

PROTOCOLO:
HEPATITIS VIRAL CRÓNICA Y GESTACIÓN

Unidad de Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Materno-Fetal.

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

1. VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1.1. Epidemiología:

A nivel mundial se estima que existen unos 350 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B (VHB). La infección crónica por VHB es responsable de entre 500000 y 700000 muertes anuales debidas a cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. España se considera una zona de prevalencia intermedia, con aproximadamente un 2% de población infectada.

La prevalencia de HBsAg positivo en mujeres en edad reproductiva era del 1.2% en Catalunya en la era prevacunal. Con la introducción de la vacunación sistemática universal en la década de los '90 la prevalencia ha descendido de forma significativa. En la actualidad, la prevalencia en gestantes de Catalunya se estima en un 0.1%. Aún así, la aparición de población inmigrante procedente de áreas de alta prevalencia ha hecho aumentar la presencia de la infección crónica por hepatitis B en nuestro medio (en gestantes de origen asiático, 3.4% con HBsAg + y 27.6% con HBcAc+).



1.1.2. Historia natural de la infección por VHB y manifestaciones clínicas

El VHB puede transmitirse por vía sanguínea, sexual o por transmisión vertical (TV). La transmisión ocurre por contacto con sangre, semen o secreciones vaginales infectadas.

El riesgo de cronificación de la infección por VHB depende de la edad de infección. Mientras que en adultos es inferior al 5%, aproximadamente el 90% de casos de infección perinatal desarrollarán una infección crónica por VHB.

La infección crónica por VHB pasa por 3 fases:

1. Fase inmutolerante: Puede durar décadas. HBeAg +, DNA elevado, transaminasas normales.
2. Fase inmuno-activa: HBeAg +, DNA elevado, transaminasas elevadas.

3. Fase de portador inactivo: HBeAg negativo, DNA disminuido, transaminasas normales.

Las manifestaciones clínicas en la mayor parte de casos de infección crónica por VHB son asintomáticos. En ocasiones pueden aparecer síntomas inespecíficos como fatiga o molestias en hipocondrio derecho. En casos evolucionados de alteración de la función hepática o cirrosis, poco frecuentes entre la población gestante, puede aparecer un síndrome constitucional, ictericia, o estigmas de hepatopatía crónica (arañas vasculares, eritema palmar, hepato-esplenomegalia). Cuando existe una cirrosis avanzada puede aparecer ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia digestiva. Existen casos descritos de hepatocarcinoma diagnosticado durante la gestación. Su agresividad puede ser mayor debido al estado estrogénico de la gestación y a la inmunosupresión relativa.

En caso de reactivación de una hepatitis crónica, las manifestaciones clínicas son similares a una hepatitis aguda, con reaparición o aumento significativo de DNA VHB y/o transaminasas. Se diferencia de la hepatitis aguda porque la IgM antiHBc suele ser negativa. Ante clínica compatible con reactivación, debe descartarse también la superinfección por VHD.

Debido a los cambios inmunológicos posteriores a la gestación, la reactivación no es un hecho infrecuente en el postparto.

1.2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

El diagnóstico de infección materna es serológico.

	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc	
			IgG	IgM
Infección AGUDA	+/-	-	-	+/-
Infección CRÓNICA	+	-	+	-
Infección CURADA	-	+	+	-
VACUNA	-	+	-	-

La infección crónica por VHB se define como la persistencia de HBsAg positivo en sangre durante más de 6 meses.

1.2.1. Valoración de la fase de infección

Para la correcta valoración de la actividad y de la fase evolutiva de la infección se solicitará en la 1ª visita:

- **HBeAg y DNA cuantitativo de VHB**

Para valorar la replicación viral, pueden usarse estos 2 marcadores. La cuantificación de DNA es el método más sensible para valorar la actividad de la infección, ya que existen virus que no expresan HBeAg aunque estén en fase activa de replicación viral (mutación core o pre-core). En la zona mediterránea, esta variedad de virus puede representar un tercio de casos.

