

INFECCIONES VÍRICAS CRÓNICAS Y GESTACIÓN

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Adelaida Macías Peralta María Isabel Lorite Vilchez Elena Benítez Cano Naranjo	Silvia Tapiador Albertos Ernesto González Mesa	31/07/2023
		Fecha revisión
		15/02/2024

1. HEPATITIS B

Diagnóstico:

Es una enfermedad infecciosa vírica prevenible, caracterizada por necrosis hepatocelular e inflamación.

El virus presenta una serie de antígenos propios que nos permitirán hacer el diagnóstico de la infección y valorar el estado de la misma:

- HBsAg: antígeno de superficie (Ag. Australia) y define la infección.
- HBcAg (core): no se detecta en sangre, pero está presente en todas las personas infectadas. Su anticuerpo se detecta en sangre e indica exposición a la infección.
- HBeAg, DNA viral: indican actividad viral.

Transmisión vertical:

El momento con más riesgo de transmisión de madre al recién nacido es durante el parto. Depende de la actividad viral durante la gestación; una carga viral inferior a 200 000 UI/mL se asocia con menor posibilidad de transmisión de madre a hijo. El VHB no atraviesa la placenta debido a su tamaño; si se producen rupturas en la barrera materno-fetal (por ejemplo, durante una amniocentesis), sí que se puede producir la transmisión. Los RN con VHB tienen mayor riesgo de desarrollar infección crónica por VHB.

Dependiendo del momento de la infección materna, el porcentaje de transmisión a su RN es diferente; dicho esto, si la infección ocurre al principio del embarazo, el riesgo de transmisión vertical es del 10%, frente a un 60% si la infección ocurre en el momento del parto o cerca de él. Si una madre portadora del VHB tiene positivo el HBeAg, su RN tiene un 90% de probabilidad de infectarse.

El efecto del embarazo en el curso del VHB, si lo hay, es mínimo. En casos inusuales, las infecciones agudas pueden progresar a insuficiencia hepática aguda, requiriendo un trasplante de hígado. La infección aguda por VHB no parece afectar el curso del embarazo o el resultado perinatal, aparte del aumento del riesgo de prematuridad por intervenciones forzadas en enfermedades maternas graves.

En la enfermedad crónica, que es la vía prevalente, puede aumentar el riesgo de brotes de VHB durante el embarazo (del 6 % al 14 %), y durante el período posparto (entre el 10 % y el 50 %). No obstante, la mayoría de los brotes son leves y autolimitados. Por lo tanto, es razonable monitorizar los niveles de ALT durante los primeros seis meses posteriores al parto.

Hay asociaciones mínimas entre el VHB crónico y la diabetes gestacional, la hemorragia anteparto y la amenaza de trabajo de parto pretérmino. Sin embargo, mujeres con cirrosis por VHB, tienen un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal.

Medidas preventivas de la transmisión vertical:

- **Transmisión periparto:**
 - Evitar las maniobras invasivas (pH de calota fetal o monitorización fetal interna).
 - Elección de vía del parto: según la evidencia científica disponible en la actualidad, el parto vaginal no aumenta el riesgo de transmisión frente a la cesárea. No hay indicación de cesárea por este motivo.
- **Transmisión en el puerperio:**
 - PROFILAXIS NEONATAL combinada activa y pasiva: una dosis de gammaglobulina específica de hepatitis B y la primera dosis de vacunación frente al VHB, antes de las 12h del nacimiento. Deben completarse las 3 dosis de la vacuna, adaptado al calendario de vacunas sistemáticas (pauta 0-2- 4-11 meses).
 - La lactancia materna no aumenta el riesgo de transmisión vertical.

Tratamiento antiviral:

Actualmente no existe una cura definitiva para el VHB, por lo que el pilar del tratamiento sigue siendo la supresión viral y la inmunización.

El fracaso de la inmunoprofilaxis en hijos de madres con carga viral (CV) alta, es la base de la recomendación de tratar con antivirales a las gestantes para conseguir CV baja y menor riesgo de infección al RN.

Se recomienda el inicio de los antivirales durante el tercer trimestre del embarazo.

Los antivirales utilizados durante el embarazo son: Lamivudina (Categoría C), Tenofovir y Telbivudina (Categoría B), desde la semana 28 hasta 1-4 meses postparto. De elección, Tenofovir.

- **Indicaciones de tratamiento antiviral:**
 - Gestante con tratamiento previo (valorar modificar el fármaco)
 - Indicación materna (fase inmunoactiva, fibrosis o cirrosis hepática)
 - ADN del VHB >200 000 UI/mL
 - Hijo previo infectado en madre con DNA positivo.

