante el embarazo y alrededor del momento del parto con la eficacia de la profilaxis administrada a neonatos.
3. Realizar estudios en los que la determinación de títulos de anticuerpos contra el HBsAg en los hijos de madres positivas para el VHB permitan clasificar la seroprotección como baja, normal o alta dependiendo del criterio que se utilice.

XIII. REFERENCIAS

1. Mauss. S.Hepatology: A clinical textbook. Alemania: Flying Publisher, 2009. 501p. (p.25-151).
2. Parslow T, Suites D *et al.* Inmunología básica y clínica. México, El Manual Moderno, 10^a. ed, 2002.
3. Nuñez, M. *et al.* Avances en el diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2004;22:539-549.
4. Xu, W.M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 2009;16:94-103.
5. Wang JS. *et al.* Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via the placenta. *Lancet* 2000;355:989.
6. Mejía, C. *et al.* Infección Provocada por el virus de Hepatitis B en Guatemala. *Revista Col Med.* 1996;2:17-22.
7. Moya, M.A. Características clínicas de hepatitis B en el Hospital Roosevelt. Guatemala: Universidad de San Carlos, (tesis de graduación de postgrado, Medicina Interna. Facultad de medicina) 2004. 2-6p.
8. Mejía, C. *et al.* Uso de cargas virales y marcadores de hepatitis virales en el laboratorio: indicaciones principales. *Clin Enf Inf* 2008,1:154-159.
9. Ganem, D. Mechanisms of disease: Hepatitis B Virus Infection-Natural History and Clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;11:1118-1129.
10. Balanzó, J. Enríquez, J. Hepatitis B: Avances en Patología Digestiva. Barcelona: Marge Medica Books, 2007. (p.1-81).

11. Informe de PKID sobre la hepatitis pediátrica. Hepatitis B en niños. Doctec. 2005. P11-35 http://www.pkids.org/Spa_phrwhatishbv.pdf.
12. Ortiz-Ibarra, F. *et al.* Prevalencia de marcadores serológicos de los virus A, B, C y D en embarazadas. *Sal Pub Mex* 1996;38(5):317-321.
13. Gjorup, I. E. *et al.* Twenty-year Survey of the Epidemiology of Hepatitis B in Denmark: Effect of Immigration. *Scan J Inf Dis* 2003;35(4):260-264.
14. Dienstag, J. L. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2009;3:304-310.
15. Fukuda, A. *et al.* Hepatitis B virus with X gene mutation associated with the majority of serologically "silent" non B, non C chronic hepatitis. *Microbiol Immunol* 1996; 40:481-488.
16. Costa, J. Variantes de la región del promotor básico del gen precore-core del virus de la hepatitis B. Relación con la región precore y los genotipos virales. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, (tesis de graduación, Facultad de Medicina) 2002. 9-50p.
17. Moreno, D. *et al.* Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An Sist Sanit Navar* 2004;27(2):7-16.
18. Rodríguez- Méndez, M.L. *et al.* Association of HCV and HBV markers in Spanish HIV-seropositive patients in relation to risk practices. *Hepatogastroenterol* 2003;50:2093-2097.
19. Bourliere, M. Transmission of hepatitis B and C viruses from caregiver to patients: myths and reality. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:291-293.
20. Division of Gastroenterology. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver int* 2009;29:133.

21. Ngui SL. *et al.* Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clinical Infectious Diseases* 1998;27:100-106.
22. Torresi, J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Clin Virol* 2002;25:97-106.
23. Lai, C. *et al.* Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-2094.
24. Soriano, A. *et al.* Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV–HBV International Panel Guidelines for hepatitis B in HIV-AIDS patients. 2005;19(3):221-240.
25. Alberta Clinical Practice Guidelines Program. Serological testing for suspected viral hepatitis: summary of the laboratory guidelines for serological testing for suspected viral hepatitis. Doctec. 1997. Revisado 2010.
<http://www.topalbertadoctors.org/TOP/CPG/SerologicalTestingViralHepatitis/SerologicalTestingViralHepatitis.htm>.
26. Lavanchy, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
27. Colomina-Rodriguez, J. *et al.* Significado de la reactividad aislada anti-HBc como único marcador de infección de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(2):80-85.
28. Ching-Lung, L., Man-Fung, Y. Chronic Hepatitis B — New Goals, New Treatment. *N Engl J Med* 2008;359(23):2488-2421.
29. Marcellin P. *et al.* Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:2498-2460.

30. Lai, C.L., Yuen, M.F. The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points. *Ann Intern Med* 2007;147:58-61.
31. Zoulim, F. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic hepatitis B virus infection. *Antiviral Research*. 2004;64:1–15.
32. Zoulim, F. Combination of nucleoside analogues in the treatment of chronic hepatitis B virus infection: lesson from experimental models. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:608–611.
33. Mukherjee, S. AdefovirDipivoxil for Hepatitis B e Antigen–Positive Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 20003;348:2468.
34. Cooksley, W.G. *et al.* Peginterferon α -2a (40kDa): an advance in the treatment of hepatitis B e antigen-positiv chronic hepatitis B. *Journal of Viral Hepatitis* 10;4:298-305.
35. Xiao-Mao, L. Interruption of HBV intrauterine transmission: A clinical study. *World J Gastroenterol* 2003;9(7):1501-1503.
36. Jonas, M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009;29(1):133-139.
37. Li, X.M., *et al.* The level of HBVDNA in peripheral, umbilical, and milk of maternal and its correlation. *Zhongshan Yike Daxue Xuebao* 2000;21:233-235.
38. Xu, D.Z, Y. *et al.* Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:981-987.

