

REVISIÓN DAS MEDIDAS DE CONTROL DA TRANSMISIÓN VERTICAL DA HEPATITE B.....	páxina 1
COBERTURA DO CRIBADO PRENATAL DA HEPATITE B EN GALICIA.....	páxina 7
IMPACTO DO PGDPCM SOBRE A MORTALIDADE POR CANCRO DE MAMA EN GALICIA: 1980-2012..	páxina 13

REVISIÓN DAS MEDIDAS DE CONTROL DA TRANSMISIÓN VERTICAL DA HEPATITE B

Introdución. Detectar entre os 6 e os 12 meses de vida o antíxeno de superficie da hepatite B (HBsAx) ou DNA do virus da hepatite B (VHB-DNA) nun neno nado dunha nai infectada co virus da hepatite B (VHB) implica a transmisión vertical do virus. A detección da infección aos 6 meses de idade está correlacionada coa infección ao ano de vida e indica a cronicidade da infección, mentres a presenza de HBsAx ou do HBV-DNA ao nacemento pode ser transitoria e non implicar transmisión da infección. A detección de anticorpos fronte ao antíxeno e da hepatite B (HBeAc) ou fronte ao antíxeno do core da hepatite B (HBcAc) nos 2 primeiros anos non está relacionada coa infección, e débese a que atravesan a placenta da nai ao feto¹.

A transmisión do VHB da nai ao fillo pode ocorrer de tres modos: transmisión intrauterina, transmisión durante o parto e transmisión no posparto¹. A transmisión intrauterina supón unha pequena parte dos casos de transmisión vertical do VHB, e con ela asociáronse a elevada carga viral e a positividade do HBeAx¹.

A transmisión despois do nacemento prodúcese debido ao contacto estreito coa nai distinto da lactación materna, xa que esta non é un factor de risco para a infección co VHB¹. Ademais os nenos que viven con persoas infectadas cronicamente presentan risco de converterse en infectados a través de exposicións percutáneas ou mucosas ao sangue ou a fluídos corporais infectados². Este risco de transmisión despois do nacemento non se pode desbotar, e estímase que aproximadamente o 38% dos nenos que naceran de nais HBsAx positivas e que non se infectaran perinatalmente estaban infectados aos 4 anos de idade².

A transmisión durante o parto é o modo máis frecuente de transmisión vertical, e se debe ao contacto das secrecións ou do sangue da nai infectada co recém nado¹. En ausencia de profilaxe postexposición, o risco de infección crónica dun neno nado dunha nai con HBsAx e HBeAx é do 70-90% á idade de 6 meses³; mentres que para os nados de nai HBsAx positiva e HBeAx negativa o risco é menor do 10%². Despois, o risco de cronicidade diminúe a medida que medra a idade da infección⁴, e fica en preto do 30% dos nenos infectados menores de 5 anos de idade, e en menos do 5% dos infectados con 5 ou máis anos.

Dos nenos que se infectan co VHB verticalmente, aproximadamente o 10% manifestan signos de infección entre os 2 e os 6 meses de idade⁵, e só moi rara vez cursa como hepatite fulminante^{2,6,7}. Deste xeito, a maior parte dos nenos permanecen durante anos como portadores crónicos, cun risco elevado de complicacións a longo prazo como cirrose ou cancro hepatocelular (estimouse que entre un 15 e un 40% das persoas con infección crónica as desenvolven) e de morrer pola súa causa (un 25% fano)⁸.

Ademais, os portadores crónicos constitúen o principal reservatorio para continuar coa transmisión do VHB. Toda persoa HBsAx positiva é potencialmente infecciosa, e se tamén presenta o HBeAx positivo a

infectividade é maior debido á presenza no sangue de títulos elevados de VHB. O HBsAx foi detectado en múltiples fluídos corporais, mais só é infeccioso en soro, seme e saliva².