VENTAJAS: Disminución de la carga viral y seguridad (experiencia en pacientes con VIH (Categoría FDA B, C)).

INCONVENIENTES: Resistencias al tratamiento (Tenofovir menos resistencias), tratamiento crónico, efecto rebote tras suspenderlo en el puerperio.

Conclusiones:

- Realizar el cribado de VHB en el I trimestre.
- Si cribado positivo: solicitar perfil de actividad viral (HBeAg, DNA VHB) y perfil hepático. Si presenta CV alta o afectación hepática se derivará al Hepatólogo. Valorar cribado a la pareja.
- Realizar PROFILAXIS NEONATAL efectiva.
- Indicación de tratamiento antirretroviral si DNA viral elevado.
- Ni el parto vaginal ni la lactancia materna aumentan el riesgo de transmisión vertical.

2. HEPATITIS C:

La infección viral crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) constituye la principal causa de cirrosis, carcinoma hepatocelular y trasplante hepático. La prevalencia en gestantes es similar a la de la población general (1-8%).

La transmisión vertical del VHC es la principal vía de infección en niños en países desarrollados, no obstante, el porcentaje de transmisión vertical y de cronificación es relativamente bajo (3-8%).

Diagnóstico:

Aunque no existe un amplio consenso, la determinación del VHC durante el embarazo podría recomendarse sólo a la población de alto riesgo (usuaria de drogas intravenosas, conductas sexuales de riesgo, coinfección con VIH, antecedentes de trasplante o transfusión, piercing y tatuajes, o embarazadas procedentes de países de alta prevalencia). Aunque, el Ministerio de Sanidad propone realizar cribado de ITS en gestantes para los siguientes agentes etiológicos (VIH, VHB, VHC, Chlamydia trachomatis serotipos D-K, Treponema pallidum y Neisseria gonorrhoeae).

El VHC se transmite por vía sanguínea. Los principales mecanismos de transmisión: parenteral (agujas, transfusiones o trasplantes), transmisión vertical, sexual (muy rara) y nosocomial.

El cribado se realiza con la detección de los anticuerpos anti-VHC (IgG):

- Si anti-VHC (+): determinar RNA-VHC para saber si presenta infección activa.
 - Positivo: Infección crónica si > 6 meses.
 - Negativo: Puede indicar resolución espontánea (infección aguda curada) o en casos que han sido tratados con interferón + ribavirina o con los nuevos agentes antivirales directos (AADs). En

este caso, la infección se considera curada si el ARN-VHC es negativo a los 3 o 6 meses después de finalizar el tratamiento.

El curso de la infección durante la gestación suele ser normal, aunque hay datos de incremento de partos pretérminos, rotura prematura de membranas, recién nacidos de bajo peso y colestasis. Las mujeres embarazadas con VHC tienen una incidencia significativamente mayor de colestasis obstétrica (CO). La incidencia global de CO en la población obstétrica general es del 0,2 al 2,5 %, mientras que las probabilidades de desarrollar CO son 20 veces mayores en mujeres embarazadas infectadas por el VHC.

En líneas generales, se asume que ante la ausencia de cirrosis y de hipertensión portal, la gestante con VHC no presentará complicaciones obstétricas añadidas.

**** Cribado de la infección durante la gestación:**

Debe realizarse cribado a todas las gestantes con factores de riesgo:

- Antecedentes de uso de drogas vía parenteral.
- Antecedentes de transfusión o trasplante, sobre todo, antes del año 1992.
- Infección por VIH o VHB.
- Pareja infectada por VHC.
- Hipertransaminasemia crónica.
- Portadora de tatuajes.
- Piercings realizados con material no estéril o de un solo uso.

Transmisión vertical (TV):

La transmisión vertical (TV) puede darse en el 3-5% de gestantes con carga viral positiva (RNA VHC). Está muy relacionada con el momento del parto.

Factores que aumentan el riesgo de transmisión vertical:

La transmisión vertical puede ocurrir en embarazadas portadoras del VHC, pero el riesgo es insignificante en madres con ARN negativo, aunque la viremia materna intermitente puede resultar en transmisión vertical. El riesgo de transmisión vertical en mujeres con ARN VHC positivo se duplica en presencia de coinfección por VIH (10,8 % frente a 5,8 %).

- No modificables: el más importante es la coinfección con el VIH que implica cifras de TV de hasta el 19%, sobre todo en gestantes sin tratamiento antiviral. Mayor riesgo de transmisión: elevada carga viral, transaminasas elevadas, cirrosis, sexo fetal femenino, historia de uso de drogas vía parenteral

- Modificables: Rotura prematura de membranas (RPM) prolongada y la exposición a sangre materna durante el parto con maniobras como pH de calota fetal y monitorización interna.

