

Seroprevalencia de virus Hepatitis B en gestantes al momento del parto

Seroprevalence of Hepatitis B virus in pregnancy women at the time of delivery

María José Astorga^a, Alejandra Sandoval^{a,b}, Sebastián Espinoza^{a,c}

^aServicio de Pediatría, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^bDépartement de Pédiatrie, Division des Maladies Infectieuses des Enfants, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal. Montréal, QC, Canada.

^cFacultad de Odontología, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Recibido: 20 de abril de 2023; Aceptado: 21 de enero de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La infección de VHB en el recién nacido (RN) es el principal factor de riesgo, de hasta un 90%, para evolucionar a enfermedad crónica, por lo que el diagnóstico en la embarazada es fundamental para la prevención de la transmisión vertical del VHB.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Aporta datos de seroprevalencia de VHB en el total de las gestantes atendidas al momento del parto en uno de los principales hospitales de la región de Valparaíso, previos a las estrategias del MINSAL de vacunación contra VHB al RN y del cribado universal de VHB en la embarazada, estableciendo una referencia de base para evaluar los resultados de estas estrategias a nivel local.

Resumen

Existe una alerta a nivel mundial por el aumento de la seroprevalencia del virus hepatitis B (VHB), el que puede ocasionar hasta un 3,5% de enfermedad crónica, de los cuales un 40% presenta complicaciones secundarias y/o muerte anticipada. **Objetivo:** Determinar la seroprevalencia de VHB de gestantes al momento del parto. **Pacientes y Método:** Estudio observacional descriptivo de corte transversal con asociación cruzada entre los años 2018 y 2019, en el Hospital Carlos Van Buren (HCVB), Valparaíso, Chile. Se incluyeron todas las gestantes que ingresaron para la atención del parto o con recién nacido inmediato que tenían el resultado del antígeno de superficie de VHB. Se recopilaron datos de la gestante (edad, nacionalidad, escolaridad, paridad, tipo de parto y serología VIH-sífilis periparto) y del recién nacido (edad gestacional, peso y APGAR). Se aplicó análisis inferencial y multivariado con Stata. **Resultados:** Se analizaron 1.355 gestantes. Un 87,7% de nacionalidad chilena, 5,5% haitianas, 4,2% venezolanas y 2,6% de otras nacionalidades. El 0,3% resultaron positivas para VHB. La prevalencia de VHB en chilenas fue 0,08% y en haitianas 4%. La

Palabras clave:

Hepatitis B;
Embarazo;
Seroprevalencia;
Profilaxis;
Epidemiología

nacionalidad haitiana resultó de mayor riesgo de VHB (OR = 83) versus la nacionalidad chilena ($p = 0,0001$). Ninguna presentó coinfección con VIH y/o Sífilis. **Conclusiones:** La seroprevalencia de VHB en gestantes del HCVB fue de 0.3%, similar a la población general en Chile. No existió coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual. El único factor predictor de infección por VHB fue la nacionalidad haitiana.

Abstract

Worldwide, there is an alert due to the increase in the seroprevalence of hepatitis B virus (HBV). This can cause up to 3.5% of chronic diseases, of which 40% present secondary complications and/or early death. **Objective:** To determine the seroprevalence of HBV in pregnant women at the time of delivery. **Patients and Method:** Observational, descriptive, cross-sectional study with cross-association between 2018 and 2019 at the *Hospital Carlos Van Buren* (HCVB), in Valparaíso, Chile. All pregnant women admitted for delivery care or with an immediate newborn who had HBV surface antigen study were included. Data were collected from the pregnant woman (age, nationality, education level, parity, type of delivery, and peripartum HIV-syphilis serology) and the newborn (gestational age, weight, and APGAR score). Inferential and multivariate analysis was performed using the Stata software. **Results:** 1,355 pregnant women were analyzed. 87.7% were Chilean, 5.5% Haitian, 4.2% Venezuelan, and 2.6% were of other nationalities. 0.3% were positive for HBV. The prevalence of HBV in Chileans was 0.08% and in Haitians 4%. Haitian nationality was at higher risk of HBV (OR = 83) vs. Chilean nationality ($p = 0.0001$). None presented coinfection with HIV and/or syphilis. **Conclusions:** HBV seroprevalence in HCVB pregnant women was 0.3%, similar to that described in the general population in Chile. There was no coinfection with other sexually transmitted diseases. The only predictor of HBV infection was Haitian nationality.