- **Bioquímica básica y perfil hepático con transaminasas. Pruebas de coagulación**

Para valoración de citolisis y función hepática

1.2.2. Cribado de la infección durante la gestación

Debe realizarse cribado universal de todas las gestantes del VHB antes del parto para poder aplicar las medidas establecidas de prevención de la transmisión vertical correctamente. En nuestro centro, en consonancia con otras guías clínicas internacionales, se recomienda la realización de serología de VHB en la primera analítica que se solicite, idealmente en el primer trimestre de la gestación.

1.3. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL (TV) DE LA INFECCIÓN

La transmisión vertical del VHB ocurre principalmente en el periparto, por exposición a secreciones cervicovaginales y sangre materna.

Puede existir también transmisión intrauterina por paso transplacentario o bien por contacto con sangre materna en caso de procedimiento invasivo (sobre todo en casos con elevada carga viral o HBeAg positivo). El riesgo de transmisión vertical del VHB depende del estado del HBeAg:

	HBeAg	
	NEGATIVO	POSITIVO
TV natural	10-15%	70-90%
TV con profilaxis neonatal		5-15%
Riesgo de cronificación	85-95%	

1.4. MANEJO DE LA GESTACIÓN EN LA GESTANTE INFECTADA POR VHB

Ante el diagnóstico de infección por VHB, remitir a la paciente a la Unidad de Infecciones Perinatales para el manejo específico de la gestación.

- Solicitar en la 1ª visita el perfil de actividad completo de VHB (HBeAg, DNA VHB cuantitativo, transaminasas, coagulación) para la correcta valoración de la actividad y de la fase evolutiva de la infección. En casos con infección activa o sospecha de afectación significativa de la función hepática, remitir el caso al servicio de hepatología, para valoración de tratamiento y posterior seguimiento.
- Revaloración del perfil de actividad en el tercer trimestre.
- Realizar cultivos estandarizados endocervicales y vaginales para descartar enfermedades de transmisión sexual concomitantes que puedan incrementar el riesgo de TV.
- Solicitar serología VHC.
- Valoración del estado serológico de la pareja. En caso de ser HBsAg negativo y no estar inmunizado, remitir a su CAP de referencia para vacunación completa.
- Recomendar control serológico de los hijos anteriores de la paciente por pediatra del CAP de referencia (sobre todo si partos previos en otros países). Recomendar vacunación completa en hijos no infectados sin títulos protectores de vacuna.

1.4.1. Tratamiento durante la gestación

El tratamiento antiviral en la infección crónica por VHB sólo está indicado en pacientes:

- En fase inmuno-activa (es decir personas con DNA VHB elevado y alteración de transaminasas, sea el HBeAg positivo o no)
- Con complicaciones clínicas por fibrosis o cirrosis hepática.
- Con riesgo de reactivación del VHB por tratamiento inmunosupresor.

Si la mujer se encuentra en tratamiento antiviral durante la gestación, se recomienda continuar el tratamiento, pudiendo ser modificado a pautas seguras en el embarazo (lamivudina, tenofovir, telbivudina). El fármaco antiviral con mayor experiencia en la gestación es la Lamivudina o 3TC. A pesar de tratarse de una categoría C por la FDA puede considerarse un fármaco seguro en el embarazo gracias a la amplia experiencia en su uso en gestante infectadas por VIH. Los inconvenientes del tratamiento con lamivudina son la aparición de resistencias (aparición a partir de los 6 meses de tratamiento) y la reagudización de la infección (con incremento de transaminasas) tras la suspensión del tratamiento. Tenofovir y Telbivudina son otros antivirales considerados seguros en el embarazo (Categoría B de la FDA) aunque con menor experiencia en su uso durante la gestación. No se han descrito resistencias a tenofovir.

Con el objetivo de disminuir los fallos de profilaxis atribuibles a transmisión intraútero, en los últimos años han aparecido 2 alternativas de tratamiento materno: administración de tratamiento antiviral o de inmunoglobulina específica contra VHB (HBIG) en el tercer trimestre de la gestación. La evidencia existente en la actualidad es limitada y controvertida, por lo que no se considera por el momento el tratamiento materno con el único objetivo de disminuir la transmisión vertical.

