

HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTACIÓN

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat 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 baja, con aproximadamente <1% de población infectada.

La prevalencia de HBsAg positivo en mujeres en edad reproductiva era del 1.2% en Catalunya en la era prevacunacional. 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, cuya nomenclatura ha ido variando durante los últimos años:

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

1. *Fase inmunotolerante o Infección crónica HBeAg+*: Puede durar décadas. HBeAg +, DNA muy elevado, transaminasas normales.
2. *Fase inmuno-activa o Hepatitis crónica HBeAg+/-*: HBeAg positivo o negativo, DNA elevado (generalmente >20.000 UI/mL), transaminasas elevadas (generalmente >2 veces la normalidad).
3. *Fase de portador inactivo o Infección crónica HBeAg-*: HBeAg negativo, DNA bajo (generalmente <2.000 UI/mL), transaminasas normales.

En la mayor parte de casos de infección crónica por VHB no hay manifestaciones clínicas . 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 (5-15%) y suele producirse en las primeras semanas que siguen al parto.

1.2. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA

El diagnóstico de infección por VHB materna es serológico.

| | HBsAg | AntiHBs | AntiHBc | |
|---------------------------------|-------|---------|---------|-----|
| | | | IgG | IgM |
| Infección AGUDA | +/- | - | - | + |
| Infección CRÓNICA | + | - | + | - |
| Infección en CURACIÓN FUNCIONAL | - | +/- | + | - |
| VACUNA | - | + | - | - |

Tabla 1. Valoración serología VHB

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:

- **DNA cuantitativo de VHB y HBeAg**

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

Debe determinarse en todos los casos la cuantificación de DNA por ser el método más sensible para valorar la replicación viral. Igualmente se solicitará también HBeAg

Otro marcador útil para diferenciar un *portador inactivo* de una *hepatitis crónica HBeAg-* es la determinación cuantitativa del antígeno de superficie o HBsAg (qHBsAg). Los valores bajos (<1000 UI/mL) sugieren que se trata de una infección crónica en fase de portador inactivo. Este marcador es útil también para monitorizar a los pacientes durante el tratamiento antiviral una vez que presentan carga viral indetectable ya que se correlaciona con el grado de replicación intrahepática del VHB. Se solicitará por parte de Hepatología cuando se considere indicado.

- **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.

En una paciente con factores de riesgo (profesión de riesgo, promiscuidad sexual, UDVP, contactos domésticos o sexuales con portadores VHB, hemodiálisis, receptores de hemoderivados, infección VIH, hepatopatía crónica, viajeros internacionales), se recomienda vacunación a partir de 2º trimestre previa comprobación de ausencia de inmunidad (AntiHBc y AntiHBs negativo), según protocolo específico de "Vacunas y embarazo". En una paciente con factores de riesgo que no ha sido vacunada, se recomienda repetir la serología en 3er trimestre.

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

La transmisión vertical del VHB ocurre principalmente en el parto, 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 y de la carga viral (ADN-VHB). La TV se sitúa en el 10-15% en gestantes HBeAg/DNA negativas y hasta en el 70-90% de casos con HBeAg/DNA positivo si no se aplican medidas de prevención. Además hay que tener en cuenta que la infección neonatal crónica en el 85-95% de los casos.

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 conjuntamente con la Unidad de Hepatitis Víricas