Keywords:

Hepatitis B;
Pregnancy;
Seroprevalence;
Prophylaxis;
Epidemiology

Introducción

Existe una alerta a nivel mundial por el aumento de la seroprevalencia del virus Hepatitis B (VHB), estimándose que un tercio de la población mundial ha estado expuesta al virus. De ellos, el 3.5% evoluciona a enfermedad crónica¹, y de estos últimos hasta un 40% presenta complicaciones secundarias y/o muerte anticipada². Si bien los casos crónicos se concentran mayoritariamente en África y Asia, la alta movilidad actual de la población hace necesario la instauración de medidas globales³. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la “Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021”³, como el estudio de VHB en la gestante y la administración en el recién nacido (RN) de la profilaxis combinada (Inmunoglobulina anti-VHB más vacuna VHB) antes de las 12 horas de vida, lo que ha demostrado disminuir la infección crónica de hasta 90% a menos de un 10%⁴. Estas metas han sido adheridas por el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile, con el inicio del cribado en la embarazada y la administración de vacuna de VHB en el RN.

En Chile, según la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010 existe una prevalencia del 0.15% (IC95% 0,04 - 0,53) en la población general, considerándose de baja endemia⁵. Existen otros estudios en

bancos de sangre y poblaciones de riesgo (personas con inmunodeficiencias y diálisis) con prevalencias variables (hasta del 30%). En las mujeres gestantes existen pocos datos disponibles, encontrándose una prevalencia máxima de un 0,3%⁶. Cabe destacar que las gestantes con infección por VHB tendrían un mayor riesgo de diabetes gestacional y hemorragia anteparto, además de aumentar el riesgo de parto prematuro y APGAR bajo en el RN^{7,8,9}. Adicionalmente, está descrita la presencia de coinfección con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) en un 1%, y a su vez, las personas con VIH tienen una prevalencia de VHB del 7,4%¹.

El año 2009 Chile actualiza la Norma de vigilancia epidemiológica de VHB observándose un aumento importante de la tasa de notificación secundario al rescate de casos positivos no notificados desde bancos de sangre y laboratorios clínicos (privados y públicos), dejando en evidencia la subnotificación de casos previo a su existencia¹⁰. A esto se agrega el aumento de la inmigración desde países con mayor endemia de VHB, estimándose que a finales del 2020 residían en Chile 1.462.103 personas extranjeras, siendo mayoritariamente de Venezuela, Perú, Haití, Colombia y Bolivia¹¹. De éstos, Perú y Colombia tienen endemia intermedia (2,1% y 2,3% respectivamente) y Haití endemia alta (13,6%)¹². En este contexto de probable subdiagnósti-

co a nivel nacional y luego del diagnóstico fortuito de infección por VHB en algunas gestantes, es que el Hospital Carlos Van Buren (HCVB) de Valparaíso inicia a fines del año 2018 el screening universal de las gestantes que ingresan a la unidad de parto. El objetivo de este estudio fue determinar la seroprevalencia de VHB de gestantes que asistieron a la atención del parto o que llegaron con RN inmediato al HCVB.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio observacional descriptivo de corte transversal con asociación cruzada, entre el 24 de octubre del 2018 y el 31 de mayo del 2019. La muestra estuvo constituida por el total de las gestantes que ingresaron al HCVB de Valparaíso para la atención del parto o con RN inmediato en ese periodo. Se realizó un muestreo no probabilístico por agrupación casual. Los criterios de inclusión fueron: ser gestante que ingresa al HCVB para atención del parto o con RN inmediato. Criterio de exclusión: gestantes con resultado de Antígeno de superficie de VHB (HbsAg) no disponible. Las variables fueron: nacionalidad, paridad, tipo de parto y serología de VHB, VIH y sífilis de la gestante, además de edad gestacional, peso y APGAR del RN.

En el contexto de una prevalencia nacional baja según la ENS, y previa autorización del comité de ética, se utilizó la "Base de datos de Parto", un archivo electrónico que fue entregado a los investigadores ya anonimizado en una hoja de cálculo para poder incluir a la totalidad de las pacientes y evitar pérdida de casos. El estudio de serología de VHB se realizó con test rápido para HbsAg (técnica cualitativa por Inmunocromatografía) marca RAPID RESPONSE® con sensibilidad > 99,9% y especificidad 99,9%¹³. Para las variables cualitativas se determinaron las frecuencias relativas y absolutas, para las variables cuantitativas se determinaron medidas de tendencia central y dispersión.

