

Hepatitis B y embarazo

José Raúl Lambertino Montaña

Médico

Residente III año Ginecología y Obstetricia
Universidad de Antioquia

Introducción

Son varios los aspectos de relevancia relacionados con infección por hepatitis B durante el embarazo, en los cuales se destacan sus efectos sobre la salud maternofoetal, al igual que la evolución de la enfermedad con el embarazo mismo.

El comportamiento de la hepatitis B durante el embarazo no difiere significativamente del observado en la población general; sin embargo, el riesgo de transmisión perinatal puede ser muy alto en los casos de infección aguda, además en las gestantes con infección crónica no es infrecuente observar exacerbaciones cortas en el periodo posparto¹.

La transmisión perinatal es la principal forma de contagio en los países con alta prevalencia de portadores del antígeno de superficie de la hepatitis B (AsHB)², lo que resalta la importancia de las medidas de prevención. Otros valores agregados de la prevención de la transmisión vertical son dados por la disminución subsecuente de portadores crónicos, ya que hasta 90% de los niños que adquieren la infección en la etapa intrauterina desarrollarán la presentación crónica². La aplicación de inmunoglobulina (HBIG) a los hijos de madres positivas para AsHB y la vacunación temprana contra la hepatitis B, reducen la tasa de infección a un 3%-7%³.

Las políticas actuales en obstetricia apuntan hacia la detección temprana de madres infectadas o con enfermedad hepática, junto a la evaluación del riesgo global de transmisión.

El virus

El responsable de la hepatitis B (HBV) es un virus DNA de doble cadena, de la familia Hepadnaviridae, con tres antígenos principales: el HBsAg, que circula libre en el suero, el antígeno core (HBcAg), que se encuentra sólo en el hepatocito y por lo tanto no circula en sangre y el antígeno "e" de la hepatitis B (HBeAg), que está relacionado con alta carga viral y replicación activa del virus⁴.

El HBV es relativamente estable y puede ser viable hasta por siete días a temperatura ambiente y sólo se ha demostrado potencial de contagio con semen, suero y saliva, aunque el virus se encuentre en diferentes secreciones corporales⁵.

La mortalidad asociada con la hepatitis aguda es menor del 1%; de las personas infectadas, 85%-90% logran resolución completa de la infección alcanzando niveles protectores de anticuerpos; el 10%-15% restantes desarrollan la forma crónica de la infección con niveles séricos detectables del HBsAg, pero sin manifestaciones clínicas de disfunción hepática y sólo un 10% a 30% de este subgrupo presentará replicación activa del virus manifestada por la presencia del HBeAg y DNA viral en suero. Aproximadamente 4000 a 5000 personas mueren al año por complicaciones hepáticas asociadas a la infección crónica⁴.

Antígenos y anticuerpos

La aparición de síntomas clínicos es precedida, en promedio cuatro semanas, por la aparición de HBsAg en suero que se mantiene entre una a seis semanas; la persistencia del antígeno de superficie en ausencia del anticuerpo luego de 20 semanas (6 meses) define al portador crónico.

En el paciente con resolución de la infección, los títulos del anticuerpo contra el antígeno de superficie (Anti-HBs) incrementan lentamente en aproximadamente 11 meses luego de que el HBsAg ha desaparecido, por lo que generalmente no se encuentran de manera concomitante en suero. Este lapso entre la desaparición del HBsAg y la elevación del Ac-HBs es conocido como "ventana inmunológica" y el único hallazgo de la infección en dicho periodo es la presencia del anticuerpo para el antígeno core (Anti-HBc), el cual aparece tres a cinco semanas luego del HBsAg; la IgM Anti-HBc se presenta en el marco de la infección aguda, mientras que la IgG no se relaciona con inmunidad ni define la cronicidad de la infección.

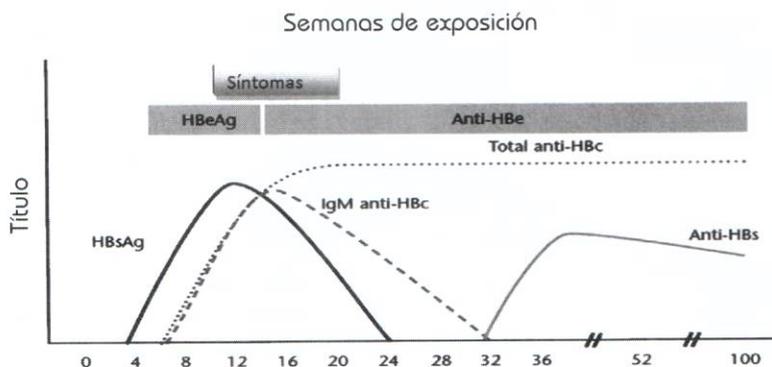


Figura 1. Cinética de antígenos y anticuerpos

Tamización universal del HBsAg

Todas las gestantes deben recibir asesoría y tamización para AsHB durante el primer control prenatal⁶. Varios estudios han demostrado que la tamización universal no sólo facilita la identificación temprana de las gestantes infectadas, sino también la de personas cercanas con infección crónica⁷. Se estima en el mundo una cantidad cercana a los 350 millones de personas infectadas por el virus de la hepatitis B, con áreas de mayor prevalencia como China, gran parte de África y Suramérica, donde se calcula su presencia en el 10% de la población³⁻².