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

- 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 todos los casos (independientemente de los niveles de DNA) se remitirá a la paciente al servicio de hepatología, para valoración de tratamiento y posterior seguimiento.
- Revaloración del perfil de actividad con la analítica de 2º trimestre 24-26 sem, en todas las pacientes, incluso si DNA indetectable y HBeAg negativo previos.
- Aproximadamente a las 30 semanas de gestación, realizar cultivos estandarizados endocervicales y vaginales para descartar infecciones de transmisión sexual concomitantes que puedan incrementar el riesgo de TV.
- Solicitar serología VHC.
- Remitir a su pareja a CAP de referencia para valoración del estado serológico y eventual vacunación en caso de no estar inmunizado. 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 (sobretudo si partos previos en otros países). Recomendar vacunación completa en hijos no infectados sin títulos protectores de vacuna.
- La infección aguda por el virus de la Hepatitis B se asocia con un aumento de la incidencia de parto pretérmino y de bajo peso al nacimiento, y tiene un elevadoriesgo de transmisión vertical (hasta un 60% si se produce en tercer trimestre). El tratamiento de la hepatitis B aguda requiere un manejo por parte de hepatología, con tratamiento de soporte y monitorización estrecha de la función hepática. En casos de fallo hepático agudo o hepatitis severa puede ser necesario tratamiento antiviral.
- En la medida de lo posible, se recomienda solicitar interconsulta con servicio de infecciosas de pediatría en tercer trimestre para asesoramiento y control postnatal.

1.4.1. Tratamiento antiviral durante la gestación

- Independientemente de la gestación, la infección por VHB puede requerir tratamiento antiviral para su manejo. Las indicaciones de tratamiento antiviral fuera de la gestación pueden encontrarse en el protocolo de “manejo de la infección crónica por VHB” del servicio de hepatología del HCP (Hepatitis crónica activa, con complicaciones hepáticas o extrahepáticas, con riesgo de reactivación por tratamiento inmunosupresor, etc)
- El tratamiento antiviral también puede estar indicado durante la gestación únicamente como prevención de la transmisión vertical (ver apartado 1.5.2)

Si la mujer se encuentra en tratamiento antiviral durante la gestación, se recomienda continuar el tratamiento, debiendo ser modificado a pautas seguras en el embarazo (lamivudina, tenofovir, telbivudina). El Tenofovir disoproxil fumarato es actualmente el fármaco de elección durante la gestación según la mayoría de guías internacionales (Categoría B de la FDA), por su eficacia y su baja tasa de resistencias. El Tenofovir alafenamida no está recomendado en la gestación por el momento, dado que

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

no existe suficiente evidencia sobre su seguridad en el embarazo. Telbivudina (Categoría B de la FDA) o la Lamivudina o 3TC (categoría C de la FDA) serían otras alternativas terapéuticas.

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 0-2-4-11 meses).

Estas medidas deberán aplicarse siempre en toda gestante con infección VHB confirmada independientemente de si ha recibido tratamiento antiviral durante la gestación, y en aquellas gestantes con estado serológico desconocido.

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

La mayor parte de casos reportados con fracaso en la prevención de TV tras profilaxis con HBIG y vacuna presentaban HBeAg+ y/o carga viral >200.000 UI/mL.

1.5.2. Tratamiento antiviral durante la gestación

Con el objetivo de disminuir los fallos de profilaxis postnatal, que fundamentalmente ocurren en pacientes HBeAg+ y/o carga viral elevada, se recomienda iniciar tratamiento antiviral durante la gestación en caso de:

- ADN VHB > 200000 UI/ml (o > 1.000.000 cop/ml).
- Mujeres con niveles inferiores de ADN VHB pero con antecedente de transmisión vertical en gestación previa.
- Indicación materna de tratamiento (siguiendo recomendaciones de apartado 1.4.1)

El tratamiento se inicia generalmente entre las 24-28 semanas de gestación. Tenofovir es el fármaco de elección en la gestación, tal como se ha mencionado en el apartado 1.4.1., por su perfil de seguridad, potencia y alta barrera genética. Se recomienda mantenerlo las primeras semanas posparto para evitar una reactivación. La suspensión del fármaco se valorará por parte de hepatología en el control puerperal.