En el análisis inferencial, se realizaron test de comparación de proporciones, test de independencia de χ^2 y los intervalos de confianza respectivos. En el análisis multivariado se usó regresión logística binaria para ver el rol de las variables independientes en la seroprevalencia. Se consideraron significativos p-valores menores a 0,05. Todos los análisis se realizaron en el programa Stata 15.0 licenciado por la Universidad de Valparaíso.

Resultados

La muestra estuvo constituida por 1.366 gestantes que ingresan a atención del parto o con RN inmediato. Luego de aplicado el criterio de exclusión, la muestra

queda constituida por 1.355 gestantes (pérdida menor al 0,8%).

Las características sociodemográficas de las gestantes se resumen en la tabla 1.

De las 1.355 gestantes el 0,3% (n = 4) resultaron positivo al test rápido HbsAg. Un 87,7% (n = 1.188) de las gestantes eran chilenas, un 5,5% (n = 75) haitianas, 4,2% (n = 57) venezolanas y un 2,6% (n = 35) de otra nacionalidad. La prevalencia de VHB en gestantes chilenas fue de 0,08% (n = 1) y en gestantes haitianas de 4,00% (n = 3). No hubo gestantes de otras nacionalidades con HbsAg positivo.

Las gestantes eran múltiparas en un 60,81% (n = 824) y primigesta en un 39,19% (n = 531). Todas las gestantes HbsAg positivo eran primigestas.

El 63% (n = 854) tuvo parto por vía vaginal y el 37% (n = 501) fueron cesáreas. La vía de parto de las gestantes HbsAg positivo fue: 2 cesáreas de urgencia, 1 parto vaginal y 1 parto instrumentalizado (fórceps).

De las 4 gestantes con HbsAg positivo, ninguna presentó coinfección con VIH y/o Sífilis.

La edad gestacional, el peso y el APGAR 1' y 5' de los RN presentaron variabilidades bajas, sin seguir una distribución normal, dada por la gran cantidad de valores atípicos presentes. El promedio de edad gestacional en los 4 RN hijos de las gestantes HbsAg positivo fue de $38,5 \pm 1,3$ semanas. El peso promedio fue de $3.302,5 \pm 350,8$ g. El APGAR fue 9 al minuto 1 y a los

Tabla 1. Características sociodemográficas de las gestantes atendidas al momento del parto en el Hospital Carlos Van Buren entre el 24 de octubre del 2018 y el 31 de mayo del 2019 (N = 1.355)

| | |
|--------------------------|------------------|
| Edad (n = 1.354) | 27,55 ± 6,3 años |
| Escolaridad (n = 1.352) | |
| - Sin escolaridad | 5 (0,4%) |
| - Básica incompleta | 40 (3,0%) |
| - Básica completa | 86 (6,4%) |
| - Media incompleta | 216 (16,0%) |
| - Media completa | 628 (46,4%) |
| - Superior incompleta | 211 (15,6%) |
| - Superior completa | 166 (12,3%) |
| Nacionalidad (n = 1.355) | |
| - Chile | 1,188 (87,68%) |
| - Haití | 75 (5,54%) |
| - Venezuela | 57 (4,21%) |
| - Otra* | 35 (2,58%) |
| Paridad (n = 1.355) | |
| - Primigesta | 531 (39,19%) |
| - Múltipara | 824 (60,81%) |

Las variables cualitativas se expresan como número absoluto (porcentaje) y las cuantitativas como media ± desviación estándar. *Otras Nacionalidades: Argentina, Bolivia, Brasil, China, Colombia, Ecuador, Nicaragua, Perú, República Dominicana.

5 minutos. No existió relación significativa entre VHB positivo (como variable independiente) en la gestante y el estado del RN (Edad gestacional, peso, APGAR 1 y 5 como variables dependientes).

Al analizar las variables en busca de asociación con la presencia de VHB (como variable dependiente) se observó que la nacionalidad haitiana de la gestante resulta significativa, siendo el riesgo de desenlace de VHB positiva 83 (OR) veces mayor que en las gestantes de nacionalidad chilena (p-valor: 0,000).

