

## COBERTURA DO CRIBADO PRENATAL DA HEPATITE B EN GALICIA

**Introdución.** Xa se comentou no informe previo deste número do BEG<sup>1</sup> que a inmunoprofilaxe, mesmo cando se realiza só con vacina, é moi efectiva na prevención da transmisión perinatal do virus da hepatite B (VHB); e que por isto, para evitar que os nenos que nacen de nais infectadas co VHB (presenza do antíxeno de superficie, HBsAx) non reciban inmunoprofilaxe ningunha se, polo que sexa, non se identificou a infección da nai (cribado), a OMS recomenda que todos os países, con independencia do seu nivel de endemia de infección VHB, inclúan nos seus calendarios de vacinación a primeira dose da vacina fronte á hepatite B xa no nacemento.

Na actualidade isto é o que ocorre en Galicia<sup>2</sup>, mais o problema de desabastecemento que deseguido se comenta acelerou unha reflexión xa iniciada en tanto que outras comunidades autónomas, amparadas nunha elevada cobertura do cribado prenatal e unha baixa prevalencia de infección VHB, trasladaron a primeira dose do nacemento aos dous meses de idade, co beneficio engadido de que se acada unha maior inmunoxenicidade<sup>3</sup>.

O desabastecemento, que é mundial, afecta a un elemento necesario para elaborar o antíxeno da tose ferina acelular, e repercute nas dúas compañías que en España comercializan vacinas con este antíxeno, GlaxoSmithkline e Sanofi Pasteur MSD. Isto, xunto á decisión das dúas compañías de priorizar as formulacións hexavalentes, en detrimento das penta e trivalentes, obrigou a modificar temporalmente os calendarios de vacinación para adaptarse a esta situación.

No caso concreto de Galicia, substituíuse temporalmente a dose de vacina pentavalente dos 4 meses por unha hexavalente, mentres o recordo dos 6 anos coa trivalente dTpa queda atrasado ata que se dispoña desta vacina<sup>3</sup>. Deste xeito, ao manter a dose de vacina fronte a hepatite B que se administra no nacemento, o calendario de vacinacións conta con unha dose máis de vacina fronte a hepatite B das que son necesarias para protexer aos nenos.

Neste contexto da incorporación das hexavalentes semella, pois, ineludible, considerar a posibilidade de trasladar, tamén en Galicia, a primeira dose de vacina da hepatite B ao segundo mes de vida, mais para facelo compre que: a) os centros nos que se realizan partos dispoñan dun sistema que garanta que de todas as nais se coñece o estatus de infección (cribado prenatal); e b) saúde pública dispoña dun sistema que lle permita constatar, cando sexa preciso, a cobertura do cribado en cada centro.

Na actualidade, saúde pública non dispón de información sobre as características nin os resultados dos sistemas dos centros, nin dispón tampouco dun sistema co que coñecer a cobertura do cribado ou a prevalencia de infección VHB nas embarazadas. Por iso, decidiuse en primeiro lugar coñecer esta prevalencia para abordar a continuación os sistemas de garantía cun mínimo apoio informativo, e neste informe dáse conta da aproximación adoptada e dos resultados obtidos.

Mais, antes de continuar quizais sexa preciso lembrar que a vixilancia da hepatite B, aínda que debería ser capaz de detectar os casos da enfermidade orixinados nunha transmisión vertical, non é un bo sistema para verificar de xeito indirecto a cobertura do cribado prenatal debido a que a meirande parte dos infectados desenvolven signos da enfermidade ou das súas complicacións anos despois do nacemento (a penas un 10% dos infectados fano a pouco de naceren)<sup>1</sup>; noutras verbas, a ausencia de casos non indica ausencia de infectados.