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

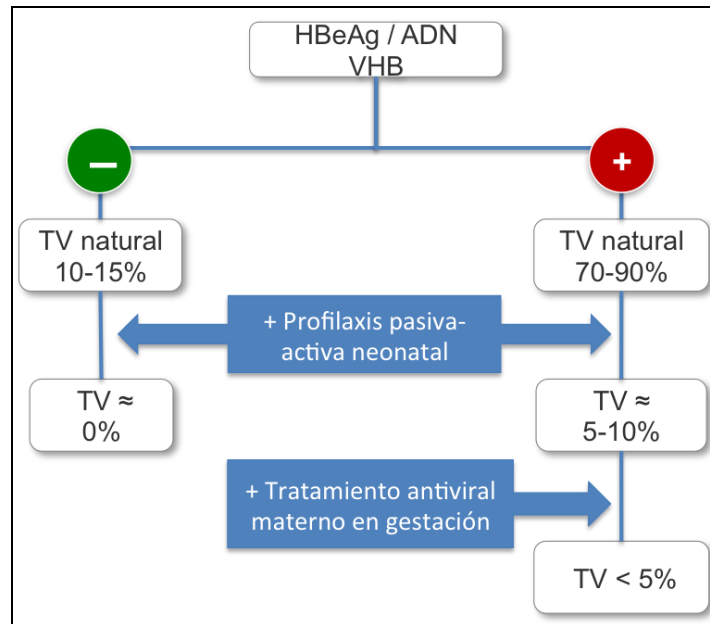


Figura 1. Transmisión vertical del VHB según actividad viral y medidas de prevención.

1.5.3. 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 pero puede tener un mayor riesgo teórico de transmisión, por lo que no se recomienda su realización.

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). En HSJD la determinación de HBeAg es diaria, el DNA se realiza en H.Clínic.
- 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):
 - o En casos con HBeAg positivo o DNA VHB detectable

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

- En amniocentesis transplacentarias
- Amniocentesis en el 3er trimestre
- 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. Puede limitarse a casos con sospecha clínica de infección intraamniótica.

1.5.4. 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 parece proteger 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.

1.5.5. 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. Asimismo, en caso de estar bajo tratamiento antiviral con tenofovir, éste puede continuarse. Aunque existen pocos datos sobre el uso de tenofovir durante la lactancia materna, se ha visto que las concentraciones del fármaco en leche materna son muy bajas y dado que su biodisponibilidad oral es muy limitada, la exposición del lactante es mínima.

1.6. POSPARTO

- Seguimiento en Medicina Maternofetal: 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.
- Seguimiento en Hepatología: 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. En caso de que inicialmente tuviera indicación de

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

tratamiento antiviral, éste se mantendrá de forma continuada de acuerdo a las guías clínicas. En caso de que se hubiera iniciado tratamiento antiviral únicamente para prevención de la transmisión vertical (por ejemplo, en caso de pacientes inmunotolerantes), éste se mantendrá al menos hasta 3 meses tras el parto y se seguirá a la paciente durante el primer año con el objetivo de diagnosticar episodios de reactivación.

1.7. SEGUIMIENTO POSTNATAL

Se recomienda el seguimiento en Unidad de Infecciones Pediátricas de HSJD en todos los casos, incluso aquellos con ADN VHB negativo, para asegurar la correcta vacunación y el control analítico posterior.

En caso de madres tratadas con antivirales o con DNA positivo y carga viral elevada, se recomienda realizar determinación de ADN VHB, HBeAg y HBsAg a las 48 horas de vida. Posterior seguimiento en HSJD.

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 disitintos 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 (fundamentalmente tenofovir).

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

1.9. TRASPLANTE HEPÁTICO

Para el consejo preconcepcional y manejo de la gestación en caso de trasplante hepático por VHB, se remite a protocolo específico de trasplante 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 entre el 1 y el 4%. Existen distintos genotipos del VHC; en Europa predominan los genotipos 1b, 3 y 4. El genotipo no se correlaciona con el riesgo de transmisión vertical.

El VHC puede transmitirse por vía parenteral (transfusión, transplante, contacto accidental con sangre o agujas infectadas), vía sexual (rara) o por transmisión vertical. Hasta en una tercera parte 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 ARN-VHC:

- Positivo: Infección crónica si persiste más de 6 meses.
- Negativo: Puede ser negativo en casos de resolución espontánea (infección aguda curada) o en casos tratados con interferón + ribavirina o con los nuevos agentes antivirales directos (AADs). En este último caso, recordar que la infección se considera curada si el ARN-VHC es negativo a los 3 o 6 meses después de finalizar el tratamiento.