39. Hamdani-Belghiti, S., Bouazzaou, N.L. Mother-child transmission of hepatitis B virus. State of the problem and prevention. JPediatr2000;7:879-882.
40. Poland GA. Hepatitis B immunization in health care workers: dealing with vaccine nonresponse. J Prev Med 1998;15:73-7.
41. FDA approval for a combined hepatitis A and B vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001;50:806-807.
42. Fisman DN. *et al.* The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2002;35:1368-1375.
43. Zonneveld, M. *et al.* Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Journal of Viral Hepatitis 2003;10(4):294:297.
44. Xiao, X. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2003;96(3):167-170.
45. Halabe, J. Hepatitis Viral. Rev Fac Med UNAM 2000;43(3)2832-2838.
46. Bello, M. *et al.* Vigilancia de los hijos de madres positivas al antígeno de superficie de hepatitis B, 2000-2002 Rev Cubana Med Trop 2004;56(1):31-34.
47. Bello, M. *et al.* Marcadores serológicos en lactantes de alto y bajo riesgo de infección por el virus de la hepatitis B inmunizados con una vacuna recombinante cubana. Rev Pediatría 2006;8(1):1-12.
48. Poland, GA., Jacobson, RM. Prevention of hepatitis B with the hepatitis B vaccine. N Engl J Med. 2004;351:2832-2838.

49. Kohn, M. *et al.* The need for more aggressive follow-up of children born to hepatitis B surface antigen-positive mothers: lessons from the Louisiana perinatal hepatitis B immunization program. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Jun;15(6):40-60.
50. Liu, Y. *et al.* Comparing immunogenicity and efficacy of two hepatitis B vaccines in newborn infants of hepatitis B surface antigen (+)/hepatitis B e antigen (+) carrier mothers. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 1999;34(8):25-32.
51. Hamdani-Belghiti, S. *et al.* Mother-child transmission of Hepatitis B Virus. State of the problem and prevention. *Arch Pediatr.* 2000;7:879-882.
52. Yan YP. *et al.* The relation between HBV placenta infection and intrauterine transmission. *ZhonghuaFuchankeZazhi*1999;34:392-395.
53. Averhoff F. *et al.* Control of hepatitis A through routine vaccination of children. *JAMA.* 2001;286:2968-2973.
54. Moodley J. *et al.* Pharmacokinetics and antiretroviral activity of lamivudine alone or when coadministered with zidovudine in human immunodeficiency virus type 1-Infected pregnant women and their offspring. *J Infect Dis*1998;178:1327-1333.
55. Díaz, M. Efectividad de la vacuna Heberbiovac-HB en niños hijos de madres positivas al AgsHB. Mayo 1992-Junio 1997. *Biotechnol Mod* 1997;4:V37.
56. Vranckx, R. *et al.* Hepatitis B virus vaccination and antenatal transmission of HBV markers to neonates. *J Viral Hepat*1999 Mar;6(2):9-18.
57. Kang, P. Study on the efficacy of genetically engineered vaccines against hepatitis B for interruption of perinatal. *Zhonghua Hu Li ZaZhi* 1995;5:30(7):390.

58. Zamir, C. Evaluation of screening for hepatitis B surface antigen during pregnancy in a population with a high prevalence of hepatitis B surface antigen-positive/hepatitis B e antigen-negative carriers. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):262.
59. Enna, Z. Epidemiología de la hepatitis B en Chile y esquemas de vacunación en Latinoamérica. *Rev Chil Infect* 2002;19(3):140-155.

HOJA DE REGISTRO DIARIO DE PACIENTES

Codigo	No. Registro Medico	ETNIA	Nombres y Apellidos	Dirección Domiciliar Completa	No. Telefónico	Edad	Nacionalidad 2	Lugar de nacimiento	Fecha de Nacimiento	Estado Civil 3	Escolaridad 4	Religion 5	S/N Trabaja	Ocupación	Hijos			Tipo de Parto	Semana de Embarazo	Control Prenatal	Pruebas Prenatales	Pruebas Sexuales	Se realizó la prueba	Orientación post-parto	P/N Resultado	S/N Positividad a	S/N Otros grupos de riesgo	Firma de PACIENTE			
		S/N Gestas Partos Vivos Muertos Abortos													S/N Normal Cesárea	S/N 6	S/N 7												S/N 8	S/N 9	
		Etnia		Municipio				Municipio																							
		Idioma		Departamento:				Departamento																							
		Etnia		Municipio				Municipio																							
		Idioma		Departamento:				Departamento																							
		Etnia		Municipio				Municipio																							
		Idioma		Departamento:				Departamento																							
1. Idioma		2. Nacionalidad		3. Estado Civil		4. Escolaridad		5. Religión		6 / 7 Lugar de Control de Prenatales			8 Razones por las que rechazó la prueba			9 Otros Grupos de Riesgo															
1. Castellano	5. Tz'ut'ul	G Guatemala	C Soltera	N Ninguna	D Diversificada	C Católica	T Testigo de Jehová	1 Hospital Roosevelt	5 Médico Particular	1. Ya tomada anteriormente			PPL Privados de Libertad			RNL Riesgo No Laboral															
2. Ke'kchi	6. Mam	S Salvador	P Casada	P Primaria	U Universitaria	E Evangélica	N Ninguna	2 Hospital San Marcos	6 Comadrona	2. Razones personales			JRS Jóvenes en Riesgo Social																		
3. Ka'kchiquel	8. Quiché	H Honduras	O Unida	B Básicos		M Mormón		3, Centro de Salud	4 IGSS				MTS Mujer Trabajadora del sexo																		