Discusión

En Chile existen escasos estudios sobre la seroprevalencia de VHB, en su mayoría con más de 10 años de antigüedad y/o enfocados principalmente a poblaciones de riesgo de infección por VHB. Este estudio entrega información relevante sobre las gestantes, grupo de interés para la aplicación de las estrategias de prevención de VHB en el RN, previo al inicio de la vacuna VHB en el RN de manera programática el año 2019 y del cribado universal de VHB en la gestante el año 2021¹⁴. Estas estrategias de prevención de Hepatitis B perinatal se consideran rentables, con una relación costo-efectividad de \$2.600 por año de vida ajustado por calidad¹⁵. Para lo cual es fundamental la aplicación de un cribado universal en las gestantes, ya que conocer el estado de HBsAg de la gestante determina que la aplicación de la vacuna al RN suceda dentro de las 12 horas posteriores al parto en el 84% de los casos versus cuando no se conoce el estado serológico del VHB de las gestantes, donde solo el 28% de los RN se vacunan dentro de las primeras 24 horas de vida¹⁶.

La seroprevalencia de VHB obtenida de 1.355 gestantes fue del 0,3%, dentro del rango determinado en la ENS 2009-2010 para la población general en Chile⁵ y otros estudios^{6, 17-20}. En comparación con estudios en gestantes (sin diferenciación por factores de riesgo) se observa que se encuentra en el valor más alto descrito (0,3%)⁶. Este resultado fue menor a lo obtenido en un reciente estudio en gestantes con factores de riesgo (2,4%), destacando que en gestantes chilenas con conducta de riesgo fue de un 0,66% y en gestantes haitianas (nacionalidad que concentró el 91,1% de los seropositivos de nacionalidad extranjera) fue de un 3,5%²¹. Es importante tener en consideración que realizar una búsqueda basada en presencia de factores de riesgo sería insuficiente, dado que estos son rescatables como antecedente solo en un 62% de los pacientes infectados con VHB²².

El análisis multivariado determinó que la procedencia haitiana de la gestante resultó en un mayor riesgo de infección por VHB (OR = 83, p < 0,000). Este resultado debe ser interpretado con cautela dada

la amplitud del intervalo de confianza (IC95% 7,16 – 962,35), el bajo número de gestantes HbsAg positivo y el diseño del estudio, ya que no es el ideal para este tipo de asociaciones.

Un 60,8% de las gestantes eran multíparas, pero en aquellas gestantes HBsAg positivo todas eran primíparas. Esta condición ofrece la oportunidad de que en próximos embarazos tenga un adecuado seguimiento, tratamiento y se apliquen todas las medidas necesarias de prevención de transmisión vertical.

No hubo casos de coinfección con VIH - Sífilis en ninguna de las gestantes HBsAg positivo. Esto podría estar explicado por el bajo número de casos de VHB detectados, ya que, existe evidencia de una mayor prevalencia de VIH en pacientes con VHB (1%)¹.

En los RN no hubo diferencia en relación con edad gestacional, peso ni APGAR al minuto 1 y 5 entre las gestantes HBsAg positivo versus negativo. Esto apoyaría un estudio previo que hace referencia a que la portación de HBsAg en la gestante no afecta la condición del RN⁹.

Chile ha optimizado progresivamente las estrategias de prevención de la transmisión vertical del VHB:

- El año 2005 se inicia la vacunación de VHB en el lactante (2, 4 y 6 meses) beneficiando hasta la fecha a los menores de 19 años. Esto es relevante dado que, la mayoría de las mujeres en edad fértil no están inmunizadas contra el VHB salvo las pertenecientes a determinados grupos de riesgo²³, aumentando la probabilidad de infección crónica en caso de exposición.
- En el año 2009 se inició una dosis de refuerzo a los 18 meses.
- Desde el año 2015 se incluye en la Guía Perinatal la sugerencia de inmunoprofilaxis (vacuna VHB más inmunoglobulina anti VHB) al RN hijo de madre seropositiva.
- Desde abril del 2019 se inicia la vacunación programática del RN contra el VHB a administrarse dentro de las primeras 24 horas de vida, con una meta de cobertura del 95%. Es importante considerar que esta medida es insuficiente dado que el componente más importante de la inmunoprofilaxis es la administración de la inmunoglobulina y el cumplimiento de la inmunoprofilaxis antes de las 12 horas de vida. La vacuna administrada como única estrategia logra proteger de la infección crónica por VHB solo a un 64% de los RN expuestos al virus^{4,24}.
- En septiembre del 2021 se instruyó el tamizaje de VHB en la embarazada en el primer control prenatal en la atención primaria. Incluye la toma de carga viral en casos VHB positivos, eventual uso de antivirales y la aplicación de la profilaxis del RN antes de las 12 horas de vida^{4,14,24}.