A administración da profilaxe coa vacina e inmunoglobulina específica fronte á hepatite B (HBIG) no nacemento do neno pode previr a transmisión durante o parto e o puerperio, mais non ten efecto sobre a transmisión intrauterina^{1,5}. Debido este risco residual da transmisión vertical do VHB, estanse a probar outras estratexias como son o tratamento antiviral, a administración de HBIG á nai ou o tipo de parto¹.

Tanto a profilaxe con HBIG e vacina como coa vacina soa demostraron elevada efectividade na prevención da transmisión tras a exposición. A profilaxe postexposición realizada coa vacina e a HBIG administradas 12-24 horas tras o parto, seguidas da administración de 3 doses de vacina, demostrou unha efectividade do 85-95% na prevención da infección aguda e crónica en nenos nados de nais con HBsAx e HBeAx positivos.

Cando a profilaxe se realizou só coa vacina (serie de 3 ou 4 doses), sen a administración de HBIG, demostrouse que prevíña nun 70-95% as infeccións perinatais en nenos nados de nais con HBsAx e HBeAx positivos²; mais ao comparar a vacinación soa co uso combinado HBIG e vacina, esta última pauta resultou máis eficaz na diminución da incidencia de infección (RR: 0'54; IC_{95%}:0'41-0'73). Pola contra, Chen et al⁹, suxiren que non está probado que a administración da HBIG en nenos nados de nais con HBeAx negativo reduza a infección crónica, mais pode haber certo beneficio á hora de previr hepatite fulminante nos primeiros anos da vida.

Os casos nos que a profilaxe non resulta efectiva parecen estar en relación directa coa carga de ADN viral na nai¹⁰.

Por outra banda, a administración da profilaxe está relacionada co cribado da infección VHB nas mulleres embarazadas, e alí onde se realizaron estudos que comparaban o cribado universal con cribados selectivos a partir dos factores de risco da embarazada, achouse que non todas as mulleres xestantes portadoras do VHB son detectadas nos cribados selectivos, polo que se recomenda o cribado universal.

Ademais, para dispor dunha rede de seguridade ante posibles fallos na detección de nais portadoras do VHB, e dada a eficacia como profilaxe postexposición da administración da primeira dose de vacina no nacemento, a OMS recomenda vacinar contra á hepatite B a todos os recién nados dentro das primeiras 24 horas de vida, e non só nos países con endemicidade alta (seroprevalencia de portadores HBsAx igual ou superior ao 8% da poboación) ou intermedia (seroprevalencia entre o 2 e 7%), se non tamén nos de endemicidade baixa (seroprevalencia entre o 0'5 e o 2%), como en Galicia.

Nesta liña, cando en 1994 se estableceu en Galicia o Programa de Prevención e Control da Hepatite B dous dos seus catro subprogramas reflectían estas recomendacións: a vacinación universal dos neonatos e a prevención da transmisión perinatal. Dous outros dous, a vacinación universal dos preadolescentes (aos 12 anos de idade) suspendeuse en 2006¹¹, dado que nese ano acadou esta idade a primeira cohorte de nenos que foran vacinados ao nacemento; mentres ou outro, a vacinación en grupos de especial risco¹², aínda se mantén na actualidade, como a vacinación universal dos neonatos (0-2-6 meses de idade)¹³ e a prevención da transmisión perinatal.

Esta última concrétase na Guía de Saúde Pública "Prevención da transmisión perinatal do VHB: normas de actuación ante unha muller embarazada e o seu fillo neonato"¹⁴ (en diante "Guía"), que dende que se publicou en 1999 non foi revisada. Por isto, realizouse unha revisión bibliográfica co obxectivo de actualizar as súas recomendacións, cuxo resultado se amosa deseguido .

Métodos. Realizouse unha busca na literatura científica establecendo como límites temporais dende o ano 1999 ata xaneiro do 2015 e levouse a cabo nas bases de datos Cochrane, Medline (Pubmed), Embase (Ovid) e National Guideline Clearinghouse (NGC), así como tamén se buscou información nas páxinas web de diferentes organismos, institucións e sociedades: World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Public Health Agency of Canada (PHAC), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Asociación Española de Pediatría (AEP), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO),

Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Asociación Española de Vacunología (AEV), Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH).