No existe evidencia suficiente para concluir que la cesárea protege de la transmisión vertical del VHC, por lo tanto, en estas gestantes, no está indicada la finalización de la gestación mediante cesárea electiva para evitar la TV.

La lactancia materna no se asocia con mayor TV, independientemente de la carga viral. Se deben evitar lesiones en el pezón que provoquen sangrados durante las tomas.

Tratamiento antiviral:

El tratamiento farmacológico sigue siendo controvertido. Antes de la era de los antivirales de acción directa (DAA), el interferón-alfa pegilado (PEG-IFN- α) y la ribavirina constituían la base del tratamiento.

La Ribavirina es un fármaco de teratogenicidad conocida (clasificación X de la FDA) que debe suspenderse 4-6 meses antes de la gestación, dada su elevada vida media. En caso de gestación bajo tratamiento con Ribavirina, puede justificarse una interrupción legal del embarazo. Las malformaciones que produce afectan al cráneo, paladar, ojos, mandíbula, extremidades, esqueleto y tracto gastrointestinal.

El interferón pegilado ya no se usa actualmente como tratamiento de la infección crónica por VHC debido a su baja eficacia y alta tasa de efectos secundarios. Está relacionado con restricción del crecimiento intrauterino.

Han introducido nuevos fármacos (conocidos como Antivirales de Acción Directa AAD): sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir. Han sido aprobados por la FDA pero no se han estudiado lo suficiente para su uso durante el embarazo. En un estudio farmacocinético reciente de 9 mujeres embarazadas que comenzaron el tratamiento con ledipasvir-sofosbuvir a las 23–24 semanas de gestación, todas las participantes maternas se curaron del VHC, ninguno de los bebés adquirió el VHC de forma perinatal y no hubo problemas farmacocinéticos o de seguridad.

Los AAD tienen la capacidad de prevenir la transmisión vertical ya que suprimen de forma rápida los niveles de ARN del VHC (que cuanto más altos son, mayor riesgo de transmisión vertical). Los datos extraídos de estudios en animales realizados con estos agentes han mostrado efectos teratogénicos mínimos, lo que permite que algunos de estos agentes sean etiquetados como categoría B por la FDA. Ledipasvir y Sofosbuvir no demostraron daño fetal en estudios con animales, por eso son clasificados como categoría B. Sin embargo, Simeprevir provocó en los estudios con animales restricción del crecimiento intrauterino, muertes fetales intraútero y maternas, y variaciones esqueléticas fetales; por estos motivos se clasifica en la categoría C de la FDA.

Hay resultados alentadores sobre un estudio en marcha en fase IV (Estudio STORC, Sofosbuvir/Velpatasvir Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy) que recogerá 100 mujeres en EEUU y responderá preguntas sobre eficacia y seguridad.

Conclusiones:

- Realizar cribado en gestantes de alto riesgo, aunque se podría plantear en todas las gestantes.
- Valoración de RNA-VHC.
- La cesárea no protege de la transmisión vertical del VHC.
- La lactancia materna no aumenta el riesgo de transmisión.
- Los Antivirales de Acción Directa (AAD) tienen la capacidad de prevenir la transmisión vertical ya que suprimen de forma rápida los niveles de ARN del VHC.

BIBLIOGRAFIA:

- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009; 29 Suppl 1:133-9.
- Pan CQ, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(5):452-9.
- Zhu YY, et al. Does hepatitis B virus prenatal transmission result in postnatal immunoprophylaxis failure? *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(12):1836-41.
- Pan CQ, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci.* 2012;57(9):2423-9.
- Wen WH, C et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol.* 2013; 59(1):24-30.
- Ruiz Extremera A, et al. Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Dec; 193 (6):2010-6.
- McIntyre, P. G., K. Tosh, and W. McGuire. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Health* 2010.
- Muñoz-Gámez JA, et al. Hepatitis C durante la gestación, transmisión vertical y nuevas posibilidades de tratamiento. *Med Clin (Barc).* 2016.
- L. Salazar et al. Hepatitis viral crónica y gestación. *Hospital Clinic Barcelona.* 2019.
- Viral Hepatitis in pregnancy. Victor N. Chilaka et al. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 256 (2021) 287-296.
- Evidence for implementation: HIV/HCV Coinfection and pregnancy. *Current HIV/AIDS Reports* (2023) 20:1–8
- Hepatitis C in Pregnancy. Fatima Dibba et al. *Diseases* 2018, 6, 31; doi:10.3390/diseases6020031
- McIntyre, P. G., K. Tosh, and W. McGuire. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Health* 2010.
- Gómez C. Resumen del CROI 203 sobre hepatitis víricas.