En caso de sospecha de contacto agudo reciente los anti-VHC pueden ser negativos (período de ventana); en estos casos se recomienda solicitar el ARN-VHC o un nuevo control en 3-6 meses.

En caso de infección crónica por el VHC, es recomendable evaluar el estadio de la enfermedad mediante la realización de una elastografía de transición (Fibroscan) y una ecografía hepática. Ambos procedimientos se pueden realizar una vez la gestante ha dado a luz, aunque ante la sospecha de hepatopatía avanzada es imprescindible realizarlas de forma inmediata (ver más abajo).

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

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.

En las gestantes con control en nuestro centro, dada la disponibilidad de tratamiento posparto que puede mejorar el pronóstico materno y en siguientes gestaciones, se recomendará el cribado a todas las gestantes aunque no presenten factores de riesgo. En mujeres sin factores de riesgo que acudan a nuestro centro directamente para asistencia al parto, no se cribará de forma sistemática.

2.3. RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LA INFECCIÓN

El riesgo de transmisión vertical global de las gestantes con anticuerpos anti-VHC es muy bajo, < 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:

- ARN-VHC positivo. Cuando el ARN-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 y a la Unidad de Hepatitis Víricas para estadiar el grado de enfermedad hepática y evaluar iniciar tratamiento antiviral tras la gestación y lactancia.

- Solicitar en la 1ª visita el perfil de actividad completo de VHC (ARN-VHC cuantitativo, transaminasas, coagulación) para la correcta valoración de la actividad y de la fase evolutiva de la infección.

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

- Es recomendable evaluar el estadio de la enfermedad mediante la realización de una elastografía de transición (Fibroscan) y una ecografía hepática. Ambos procedimientos se pueden realizar una vez la gestante ha dado a luz, aunque ante la sospecha de hepatopatía avanzada es imprescindible realizarlas de forma inmediata
- 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 (a partir del segundo trimestre) para evitar la coinfección por VHB, ya que ésta aumenta el riesgo de progresión de la hepatopatía.
- En la medida de lo posible, se recomienda solicitar interconsulta con servicio de infecciosas de pediatría en tercer trimestre para asesoramiento y control postnatal.

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.

En cuanto al riesgo de complicaciones perinatales, se ha descrito una asociación a diferentes resultados perinatales adversos (diabetes gestacional, preeclampsia, retraso de crecimiento intrauterino, hemorragia anteparto y parto prematuro), aunque en muchas ocasiones dicha asociación puede verse afectada por la existencia de factores de confusión. Estaría indicado un control de crecimiento fetal como gestación de alto riesgo.

La incidencia de colestasis gravídica sí está aumentada en gestantes con infección crónica por VHC, llegando hasta el 20%. La clínica puede ser de aparición más precoz o más severa.

2.4.2. Tratamiento durante la gestación:

Con los datos disponibles en la actualidad, el tratamiento de la infección crónica por VHC durante la gestación está contraindicado.

Los fármacos de elección en la infección crónica por VHC son los agentes antivirales directos (AADs). Son fármacos dirigidos contra las principales dianas del virus (inhibidores de proteasa, de polimerasa y de NS5A). Se administran vía oral, generalmente durante 8-12 semanas. No existen datos sobre la seguridad del fármaco durante la gestación, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. No obstante, estudios en animales con Sofosbuvir y ledipasvir (LDV/SOF) no han demostrado teratogenicidad, siendo clasificados como categoría B por la FDA. Actualmente está en marcha un ensayo clínico que pretende demostrar la seguridad de su uso en gestantes en el segundo-tercer trimestre del embarazo. En caso que una mujer quede gestante mientras realiza el tratamiento, deberá realizarse una valoración individual del riesgo/beneficio de continuar el tratamiento antiviral o suspenderlo en base al grado de hepatopatía,

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

edad gestacional y semana de tratamiento antiviral. La decisión será consensuada entre la paciente, el equipo de Medicina Maternofetal y de Hepatología.