En todos los casos deberán aplicarse las medidas establecidas de prevención neonatal completas (HBIG neonatal + vacunación completa).

1.5. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

1.5.1. Profilaxis pasiva-activa

La medida más establecida para la prevención de la transmisión vertical de la VHB es la inmunización pasiva-activa neonatal que consiste en:

- Inmunoglobulina específica contra VHB(HBIG): 100UI(0.5ml) antes de las 12 horas de vida
- +
- Vacuna VHB con administración de 1ª dosis antes de las 12h de vida.

Deben completarse las 3 dosis de la vacuna, adaptado al calendario de vacunas sistemáticas (pauta 0-1/2-6 meses).

La eficacia de estas medidas es de un 85-95%. Los fallos de profilaxis pueden ser debidos a:

- Transmisión intraútero (mayor riesgo si HBeAg+ o DNA VHB elevado)
- No cumplimiento de las pautas de HBIG + vacuna
- No generación de títulos de HBsAc

1.5.2. Diagnóstico prenatal / Procedimientos invasivos

Para el cribado de anomalías cromosómicas en la gestante con infección por VHB se realizará el mejor test no invasivo disponible en función de la edad gestacional. En los casos de alto riesgo, debe informarse de los riesgos y beneficios de la realización de un test invasivo.

El procedimiento invasivo de elección para el diagnóstico prenatal será la amniocentesis. No existe información sobre la TV del VHB por una biopsia de corion. Por el mayor riesgo teórico de transmisión, se contraindica su aplicación en casos de infección por VHB.

Globalmente, el riesgo de transmisión vertical del VHB a través de una amniocentesis es bajo, pero parece estar aumentado en caso de HBeAg o DNA positivo. Deben seguirse las siguientes recomendaciones:

- No realizar el procedimiento invasivo en ausencia de resultado serológico (HBsAg, VIH, VHC).
- Conocer el grado de actividad de la infección previo al procedimiento (HBeAg, DNA VHB cuantitativo, transaminasas). La determinación de HBeAg se realiza diariamente, y el DNA semanalmente. Si se requiere un resultado más rápido, contactar con microbiología para su procesamiento urgente (Dr. J. Costa, extensión 5522/3203 o vía mail).
- Evitar atravesar la placenta durante el procedimiento. Si no es posible, demorar el procedimiento.
- Profilaxis con HBIG postprocedimiento: Se recomienda la administración de inmunoglobulina específica VHB postprocedimiento (600UI dosis única antes de 24horas) cuando:
 - o En casos con HBeAg positivo o DNA VHB detectable
 - o En amniocentesis transplacentarias
 - o Amniocentesis en el 3er trimestre
 - o Cuando, informada la paciente del riesgo-beneficio, se realicen procedimientos invasivos de mayor riesgo teórico de transmisión: biopsia corial, cordocentesis, amniodrenaje, cirugía fetal.

En casos de insuficiencia cervical, amenaza de parto prematuro o ruptura prematura de membranas (RPM), deberá valorarse el riesgo-beneficio de la amniocentesis diagnóstica para valoración de infección intraamniótica o de madurez pulmonar fetal. Puede limitarse a casos con sospecha clínica de infección intraamniótica. En caso de RPM pretérmino se intentará obtener muestra para FLM vaginal.

1.5.3. Conducta intraparto

- Si no se dispone de perfil de actividad en el 3er trimestre, solicitar HBeAg y DNA VHB cuantitativo al ingreso.
- Vía del parto: Con la evidencia científica existente en la actualidad, la cesárea no protege de la TV del VHB. La infección por VHB no modificará por tanto la vía del parto.
- Evitar procedimientos invasivos intraparto (monitorización de FCF invasiva, microtoma de calota fetal). Están contraindicados en casos de infección con HBeAg + o DNA VHB detectable. En casos con HBeAg negativo y DNA VHB indetectable se desaconseja su utilización, pero puede valorarse el riesgo-beneficio de forma individual.