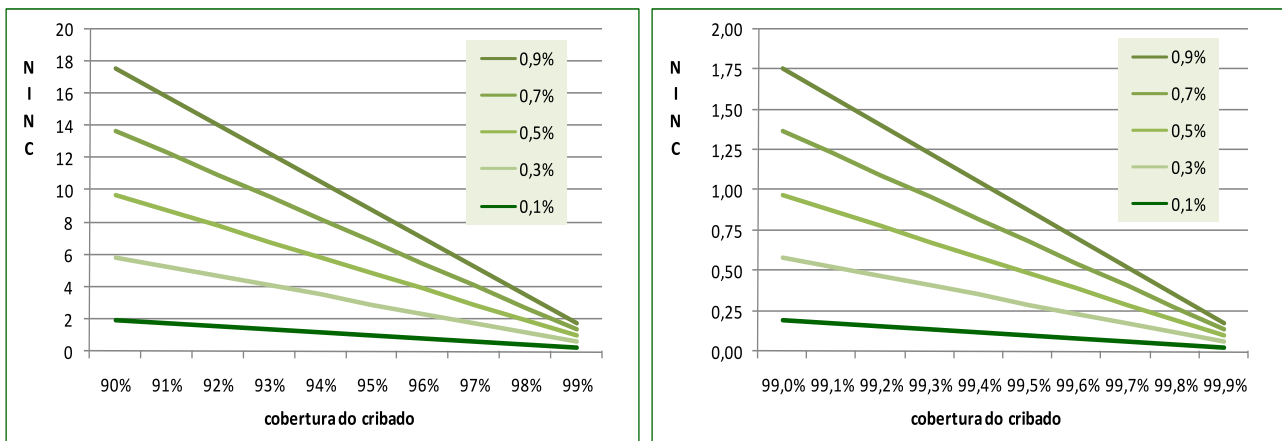
Por exemplo, dende 2003 en Galicia non se detectou ningún caso de hepatite B nun nado despois de 1994, ano no que comezou o programa de control da transmisión perinatal e a vacinación do recién nado<sup>4</sup>. Pola contra, nos anos previos si que se detectaron<sup>5</sup>. Asumindo que o sistema de vixilancia é sensible abondo<sup>6</sup>, indica esta ausencia de datos a efectividade do control da transmisión vertical? Sen negalo, de asumir que só un 10% dos infectados amosan signos da enfermidade antes da adolescencia, de haber 1 caso de infección cada un dos 12 anos transcorridos dende entón, a probabilidade de que ningún amosase síntomas, e, polo tanto, o sistema de vixilancia non puidese detectalo, é do 28% [Binomial (0, 0'1)], un valor que ilustra a insuficiencia da vixilancia da enfermidade, mesmo se ten unha sensibilidade perfecta, para informar sobre a efectividade do sistema de control da transmisión perinatal.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

**O problema: as nais infectadas non cribadas (NINC).** Se non se vacina fronte á hepatite B no nacemento, a prevención da transmisión perinatal do virus queda a expensas só de que se identifiquen as nais infectadas (cribado) para poder proceder á inmunoprofilaxe do recém nado, polo que o éxito da dita prevención vai depender da cobertura do cribado e da prevalencia de infección co VHB nas nais, que é un valor que se descoñece. A relación entre os dous parámetros, cobertura de cribado e prevalencia de infección, amósase na figura 1-Esquerda, na que se aprecia que, para 19.500 nenos, que son os que están a nacer anualmente en Galicia, e valores de cobertura superiores ao 90% e de prevalencia de menos do 1%, o número NINC varía entre e cero e 18, asumindo que a realización do cribado é independente do estatus de infección da nai.

Sen dúbida, este rango contén dende valores que, claramente, son difíciles de asumir dende o punto de vista de saúde pública, a outros que poden selo. Cal poda ser o número asumible de NINC por unidade de tempo non está especificado, mais probablemente non deba superar unha ao ano. Tomando este valor como referencia, na figura 1-Esquerda vese que xa para prevalencias de infección do 0'3% a cobertura do cribado ten que superar o 98%, e para unha do 0'5% o 99%. Na Figura 1-Dereita amósase o que ocorre para as diferentes prevalencias de infección consideradas con coberturas de cribado por riba do 99'0%: se da prevalencia de infección só se sabe que é inferior ao 1%, só unha cobertura do 99'5% garante que o número anual de NINC sexa inferior a 1.