Ao revisar a literatura, e as distintas páxinas, obtivéronse tamén algúns documentos que non se atoparan previamente seguindo as estratexias de busca, se non que se atoparon ben partindo de referencias dalgún dos documentos consultados ou buscando en portais de información xeral.

Achados. Unha vez revisada a bibliografía, pódese concluír que as recomendacións da Guía seguen a ser válidas aínda que con algunhas modificacións que apareceron posteriormente e que foron dadas polos CDC^{2,15}, e posteriormente aceptadas de xeito unánime polos organismos consultados. Para comentalas dun xeito doado, divídense en varios apartados:

Poboación obxectivo. A poboación obxectivo, ao igual que figura na Guía, seguen a ser todas as mulleres xestantes e os fillos neonatos daquelas que resulten HBsAx positivas.

Identificación de xestantes HBsAx positivas. En canto á identificación das xestantes HBsAx positivas, a Guía recolle que se recomenda a determinación do HBsAx a toda muller xestante despois do sexto mes de embarazo, sendo o responsable desta actividade o profesional sanitario encargado do seguimento do embarazo. Ora ben, a recomendación que fan os CDC ao respecto e que se ratifica no resto da bibliografía atopada, é que ás mulleres embarazadas débeselles realizar o cribado de modo rutineiro para o HBsAx na visita prenatal temperá (por exemplo no primeiro trimestre) en cada embarazo, inclusive se foron previamente vacinadas ou cribadas.

Ademais na Guía consta que se o resultado presentado pola muller corresponde a un período anterior ao sexto mes do seu embarazo, repetirase a proba. Ou tamén se repetirá se se considera que a muller pertence a un grupo de risco e o HBsAx fose negativo, por se houberse un contaxio recente. Mentres que os CDC aconsellan que as mulleres que non foran cribadas prenatalmente, aquelas que teñan comportamentos considerados de risco para a infección (usuarias de drogas por vía parenteral, máis dunha parella sexual nos 6 meses previos, compañeiro sexual con HBsAx positivo, avaliación ou tratamento de infeccións de transmisión sexual) e aquelas con hepatite clínica deberán ser cribadas ao ingreso no hospital para o parto.

Inmunoprofilaxe. En canto á inmunoprofilaxe a realizar, na Guía plantéxanse tres supostos:

- Nai HBsAx positiva coñecida no momento do parto. En este caso, a recomendación da guía establece que se administrará a inmunoprofilaxe combinada con 0'5 mL de HBIG nas primeiras 12 horas de vida do neonato e a primeira dose de vacina fronte á hepatite B no mesmo período de tempo. A HBIG e a vacina poden ser administradas simultaneamente pero en lugares anatómicos diferentes.
- Nai con HBsAx descoñecido no momento do parto, pero que se poida dispor del dentro das primeiras 48 horas tras o parto. Neste caso, na Guía recoméndase a administración da primeira dose da vacina fronte á hepatite B e esperar ao resultado do HBsAx e, se este é positivo, administrar canto antes a HBIG.
- Nai con HBsAx descoñecido no momento do parto, e prevese que non estará dispoñible dentro das primeiras 48 horas tras o parto. Neste caso a Guía recomenda tratar ao neno como se o resultado do HBsAx da nai fose positivo.

Pois ben, en canto a este aspecto, os CDC fan as seguintes recomendacións establecendo os seguintes supostos:

- Nenos nados de nais con HBsAx positivo. A mesma recomendación que a da Guía, co engadido.
- Nenos nados de nais con HBsAx descoñecido. Suposto equivalente a cando non se coñece pero se espera o resultado do cribado, contén unha recomendación semellante á da Guía pero específica que a vacina débese recibir sen HBIG nas primeiras 12 horas tras o nacemento.