1.5.4. Lactancia

A pesar de la presencia de VHB en leche materna, no se ha demostrado que el riesgo de transmisión vertical sea mayor en casos de lactancia materna respecto a lactancia artificial, siempre que se

apliquen correctamente las pautas de inmunización pasiva-activa. Por tanto, la infección por VHB no contraindica la lactancia materna en niños a los que se aplica HBIG al nacer junto con la pauta completa de vacunación.

1.6. POSPARTO

Tras el parto se realizará la visita de cuarentena en nuestro centro (Unidad de Infecciones Perinatales) para asegurar que los circuitos de seguimiento están activos, tanto el materno como el neonatal. Debido a los cambios inmunológicos y hormonales tras la gestación, existe un riesgo aumentado de reagudización de la hepatitis B en los primeros meses posparto. En los casos tratados con antivirales, la paciente deberá mantener el tratamiento hasta que lo indique el hepatólogo de referencia.

1.7. SEGUIMIENTO POSTNATAL

Se realizará una visita de control pediátrico coincidiendo con la visita de cuarentena materna para asegurar el circuito de vacunación. A los 9 meses de vida se realizará analítica con HBsAg y HBsAc para comprobar la ausencia de TV y la eficacia de la vacuna.

1.8. CONSEJO PRECONCEPCIONAL

El consejo preconcepcional puede ser importante en mujeres con disintintos grados de insuficiencia hepática y cuando estén bajo tratamiento antiviral.

Si la mujer se encuentra en tratamiento antiviral, en general no se recomienda su suspensión por deseo gestacional ni una vez quede embarazada. Se recomienda el cambio a pautas seguras en el embarazo (lamivudina, tenofovir, telbivudina).

En los casos con insuficiencia hepática avanzada o cirrosis hepática, se desaconseja la gestación dada la morbimortalidad materna asociada al embarazo.

1.9. TRANSPLANTE HEPÁTICO

Para el consejo preconcepcional y manejo de la gestación en caso de transplante hepático por VHB, se remite a protocolo específico de transplante hepático y gestación.

2. VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC)

2.1. INTRODUCCIÓN

2.1.1. Epidemiología

Se estima que existen unos 170 millones de personas en el mundo infectadas por el VHC. La prevalencia global en el Sur de Europa (incluyendo España, Italia, Grecia y Francia) oscila entre el 2.5 y el 3.5%. En Catalunya, la prevalencia en gestantes se sitúa alrededor del 1%.

2.1.2. Historia natural y mecanismos de transmisión

La hepatitis C puede convertirse en una infección crónica en el 55-85% de los casos. Se desarrolla una infección activa con aumento de transaminasas en el 60-70% de hepatitis crónicas. El 20% de infecciones crónicas evolucionan a cirrosis hepática, con una incidencia anual de hepatocarcinoma del 3.3%.

Existen distintos genotipos del VHC que confieren mayor o menor agresividad o riesgo de progresión a cirrosis hepática o a hepatocarcinoma, así como distinta respuesta al tratamiento. En Europa predominan los genotipos 1b y 2. El genotipo no se correlaciona con el riesgo de transmisión vertical.

El VHC puede transmitirse por vía parenteral (transfusión, trasplante, contacto accidental con sangre o agujas infectadas), vía sexual (rara) o por transmisión vertical. Hasta en un 40% de los casos el mecanismo de transmisión es desconocido.

El riesgo de cronificación en los casos adquiridos de forma perinatal es alrededor del 80%.

2.2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

Para el diagnóstico de infección por VHC se realizará inicialmente la determinación de anticuerpos anti-VHC. Su positividad puede indicar infección curada o infección crónica. Para el diagnóstico de infección crónica se requiere la determinación de RNA-VHC:

- Negativo: En general indica infección curada, pero debe confirmarse a los 6 meses, ya que en algunos casos la carga viral puede ser oscilante. Los casos tratados con interferón + ribavirina, se considera curación si el RNA-VHC es negativo al finalizar el tratamiento y 6 meses después.
- Positivo: Infección crónica si persiste más de 6 meses.