*Figura 1. Número anual de nais infectadas co VHB non cribadas que, baixo a asunción de independencia, se esperaría en Galicia (19.500 nados ao ano) con diferentes prevalencias de infección (que se indican na lenda) e distintas coberturas de cribado: na 1-Esquerda, de 90 a 99%; na 1-Dereita, de 99'0 a 99'9%.*



**Metodoloxía.** Por unha banda, ao Conxunto Mínimo Básico de Datos de Altas Hospitalarias (CMBD-AH) pedíuse a relación de mulleres (identificadas por número de historia clínica e polo CIP) que deron a luz ao longo de 2014 en Galicia tanto en hospitais públicos como privados, coa data do parto; por outra, aos laboratorios de microbioloxía integrados no Sistema de Información Microbiolóxica de Galicia, todos os do Sergas e mais Povisa, pedíronselles as probas de HBsAx que durante 2013 e 2014 realizaron en mulleres, coa data da mostra, o resultado da proba e un identificador da muller (número de historia clínica e CIP).

Posteriormente, polo identificador da muller cruzáronse as dúas bases de datos, que se organizaron coa muller embarazada como unidade de rexistro.

Para estimar prevalencia de infección VHB, que se calculou como a proporción de mulleres que tiñan positiva a proba do HBsAx, empregáronse todos os rexistros resultantes do cruce.

Para estimar a cobertura do cribado extraeuse unha mostra aleatoria simple de 1.384 mulleres da base de datos procedente do CMBD-AH restrinxida a hospitais do Sergas. Este tamaño proporciona, para unha cobertura do 99'4%, unha precisión absoluta superior ao 0'4% cun intervalo de confianza do 95%. As mulleres seleccionadas na mostra que tiñan datos da proba do HBsAx como resultado do cruce de bases de datos, tomáronse como cribadas, e revisouse a historia clínica das restantes na busca de indicios (informes,

textos) que suxerisen que durante o embarazo realizaron o cribado ou que tiñan unha infección VHB da que xa se sabía.

Para coñecer o momento do embarazo no que se realizou o cribado, empregáronse todos os rexistros resultantes do cruce do CMBD-AH e microbioloxía, sempre que o resultado da proba HBsAx fose negativo. Para cada muller, calculouse en días a diferenza entre a data do parto e a de cada unha das súas mostras, e despois estas diferenzas distribuíronse en trimestres co criterio seguinte: entre 0 e 99 días, terceiro trimestre; entre 100 e 199 días, segundo trimestre; e entre 200 e 300, primeiro trimestre. Excluíronse as mostras cunha diferenza co parto superior a 300 días.

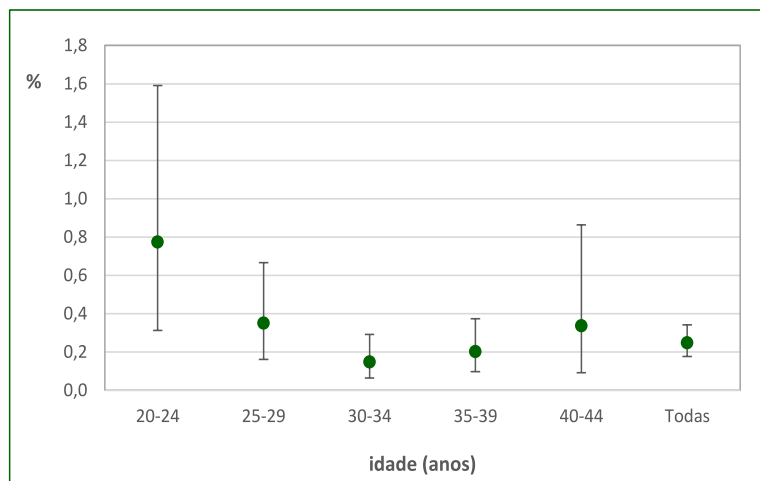
Para avaliar a repercusión que nas estimacións previas poida ter a restrición aos nados nos hospitais do Sergas, ao Programa Galego de Vacinacións pediúselles o número de doses de hepatite B que distribuíu aos hospitais privados durante 2014, posto que o IGE só tiña publicado o número de nenos nados en Galicia ata setembro de 2014.