- Nenos nados de nais nas que non se realizou o cribado. Suposto equivalente a cando non se coñece nin se espera o resultado do cribado, contén unha recomendación semellante á da Guía.
- Nados pretermo con peso <2.000g de nais HBsAx descoñecido no momento do parto, e que se prevé que non estará dispoñible dentro das primeiras 12 horas tras o parto. Trátase dun suposto non considerado explicitamente na Guía, e para eles recoméndase a dose inicial da vacina e a HBIG (0'5 mL) nas 12 primeiras horas tras o nacemento.

Administración das doses subsecuentes de vacina fronte á hepatite B. Neste suposto a Guía recomenda a vacinación con tres doses de vacina fronte á hepatite B seguindo a pauta 0-1-6, é dicir, que deben recibir a segunda dose de vacina ao mes da primeira e a terceira dose aos 6 meses da primeira. Habería que ter en conta que no calendario de vacinación actual vixente en Galicia¹³, a pauta recomendada de vacinación fronte á hepatite B non é de 0-1-6 como o era no momento no que foi elaborada a Guía. Actualmente a pauta indicada é a de 0-2-6 meses.

As recomendacións dos CDC son semellantes pero especifican que nos nenos nados de nai con HBsAx positivo non se debe administrar a dose final antes das 24 semanas de idade; e que, se ademais son nenos nados pretermo, cun peso inferior a 2.000 g, a dose inicial da vacina (dose ao nacemento) non debe contar como parte da serie, debido á elevada probabilidade de presentar inmunoxenicidade reducida (deberán administrarse 3 doses adicionais, para un total de 4, iniciando coa primeira dose cando o neno cumpra un mes de idade).

Comprobación da seroconversión posvacinal. A Guía indica que se debe confirmar a seroconversión dos nenos nados de nais con HBsAx positivo ou descoñecido mediante o estudo dos anticorpos antiHBs e do HBsAx, seguindo o seguinte protocolo:

Solicitude do título de HBsAx e de antiHBs entre 1 e 6 meses tras a finalización da pauta.

- Se o HBsAx é positivo, considerarase ao neonato como portador e como tal deberá ser tratado ou remitido ao estamento sanitario correspondente para o seu control.
- Se o HBsAx é negativo pero o título de antiHBs non acada as 10 mU/mL, deberán administrarse doses adicionais de vacina (repetir a pauta vacinal e volver a realizar o estudo posvacinal).
- Se o HBsAx é negativo e o título de antiHBs é superior a 10 mU/mL, dáse por completada a inmunización.

As recomendacións dos CDC son semellantes, agás que se indica que a comprobación posterior á administración da serie vacinal completa se realice entre os 9 e os 18 meses de idade.

Outras actuacións de tipo xeral. Na Guía figura que como calquera portador do HBsAx, as mulleres que sexan detectadas mediante estas actuacións precisarán de seguimento por parte do sistema asistencial no que se refire ao manexo clínico, investigación e posible inmunización dos seus contactos conviventes e parellas sexuais, información sobre normas para reducir o risco de transmisión, etc.

Neste apartado os CDC non aportan ningunha recomendación máis.

Outras recomendacións alleas á Guía. En canto á vacinación na muller embarazada, se esta se identifica como de risco para infectarse polo VHB durante o embarazo (por exemplo ter máis dun compañeiro sexual durante os 6 meses previos, ser avaliada ou tratada por unha ITS, usuaria de drogas por vía parenteral recente ou frecuentemente, ter compañeiro HBsAx positivo) deben ser vacinadas e aconselladas para previr a infección polo VHB.