2.2.1. Cribado de la infección durante la gestación

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

- Antecedentes de uso de drogas.
- Antecedentes de transfusión o trasplante, sobretodo 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.

2.3. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN

El riesgo de transmisión vertical global de las gestantes con anticuerpos anti-VHC es de un 1.7%. En las gestantes con coinfección por el virus del VIH la transmisión del VHC asciende a un 15-20%. La transmisión es principalmente periparto.

Los factores de riesgo conocidos de TV de VHC son:

- RNA-VHC positivo. Cuando el RNA-VHC es positivo la TV ocurre en un 4-5% de los casos. Aunque muchos autores han descrito un riesgo mayor a mayor nivel de carga viral, existen aún datos controvertidos al respecto. No hay un valor de carga viral “seguro” por debajo de la cual no exista riesgo de TV.
- Ruptura prematura de membranas prolongada.
- Procedimientos invasivos intraparto que aumenten la exposición a sangre materna: Monitorización fetal invasiva, microtoma de calota fetal.
- Coinfección por VIH.

2.4. MANEJO DE LA GESTACIÓN EN LA GESTANTE INFECTADA POR VHC

Ante el diagnóstico de infección por VHC, remitir a la paciente a la Unidad de Infecciones Perinatales para el manejo específico de la gestación.

- Solicitar en la 1ª visita el perfil de actividad completo de VHC (RNA-VHC cualitativo y cuantitativo, transaminasas, coagulación) para la correcta valoración de la actividad y de la fase evolutiva de la infección.
- Revaloración del perfil de actividad en el tercer trimestre.
- Realizar cultivos estandarizados endocervicales y vaginales para descartar enfermedades de transmisión sexual concomitantes que puedan incrementar el riesgo de TV.
- En caso de ser HBsAg negativo y no estar inmunizado, vacunación de VHB para evitar la coinfección por VHB, ya que ésta aumenta el riesgo de progresión de la hepatopatía.

2.4.1. Influencia gestación-VHC:

Durante el 2º y 3er trimestre de la gestación los niveles de transaminasas suelen disminuir. Después del parto es frecuente el ascenso de la mismas. La evolución de la carga viral suele ser la contraria; aumenta en el 2º y 3er trimestre, para disminuir significativamente en el posparto. No existe un mayor riesgo de complicaciones materno-fetales en las personas infectadas por el VHC.

2.4.2. Tratamiento durante la gestación:

El tratamiento con Interferon pegilado y ribavirina está contraindicado durante la gestación. 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.

	FDA	Efectos teratogénos	Recomendaciones
Interferon $\alpha 2a$ pegilado	C	Aumento del riesgo de aborto	Evitar durante concepción y gestación
Ribavirina	X	Teratogénica (malformaciones cráneo-faciales, esqueléticas y gastrointestinales),	♀: Evitar gestación durante el tratamiento y hasta 4 meses después de pararlo

		mutágena y carcinogénica en animales de experimentación.	♂: Evitar gestación de la pareja durante el tratamiento y hasta 6-7 meses después de pararlo
--	--	--	--

2.5. PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VERTICAL

2.5.1. Diagnóstico prenatal / Procedimientos invasivos

Para el cribado de anomalías cromosómicas en la gestante con infección por VHC se realizará el mejor test no invasivo disponible en función de la edad gestacional. En los casos de alto riesgo, debe informarse de los riesgos y beneficios de la realización de un test invasivo.