Polo demais, os cálculos do tamaño da mostra, a selección da mostra de nais, o cálculo de intervalos de confianza do 95% (IC<sub>95%</sub>) e o contraste de hipótese realizáronse con Epidat 4.1. O cruce de datos e o manexo das datas realizouse con Stata 12.1.

**Resultados.** No CMBD constaban 18.357 partos, dos cales 16.697 realizáranse nos hospitais do Sergas (90%). Trátase dun valor inferior ao estimado para 2014 a partir dos datos mensuais de nacementos do IGE dende o 1 de xaneiro de 2013 ata o 30 de setembro de 2014 (último dispoñible), 19.389 nados que corresponden a 19.089 partos, tendo en conta a distribución de partos simples e múltiples de 2013, que tamén proporciona o IGE. Por outra banda, o número de nados en hospitais privados durante 2014 pódese aproximar co número de doses de vacina fronte a hepatite B que o Programa Galego de Vacinacións lles distribuíu, 2.869. Esta cifra sumada aos nados nos hospitais do Sergas (sen considerar se son simples ou non), acada 19.367 e confirma que o CMBD ten un infrarregistro dos partos nos hospitais privados.

Nos hospitais aos que se lle solicitaron datos de microbioloxía producíranse 16.697 partos, o 91% dos rexistrados no CMBD. Recibíronse datos de todos os hospitais agás do Barco de Valdeorras e de Povisa, ambos por problemas informáticos (en termo de partos, 2% de perda de datos). Das 16.359 nais que deron a luz nos hospitais que enviaron datos microbiolóxicos, no cruce de datos atopouse un resultado compatible co cribado en 15.811, o 96,7%, nas que se achou unha prevalencia de infección co VHB do 0,25%, cun IC<sub>95%</sub>: 0,18%-0,34% e a distribución etárea que se amosa na figura 2.

*Figura 2. Prevalencia de infección co VHB (HBsAx positivo) en mulleres que deron a luz en Galicia durante 2014, cos seus IC<sub>95%</sub>.*

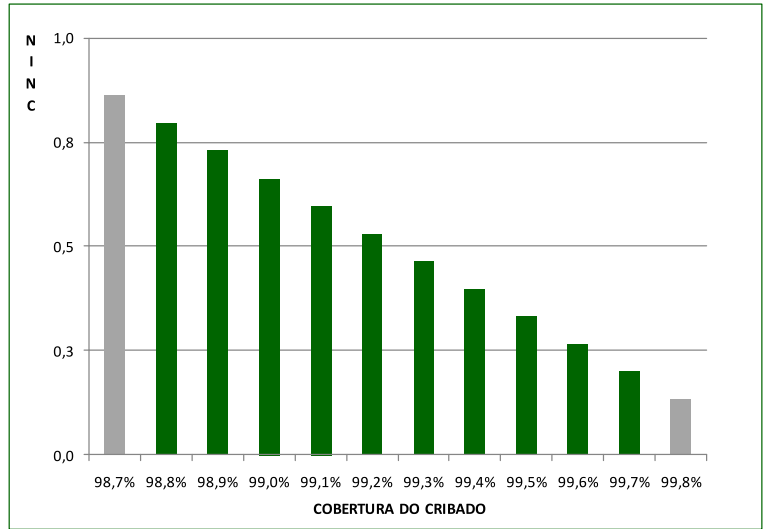


No que atinxe á cobertura do cribado, das 1.384 nais da mostra, 1.302 (94%) cruzaron cos datos de microbioloxía, polo que para revisar a historia clínica quedaron 82; e, ao revisalas achouse que en 57 tiñan o cribado realizado, en 16 non se puido acceder á historia clínica electrónica e nas 9 restantes non había na historia dato ningún que suxerise cribado nin infección previa co VHB.

son de declaración obrigatoria urxente ao SAEG todos os casos de enfermidade con:  
Febre > 38º C, exantema máculo-papular e : tose ou rinite ou conxuntivite.

Figura 3. Número de NINC nun ano en Galicia estimado co límite superior do IC95% da prevalencia de infección para as coberturas de cribado que fican no IC95%.