Sí se recomienda el tratamiento en el posparto, una vez finalizada la lactancia materna, de cualquier mujer con infección crónica por VHC en edad fértil, para evitar la TV en siguientes gestaciones.

La Ribavirina, aunque actualmente se indica en casos muy seleccionados (p.ejemplo pacientes con cirrosis descompensada), 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. 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.

| | FDA | Efectos teratógenos | Recomendaciones |
|---------------------------------|-----|--|---|
| AADs | | Se desconocen en humanos. Todos salvo Viekirax (mínimamente) atraviesan la placenta | Evitar durante concepción y gestación. Contraindicados durante la lactancia |
| Sofosbuvir ledipasvir | B | No en animales | |
| Dasabuvir | B | No en animales | |
| Ledipasvir | B | No en animales | |
| Daclatasvir | | Sí en animales | |
| Viekirax | B | Sí en animales | |
| Simeprevir | C | Sí en animales | |
| Interferon α 2a pegilado | C | Aumento del riesgo de aborto | Evitar durante concepción y gestación. Muy bajo riesgo en lactancia. |
| Ribavirina | X | Teratógena (malformaciones cráneo-faciales, esqueléticas y gastrointestinales), mutágena y carcinogénica en animales de experimentación. | ♀: Evitar gestación durante el tratamiento y hasta 4 meses después de pararlo ♂: Evitar gestación de la pareja durante el tratamiento y hasta 6-7 meses después de pararlo |

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

| | | | |
|--|--|--|-----------------------|
| | | | Bajo riesgo lactancia |
|--|--|--|-----------------------|

Tabla 2. Teratogenia de los fármacos para el tratamiento del VHC.

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.
- No realizar el procedimiento invasivo en ausencia de resultado serológico (HBsAg, VIH, 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 .

2.5.2. Conducta intraparto

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

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

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

- Si el ARN -VHC es desconocido, solicitar ARN -VHC 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). En sede HSJD la determinación es semanal.
- 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.

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

- 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 ARN en todos los casos de RPM pretérmino para facilitar el manejo si el ARN es negativo.
 - Valorar el riesgo-beneficio de la amniocentesis diagnóstica. Puede limitarse a casos con sospecha clínica de infección intraamniótica. En caso de realizarla, debe intentarse evitar el paso transplacentario en la medida de lo posible.
 - 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.
- Evitar procedimientos invasivos intraparto (monitorización de FCF invasiva, microtoma de calota fetal).

2.5.3. Lactancia

A pesar de la presencia de ARN -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.

No existen datos actualmente sobre el uso de AADs durante la lactancia materna por lo que su uso está contraindicado.

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 remitirá a Hepatología para valorar el tratamiento con AADs.

2.7. SEGUIMIENTO POSTNATAL

Se derivará a todos los recién nacidos de madres con VHC positivo para seguimiento en la Unidad de Infecciones Pediátricas de HSJD.

Para diagnóstico de TV se realizará:

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

PROTOCOLO: HEPATITIS VIRAL CRÒNICA Y GESTAIÓN

Referencias:

Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Brown RS Jr., Bzowej NH, Wong JB. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599. doi: 10.1002/hep.29800.

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2017 Aug;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18.

Greenup AJ et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):502-7. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.038.

Bergin H, Wood G, Walker SP, Hui L. Perinatal management of hepatitis B virus: Clinical implementation of updated Australasian management guidelines. *Obstet Med*. 2018 Mar;11(1):23-27. doi: 10.1177/1753495X17731990.

| | |
|---|--|
| Responsables del protocolo: | |
| Medicina Maternofetal | L.Salazar, L.Guirado, A.Goncé, M.López |
| Hepatología | X.Forns, Z.Mariño, S.Lens, |
| Neonatología/Pediatría | C.Fortuny |
| Fecha del protocolo y actualizaciones: | 20/4/2010, 2012 |
| Última actualización: | Marzo 2019 |
| Próxima actualización: | Marzo 2023 |
| Código Hospital Clínic: | MMF-49-2010 |
| Código Sant Joan de Deu: | XXXXXXX |