El riesgo de transmisión vertical del VHC a través de una amniocentesis ha sido muy escasamente evaluado y no existe información sobre el riesgo de TV de otros procedimientos invasivos. Deben seguirse las siguientes recomendaciones:

- El procedimiento invasivo de elección para el diagnóstico prenatal será la amniocentesis. No existe información sobre la TV del VHC por una biopsia de corion. Por el mayor riesgo teórico de transmisión debido al mayor contacto de sangre materno-fetal, se desaconseja su aplicación en casos de infección por VHC.
- Si es posible, disponer de RNA-VHC antes del procedimiento.
- Evitar atravesar la placenta durante el procedimiento. Si no es posible, demorar el procedimiento.
- En casos de insuficiencia cervical, amenaza de parto prematuro o ruptura prematura de membranas, deberá valorarse el riesgo-beneficio de la amniocentesis diagnóstica para valoración de infección intraamniótica o de madurez pulmonar fetal.

2.5.2. Conducta intraparto

2.5.2.1. Gestantes con RNA-VHC en 3er trimestre negativo:

Si el RNA es negativo en el tercer trimestre el riesgo de TV es muy bajo, con lo que la conducta obstétrica será superponible a una mujer no infectada.

2.5.2.2. Gestantes con RNA-VHC en 3er trimestre positivo o desconocido

- Si el RNA-VHC es desconocido, solicitar RNA-VHC cualitativo y cuantitativo al ingreso. Su determinación se realiza semanalmente. Si se requiere un resultado más rápido, contactar con microbiología para su procesamiento urgente (Dr. J. Costa, extensión 5522/3203 o vía e-mail).
- Vía del parto: Con la evidencia científica existente en la actualidad, la vía del parto no afecta al riesgo de transmisión vertical del VHC. Tampoco en los casos de coinfección con VIH se ha demostrado que una cesárea electiva sea protectora de la TV del VHC.
- Evitar ruptura prematura de membranas prolongada.
 - A término: Iniciar la finalización activa de la gestación según el protocolo habitual pero sin optar por conducta expectante, iniciando la finalización idealmente antes de 6h de RPM.

- Pretérmino:
 - Solicitar la determinación urgente del RNA en todos los casos de RPM pretérmino para facilitar el manejo si el RNA es negativo.
 - Obtención de líquido amniótico vaginal para FLM si es posible.
 - Valorar el riesgo-beneficio de la amniocentesis diagnóstica. Puede limitarse a casos con sospecha clínica de infección intraamniótica. A partir de las 31 semanas puede realizarse una amniocentesis para valoración de madurez pulmonar si no es posible obtener líquido amniótico vaginal.
 - Conducta en función de la edad gestacional
 - ≥ 35.0 semanas: Finalización activa de la gestación, sin optar por conducta expectante, iniciando la finalización idealmente antes de las 6h de RPM.
 - < 34.6 semanas: Con la evidencia científica disponible, el riesgo-beneficio entre la morbi-mortalidad asociada a la prematuridad y el posible incremento de riesgo de transmisión vertical no justifican la finalización de la gestación por este motivo. Se actuará según el protocolo vigente de RPM, limitando la realización de procedimientos invasivos tal como se ha descrito anteriormente.
- Evitar procedimientos invasivos intraparto (monitorización de FCF invasiva, microtoma de calota fetal).

2.5.3. Lactancia

A pesar de la presencia de RNA-VHC en leche materna, la lactancia materna no aumenta el riesgo de transmisión perinatal del VHC. Deben evitarse las lesiones del pezón que puedan producir sangrado durante las tomas.

2.6. POSPARTO

Tras el parto se realizará la visita de cuarentena en nuestro centro (Unidad de Infecciones Perinatales) para asegurar que los circuitos de seguimiento están activos, tanto el materno como el neonatal.

En los casos con RNA-VHC positivo se recomendará seguimiento anual por el médico de referencia (control analítico y/o ecográfico, valoración de tratamiento en función del genotipo y del grado de actividad de la infección).

2.7. SEGUIMIENTO POSTNATAL

Para diagnóstico de TV se realizará:

- RNA-VHC positivo repetido en 2 ocasiones separadas 3-6 meses.
- Anticuerpos antiVHC positivos a los 18 meses de vida.

Responsables del protocolo: M López, A Goncé.

Fecha de creación: 20/4/2010