Datos xeneralizados a partir dos estimados cos datos dos hospitais do Sergas.

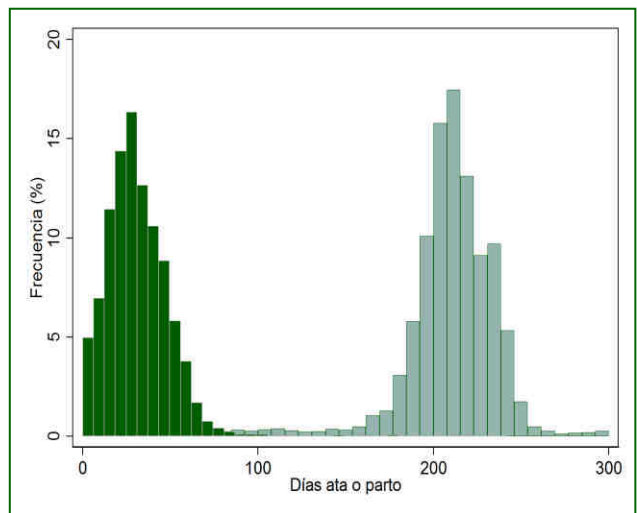
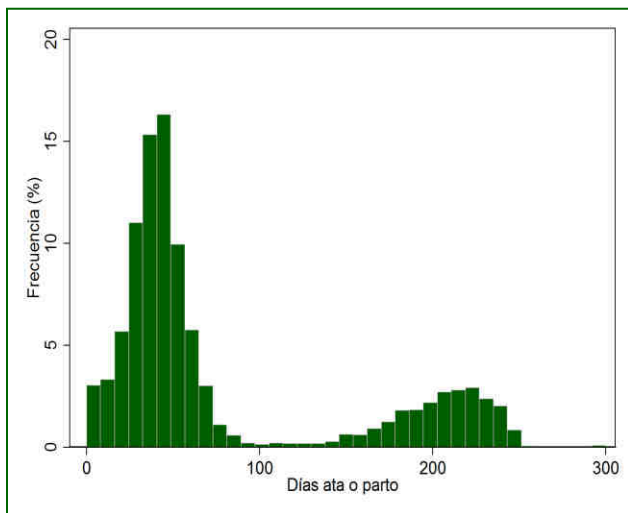


Excluídas as 16 nais das que non se puido consultar a historia clínica electrónica, a cobertura do cribado acadou o 99'3% (IC<sub>95%</sub>: 98'8-99'7%), que resultaría unha estimación demasiado imprecisa se non fose pola baixa prevalencia de infección atopada, que dá lugar a un número anual de NINC en Galicia que non acadou o 1 nin cando, como na Figura 3, se emprega o límite superior do intervalo de confianza da prevalencia de infección, 0'34%. (De se optar pola peor das situacións, o límite inferior do intervalo de confianza da cobertura do cribado e o superior da prevalencia de infección, o NINC ao ano sería 0'82.)

Para estudar o momento no que se realizou o cribado empregáronse os datos de 15.038 mulleres, porque no resto de mulleres cualificadas como non infectadas co VHB ou había algunha data ausente ou errónea. Delas, o 35'5% tiñan unha soa mostra durante o embarazo e, delas, o 2'8% tiñana nos 7 días anteriores ao parto (o 1'0% de todas as estudadas); o 59'6% tiñan dúas mostras, e o 4'7% tiñan tres.

Das que só tiñan unha mostra, no 15% dos casos tomouse no primeiro trimestre do embarazo, mentres no 76% tomouse no terceiro (ver a figura 4-esquerda). Das que tiñan dúas mostras, a primeira tomouse no primeiro trimestre no 74% dos casos, e no segundo no 24%; mentres a segunda mostra se tomou, en practicamente todos os casos no terceiro trimestre (ver a figura 4-dereita).

Figura 4. Proporción (%) de mulleres que deron a luz nos hospitais do Sergas durante 2014, polo día no que se tomaron as mostras. Na esquerda, mulleres que realizaron só unha proba de cribado; na dereita, as que realizaron dúas, coa primeira mostra en verde claro e coa segunda en verde escuro.