- Por último, el año 2022 se publica la “Norma técnica de prevención de transmisión vertical de VHB” entregando una pauta nacional integrada para la atención de la gestante VHB positivo y su hijo²⁵.

Es importante luego de estos resultados, mantener el seguimiento continuo del cumplimiento de la “Norma técnica de prevención vertical de VHB” a nivel nacional, tanto en centros de salud públicos como privados. Además, de continuar sumando evidencia de la seroprevalencia de VHB, reconociendo que aquellos estudios previos al 2018 pueden no ser representativos de la realidad actual.

Las limitaciones del estudio corresponden al riesgo de sesgo de información dado que la base de datos utilizada fue confeccionada con la información obtenida de cada gestante en la unidad de parto o puerperio inmediato, por lo que la confirmación de la infección por VHB que requiere confirmación por el ISP en caso de ser positivo el cribado, no se vio reflejado en esta base de datos y tampoco fue posible rescatar el resultado posterior al ser una base anonimizada, lo que se traduce en una posible sobreestimación de casos por falsos positivos. Por la misma situación mencionada, no fue posible obtener datos del seguimiento de los RN hijos de madre positiva para VHB. Y por último, el riesgo de sesgo de información, dado que el ingreso de los datos a la base es por él o la matrona a cargo en la Unidad de Parto, lo que podría traducirse en errores de transcripción u omisión de información.

En conclusión, existe escasa evidencia de la seroprevalencia de VHB en gestantes. Este es el primer estudio que se realiza a la totalidad de las gestantes atendidas de un centro hospitalario en Chile, obteniendo un resultado similar a lo descrito en la población gene-

ral por la ENS 2009-2010. El único factor predictor de tener infección por VHB en este estudio fue la nacionalidad haitiana de la gestante (OR = 83). No existió co-infección con VIH o Sífilis.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la Privacidad y Consentimiento Informado: Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación correspondiente, quien de acuerdo a las características del estudio ha eximido el uso del Consentimiento Informado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al “Gestor de Matronería” de HCVB, Don Mario Vergara, quien realizó la función de verificar y enviar la base de datos anonimizada.

Referencias

1. World Health Organization. Hepatitis B. 2020 [cited 2022 May 15]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/hepatitis-b>.
2. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2009;49(5 Suppl):S45-55. doi: 10.1002/hep.22898. PMID: 19399792.
3. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021 Towards ending viral hepatitis. 2016. WHO reference number: WHO/HIV/2016.06 Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06>
4. André FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol*. 1994;44(2):144-51. doi: 10.1002/jmv.1890440206. PMID: 7852954.
5. Ministerio de Salud (CL). Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010 Chile Tomo I [National Health Survey 2009-2010 Chile]. 2016. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
6. Pereira SA, Valenzuela BMT, Mora J, et al. Situación actual de la hepatitis B en Chile [Present situation of hepatitis B in Chile]. *Rev Med Chil*. 2008;136(6):725-32. Spanish. PMID: 18769828.
7. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005;43(5):771-5. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.023. PMID: 16139923.
8. Lao TT, Tse KY, Chan LY, et al. HBsAg carrier status and the association between gestational diabetes with increased serum ferritin concentration in Chinese women. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3011-6. doi: 10.2337/diacare.26.11.3011. PMID: 14578232.
9. Wong S, Chan LY, Yu V, et al. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol*. 1999;16(9):485-8. doi: 10.1055/s-1999-6802. PMID: 10774765.
10. Ministerio de Salud (CL). Vigilancia y Monitoreo de las Hepatitis virales B y C, exploración y análisis de datos [Surveillance and Monitoring of viral Hepatitis B and C, exploration and analysis of data]. 1ª Ed. Subsecretaría de Salud Pública; 2015. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/>