Comentario. Na busca atopáronse numerosos estudos e revisións sobre o tema, mais practicamente todos fundaban as súas recomendacións nas dadas polos CDC² e xa comentadas neste texto. Ora ben, algunhas organizacións chegaron de xeito independente ás mesmas recomendacións, como por exemplo a United States Preventive Services Task Force (USPSTF) e a súa recomendación de realizar o cribado do VHB nas mulleres embarazadas na primeira visita prenatal. Esta recomendación fixérona en 2004 tras a revisión da literatura, e corroborárona cunha nova revisión en 2008¹⁶.

Por outra banda, nos estudos realizados en datas máis recentes comezan a salientar o papel que os antivirais poden desempeñar na transmisión do VHB de nais a fillos^{1,17}, e mesmo hai algún estudo que suxire que a adición do tratamento antiviral pode supor un beneficio maior que o que outorga a administración de vacina e HBIG na redución da transmisión da infección nas mulleres con HBeAx positivo con elevada carga viral^{18,19}. Outros estudos engaden que a administración como tratamento de HBIG durante a xestación ademais de supor a redución da transmisión, pode supor tamén unha melloría na resposta inmune que o recém nado vai a ter fronte á vacina. Neste senso, Li et al²⁰, mostran menor transmisión en nenos nados de nais que recibiron durante o embarazo HBIG ou antivirais (lamivudina) en nais con HBsAx positiva; non atoparon diferenzas se a nai recibía antivirais ou HBIG.

A redución da transmisión conséguese ao reducir os niveis de DNA maternos fronte ao VHB e inducendo inmunización pasiva nos recém nados²¹. Polo demais, semella que o cribado resultaría en maior beneficio económico se se considerara o tratamento antiviral na embarazada²². Como parte negativa podería considerarse o feito de que o uso a longo prazo do tratamento antiviral (no estudo refírese a lamivudina), pode favorecer a mutación do virus e que a supresión do fármaco tras o parto non garante que se manteña o cese da replicación viral²³.

Conclusións. Segundo as recomendacións internacionais actualmente vixentes, sería convinte que a Guía adoptase as seguintes modificacións:

Poboación obxectivo. Non habería que realizar ningunha modificación.

Identificación de xestantes HBsAx positivas. Modificar o momento de realizar o cribado (coa proba HBsAx), pasando do 6º mes do embarazo en diante ao primeiro trimestre, coincidindo coa primeira visita prenatal. Ademais, no momento do ingreso no hospital para o parto débese realizar a proba naquelas mulleres que non foran cribadas prenatalmente; que teñan comportamentos considerados de risco para a infección VHB: usuarias de drogas por vía parenteral, máis dunha parella sexual nos 6 meses previos, compañeiro sexual con HBsAx positivo, avaliación ou tratamento de infeccións de transmisión sexual; e as que teñan unha hepatite clínica.

Inmunoprofilaxe. Engadir que os nenos nados pretermo con peso <2.000g de nais HBsAx descoñecido no momento do parto, e que se prevé que non estará dispoñible dentro das primeiras 12 horas tras o parto, ao igual que os nenos nados a termo, deberán recibir a dose inicial da vacina (antixeno simple) e HBIG (0'5 mL) nas 12 primeiras horas tras o nacemento e non agardar un tempo como ocorre nos nenos nados de nai con HBsAx negativo.

Administración das doses subsecuentes da vacina fronte á hepatite B e seguimento posterior. Recomendar a vacinación con tres doses seguindo a pauta que figura no calendario de vacinación infantil de Galicia; e engadir que nos nenos nados de nai con HBsAx positivo a dose final non se debe de administrar antes das 24 semanas de idade, e que nos nenos nados pretermo, cun peso inferior a 2.000 g, a dose inicial da vacina (dose ao nacemento) non debe contar como parte da serie, debido á elevada probabilidade de presentar inmunoxenicidade reducida: deberán administrarse 3 doses adicionais (total de 4 doses), iniciando coa primeira dose cando o neno cumpra un mes de idade. (E no caso dos nenos nados de nai con HBsAx descoñecido, esta dose de vacina non será contabilizada como parte da serie e 3 doses de vacina adicionais serán administradas, para un total de 4, segundo as recomendacións en función do resultado do HBsAx.)