**Comentario.** O estudo aquí presentado proporciona información sobre a cobertura do cribado prenatal e da prevalencia de infección VHB nas mulleres embarazadas, que son os dous parámetros necesarios para poder avaliar o impacto de trasladar a primeira dose da vacinación fronte á hepatite B do nacemento aos dous meses de vida.

Aquí este impacto definiuse como o número de NINC ao ano, baixo a asunción de que todas as infeccións maternas detectadas levan á inmunoprofilaxe do recém nado, que non recibiría de nacer dunha NINC. Asemade, para estimar o número de NINC ao ano, asumíuse que o estatus de infección da nai non inflúe na decisión de realizar o cribado, asunción que pode ser falsa cando xa dende antes do embarazo sábese de certo que a nai está infectada, polo que xa non é necesario repetir as probas. Mais este é un problema que afecta á estimación da prevalencia (ver despois) a non directamente á do número de NINC, posto que o coñecemento de que a nai está infectada debería ser dabondo para que se tomen as medidas oportunas; é dicir, funcionalmente é como se realizasen o cribado.

Por outra banda, compre salientar que se estimou a cobertura do cribado só nas mulleres que deron a luz en 2014 nos hospitais do Sergas, e que aínda que supoñen unha elevadísima fracción das que o fixeron en Galicia durante 2014, aproximadamente o 87%, o seu significado en termos de impacto nos se deben xeneralizar ao conxunto de Galicia debido á elevadísima cobertura necesaria para que o número anual de NINC sexa asumible, mesmo con prevalencias de infección moi baixas (Figura 1). Polo tanto, de cara á vixilancia da cobertura, este sistema, que semella axeitado para as mulleres atendidas polo Sergas, débese acompañar doutro específico para os centros privados.

Coa estimación da prevalencia non ocorre o mesmo, xa que en principio semella que non hai ningún nesgo de relevancia que impida xeneralizar á totalidade das nais de Galicia o resultado obtido coas que deron a luz no Sergas. Nin semella tampouco que poda ser relevante o problema xa comentado de que en mulleres embarazadas infectadas non se realice o cribado, malia que implique que o sistema de medición empregado (cruce cos datos de microbioloxía) subestima necesariamente a verdadeira prevalencia de infección nas mulleres embarazadas, porque a prevalencia que realmente interesa é a que se pode identificar mediante o cribado, porque debe ser a única que, de non descubri-la (NINC), impida que se administre a inmunoprofilaxe ao recém nado.

No que atinxe á cobertura do cribado, compre salientar tamén que se asumiu que carecer da proba do HBsAx ou de datos de infección nos resultados de laboratorio ou nos textos da historia clínica electrónica equivale a que non se realizou o cribado prenatal do VHB, algo que, evidentemente, non ten por que ser certo; e que, para estimar a prevalencia de infección empregouse só a proba HBsAx positiva, sen verificar que non se tratase de falsos positivos, como tampouco se incorporou información sobre a sensibilidade e especificidade das técnicas concretas empregadas polos laboratorios, para estimar o número de falsos negativos que, malia a baixa prevalencia, podería haber nunha poboación tan extensa como a estudada.

Polo demais, aínda tendo en conta os erros na imputación do trimestre de embarazo derivados do xeito en que foron definidos, que non atende á variabilidade entre embarazos, observouse que nas mulleres nas que só se toma unha mostra para o cribado a meirande parte das veces fíxose no terceiro trimestre, como recomenda a Guía de control da transmisión perinatal formalmente vixente en Galicia<sup>4</sup>, e non no primeiro como fan as recomendacións internacionais na actualidade<sup>1</sup>. Ademais, observouse tamén, que nunha gran parte das mulleres se toman dúas mostras, e non parece posible que en todos os casos todas obedezan aos criterios de repetición de mostras que se empregan internacionalmente<sup>1</sup>.