- uploads/2016/07/INFORME-HEPATITIS-B-Y-C-2015.pdf
11. Instituto Nacional de Estadísticas (CL). Estimación de personas extranjeras residentes habituales en Chile al 31 de diciembre de 2020 Informe Metodológico [Estimation of foreign persons habitually residing in Chile as of December 31, 2020 Methodological Report]. Departamento de Extranjería y Migración; 2021. Disponible en: https://www.ine.gov.cl/docs/default-source/demografia-y-migracion/publicaciones-y-anuarios/migraci%C3%B3n-internacional/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2018/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2020-metodolog%C3%ADa.pdf?sfvrsn=48d432b1_4
 12. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015;386(10003):1546-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. PMID: 26231459.
 13. RapidTest. Ficha Técnica Kit Test Detección Hepatitis B Rapid Response®. N° Ficha :0021; Versión:02/1; Fecha: 03-10-2019. Disponible en: <https://rapidtest.cl/wp-content/uploads/2019/12/FICHA-TECNICA-HEPATITIS-B-RAPID-RESPONSE.pdf>.
 14. Ministerio de Salud (CL). Circular B21/N°02 Instruye implementar Tamizaje de Hepatitis B en la embarazada en el primer control prenatal [B21/N°02 Instructs to implement Hepatitis B Screening in pregnant women at the first prenatal check-up]. 2021. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/09/CIRCULAR-N%C2%B0-2-del-13-09-2021Tamizaje-de-Hepatitis-B-en-la-gestante-2021.pdf>.
 15. Barbosa C, Smith EA, Hoerger TJ, et al. Cost-effectiveness analysis of the national Perinatal Hepatitis B Prevention Program. *Pediatrics*. 2014;133(2):243-53. doi: 10.1542/peds.2013-0718. PMID: 24394684.
 16. González-Quintero VH, Katz D, Pandya-Smith I, et al. Assessing perinatal hepatitis B screening and neonatal prophylaxis in a large, multiethnic county. *J Reprod Med*. 2006;51(2):101-8. PMID: 16572910.
 17. Velasco M, Katz R. Antígeno australiano en muestras de población chilena y en diversos cuadros patológicos [The Australian antigen in samples of the Chilean population and in different pathological states]. *Rev Med Chil*. 1970;98(1):1-5. Spanish. PMID: 4157367.
 18. Riedemann S, Hochstein-Mintzel V, Reinhardt G. Prevalencia de hepatitis A y B en la población de Valdivia: estudio seroepidemiológico [Prevalence of hepatitis A and B in the population of Valdivia: a seroepidemiological study]. *Rev Med Chil*. 1984;112(7):672-4. Spanish. PMID: 6096951.
 19. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000;18 Suppl 1:S17-9. doi: 10.1016/s0264-410x(99)00455-7. PMID: 10683537.
 20. Velasco M, Brahm J, Borgoño JM, et al. Antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpo anti-HBs en consultantes ambulatorios y en personal de hospital [Hepatitis B surface antigens (HBsAg) and anti-HBs antibodies in outpatients and hospital personnel]. *Rev Med Chil*. 1984;112(10):994-7. Spanish. PMID: 6536087.
 21. Izquierdo G, Bustos S, González Á, et al. Cribado de virus de hepatitis B en mujeres embarazadas: inmigrantes, y chilenas con conductas de riesgo. Manejo del binomio madre-hijo: Plan piloto [Screening of hepatitis B in high risk Chilean and immigrant pregnant women: Management of mother to child transmission]. *Rev Chilena Infectol*. 2019;36(5):576-84. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182019000500576. PMID: 31859798.
 22. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; c2018:401-28. doi: <https://doi.org/10.1542/9781610021470>
 23. Ministerio de Salud (CL). Plan estratégico de prevención y control de las Hepatitis B y C” [Strategic plan for the prevention and control of Hepatitis B and C]. 2017. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2017/10/2.-Plan-Estrategico-HB-y-HC.-A.-Pe%C3%B1a.-2017.pdf
 24. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(7537):328-36. doi: 10.1136/bmj.38719.435833.7C. PMID: 16443611; PMCID: PMC1363909.
 25. Ministerio de Salud (CL). Norma técnica de prevención de transmisión vertical de hepatitis B [Technical standard for the prevention of vertical transmission of hepatitis B]. 1ª Ed. Subsecretaría de Salud Pública; 2022. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/08/NORMA-TECNICA-N%C2%B0-224-DECRETO-N%C2%B0-55-SSP-2022.pdf>