Comprobación da seroconversión posvacinal. En canto á realización de estudos posvacinais, recomendar que o anti-HBs e o HBsAx se realicen despois da administración da serie vacinal completa á idade de 9-18 meses, en lugar do intervalo que figuraba ata o de agora (entre 1 e 6 meses tras a finalización da pauta). O resto das recomendacións manteríanse, inclusive administrar unha segunda pauta de tres doses aos nenos que presentan HBsAx negativo e anti-HBs <10 mIU/mL e realizar unha nova seroloxía, co engadido de que esta seroloxía realizada despois da segunda pauta de vacina debe ser realizada dous meses despois da última dose.

Outras actuacións de tipo xeral. Non hai cambios.

Outras recomendacións alleas á Guía. En canto á vacinación na muller embarazada, se esta se identifica como de risco para infectarse polo VHB durante o embarazo (por exemplo ter máis dun compañeiro sexual durante os 6 meses previos, ser avaliada ou tratada por unha ITS, usuaria de drogas por vía parenteral recente ou frecuentemente, ter compañeiro HBsAx positivo) débesele recomendar a vacinación e aconsellalla para previr a infección polo VHB.

Outra recomendación que se poderían engadir, é que os nenos nados de nai con HBsAx positivo poderán alimentarse con lactación materna.

Bibliografía

- ¹ Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J of Womens Health* 2014; 6: 605-11.
- ² Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. *MMWR* 2005; vol. 54, RR-16.
- ³ Cordero JL et al. Prevención de las infecciones víricas en el recién nacido. Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2008.
- ⁴ Serra MA. Virus de la hepatitis B. Control Calidad SEIMC.
- ⁵ Slowik MK, Jhaveri R. Hepatitis B and C Viruses in Infants and Young Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 296-305.
- ⁶ OMS. Hepatitis B. Nota descriptiva N°204. Julio 2014. ([ligazón](#))
- ⁷ Adibi P et al. Effectiveness of Hepatitis B vaccination in children of chronic hepatitis B mothers. *Saudi Med J* 2004; Vol. 25: 1414-8.
- ⁸ Nelson NP et al. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *J Pediatr Infect Dis* 2014; 3 (S1): 7-12.
- ⁹ Chen HL et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology* 2012; 142:773-81.
- ¹⁰ Ministerio de Sanidad y Política Social (2010). Cuidados desde el nacimiento. Recomendaciones basadas en pruebas y buenas prácticas.
- ¹¹ Resolución de 3 de noviembre de 2006, de la Dirección General de Salud Pública, por la que se actualiza el calendario de vacunación infantil del programa gallego de vacunación. DOG Núm. 218 Lunes, 13 de noviembre de 2006.
- ¹² DXIXSP. Protocolo de inmunoprofilaxe da hepatite B en grupos de alto risco. *Guías de Saúde Pública* 1999; Serie I: Sección Hepatite. Informe 1.
- ¹³ DXIXSP. Actualización do calendario de vacunación infantil 2014. Instrucción: 09/2013. Decembro 2013.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Identification and Public Health Management of Persons with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *MMWR* 2008; vol 57, RR-8.
- ¹⁶ U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 150: 869-73.
- ¹⁷ Ho V, Ho W. Hepatitis B in Pregnancy: Specific Issues and Considerations. *J Antivir Antiretrovir* 2012; 4: 051-059.
- ¹⁸ Li X et al. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3215-7.
- ¹⁹ Shi Z et al. Hepatitis B immunoglobulin injection in pregnancy to interrupt hepatitis B virus mother-to-child transmission—a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e622–e634.
- ²⁰ Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 945–63.
- ²¹ Hua X, et al. Measures to Reduce Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus in China: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 242–58.
- ²² Hahné, et al. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 181.
- ²³ Yu M et al. The efficacy and safety of antiviral therapy with lamivudine to stop the vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 2211–8.