En resumo, se os hospitais privados nos que se realizan partos dispoñen ou se dotan dun sistema para estimar a cobertura do cribado como o amosado neste informe para os hospitais do Sergas, poderase dispor dun sistema continuo de vixilancia da cobertura do cribado que permitirá reaccionar cando non se acade un nivel de cobertura concreto; por exemplo, que supere 98'7%, xa que, co límite superior do intervalo de confianza da prevalencia de infección VHB estimada cos datos de nais que deron a luz nos hospitais do Sergas, con esta cobertura ou maior sería moi improbable que o número de NINC chegase a ser de unha ao ano (cos datos de cobertura do Sergas presentados neste informe, pódese rexeitar, cun nivel de confianza do 99%, que a cobertura é igual ou menor do 98'7%,  $p=0'017$ ).

Hai, ademais, dúas razóns polas que parece probable que no futuro vai ser máis doada a vixilancia da cobertura do cribado prenatal do VHB. En primeiro lugar, compre esperar que vaian mellorando os sistemas de rexistro, especialmente no que atinxe ao identificador único de persoa. En segundo lugar, como a prevalencia de infección desempeña un papel determinante na esixencia de cobertura do cribado, é de esperar que a medida que pasen os anos a situación mellorará debido a que irá progresando a fracción de nais que foron vacinadas fronte á hepatite B.

En 2014, só o 2% das nais tiveran recomendada a vacinación no momento do nacemento (as nadas en 1994 ou despois), e o 40% aos 12 anos (nadas de 1982 a 1993), mentres en 2024, de se manter a distribución etárea das nais observada en 2014, suporán o 29 e o 69%, respectivamente (e, en 2034, o 98 e o 2%). Diferenciar entre vacinación infantil e preadolescente é relevante porque con cada unha se acadaron coberturas vacinais distintas; mentres coa infantil adoitan superar o 95%<sup>7</sup>, coa preadolescente rondan o 70%, como amosa a enquisa de cobertura vacinal realizada nos nados en 1985 cando tiñan 15 anos de idade (cobertura documentada do 71%, IC<sub>95%</sub>: 67-75%, e notificada do 74%, IC<sub>95%</sub>: 70-77%)<sup>8</sup> ou o a enquisa de seroprevalencia de 2007 nos nados de 1982-1989 (protección: 73%, IC<sub>95%</sub>: 69-77%)<sup>9</sup>, malia que a cobertura puidese medrar cara ao final da vacinación preadolescente, xa que a enquisa de cobertura vacinal realizada aos nados en 1992 cando tiñan 17 anos achou unha cobertura do 93% (IC<sub>95%</sub>: 92-95%)<sup>8</sup>.

## Referencias

- <sup>1</sup> Resolución do 19 de marzo de 2015, pola que se actualiza o calendario de vacinación infantil do Programa galego de vacinación. *Diario Oficial de Galicia* do 9 de abril de 2015.
- <sup>2</sup> DXIXSP. Revisión das medidas de control da transmisión vertical da hepatite B. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2015; vol. XXVII, nº 4.
- <sup>3</sup> DXIXSP. Adaptación temporal do calendario de vacinación en Galicia. *Venes Epidemiolóxico* 2015; vol. 4, nº 11.
- <sup>4</sup> DXIXSP. Prevención da transmisión perinatal do VHB: normas de actuación ante a muller embarazada e o seu fillo neonato. *Guías de Saúde Pública* 1999; Serie I: Sección Hepatite. Informe 3.
- <sup>5</sup> DXIXSP. Investigación dos fallos na prevención da transmisión perinatal da hepatite B. *Guías de Saúde Pública* 2002; Serie I: Sección Hepatite. Informe 4.
- <sup>6</sup> En Galicia a hepatite B é enfermidade de declaración obrigatoria dende 1982 e, dende 1997, vixiase ademais polo sistema de información microbiolóxica (SIMG) e polo conxunto mínimo básico de datos de altas hospitalarias (CMBD-AH).
- <sup>7</sup> DXIXSP. Cobertura vacinal: enlace.
- <sup>8</sup> DXIXSP. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2011; vol. XXIII, nº 4.
- <sup>9</sup> DXIXSP. Enquisa galega de seroprevalencia 2007. Documento interno 2009.