Efecto del embarazo sobre la hepatitis B

En general las mujeres con infección crónica por hepatitis B desarrollan gestaciones no muy diferentes de quienes no padecen la infección. Se ha asociado al embarazo con bajos niveles de corticoides adrenales, lo que teóricamente podría incrementar la viremia, sin embargo también se ha demostrado en ensayos de laboratorio una disminución en la replicación viral con el uso de estrógenos.

En general no se han observado cambios en la viremia relacionados con el embarazo; es de anotar el aumento observado en los niveles séricos de ALT al finalizar la gestación y no es infrecuente la reactivación de la hepatitis en el posparto con o sin seroconversión del HBeAg, con tasas del 12% al 17% en el primer mes posparto y, aunque generalmente es bien tolerado, existen algunos casos descritos de falla hepática fulminante. El uso de lamivudina en el tercer trimestre no evita esta reactivación de la enfermedad.

La recomendación actual es la vigilancia estrecha del posparto por varios meses, dado el riesgo de reactivación y seroconversión¹.

Una mención aparte merece el grupo de pacientes con carcinoma hepatocelular y embarazo, en el cual no son satisfactorios los reportes dada la alta mortalidad materna, lo que ha sido explicado por un efecto deletéreo de los estrógenos sobre los tumores hepáticos; además se ha relacionado la inmunosupresión fisiológica del embarazo con la progresión tumoral⁸.

Coinfección VIH-Hepatitis B

Son pocos los reportes al respecto; se sabe que en países con baja prevalencia la coinfección se presenta en el 5%-7% de los pacientes con VIH, versus 10%-20% en los países de alta prevalencia. Se han observado niveles más bajos de CD4 en este grupo de pacientes que en aquellas con VIH y hepatitis C, o las que se presentan sólo con VIH, lo que ha sugerido una supresión inmune adicional en el grupo de coinfección con hepatitis B.

Modo de transmisión vertical

El riesgo de infección perinatal en hijos de madres con HBeAg positivo, se estima entre 70% a 90% a la edad de seis meses, y cerca del 90% de estos niños serán portadores crónicos de la infección. El riesgo de transmisión en madres con HBeAg negativo es de 10% a 40%, con una tasa de infección crónica de 40% a 70%. Es probable que el riesgo de infección no esté dado por la presencia o ausencia del antígeno en las madres, sino más bien por la tasa de replicación viral en cada grupo, ya que cuanto mayor carga viral, mayor posibilidad de transmisión. La principal ruta de contagio al neonato está dada por el contacto de las secreciones vaginales con las mucosas del recién nacido en el momento del parto; no obstante, también se ha descrito un pequeño porcentaje de infección *in utero* (3,7%), lo que supone una habilidad viral para la translocación a través de la placenta, pero aún los factores asociados permanecen sin dilucidar.

Evaluación y monitoreo durante el embarazo

Desde el inicio de la tamización universal en gestantes, un gran número de mujeres se diagnostican durante esta etapa de su vida; un grupo importante lo constituyen aquellas pacientes que presentan embarazo mientras son tratadas con antiretrovirales (ART) por enfermedad activa. La recomendación actual es remitir para manejo especializado y no relegarlo al posparto, ya que aunque la mayoría de las pacientes tendrán un embarazo satisfactorio, un grupo pequeño tendrá algún grado de enfermedad hepática, por lo que necesitará monitoreo estricto y algunas intervenciones terapéuticas. Un algoritmo propuesto por algunos autores se describe en la figura 2.

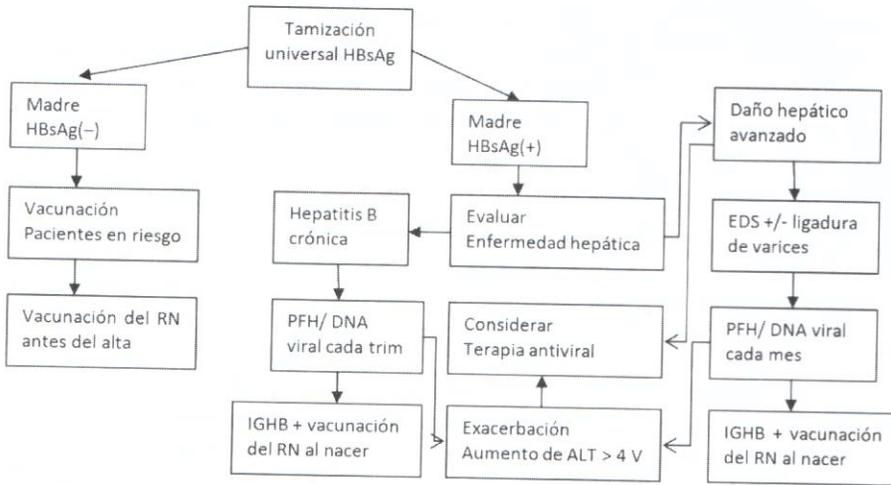


Figura 2. Algoritmo de evaluación y manejo de la HB en gestantes. PFH (pruebas de función hepática), IGHB (inmunoglobulina para hepatitis B), EDS (endoscopia digestiva superior). Modificado de: *Hepatitis B in Pregnancy: Challenges and Treatment. Gastroenterol Clin N Am 2011; 40(2): 355-72.*

• **Evaluación del compromiso hepático**

Los cambios fisiológicos del embarazo hacen difícil la percepción de las alteraciones debidas a la enfermedad, pues ciertos cambios bioquímicos y físicos son comunes en ambos estados; es así como los hallazgos clásicos de enfermedad hepática como nevos en araña, eritema palmar, edema de miembros inferiores, fatiga y dolor abdominal no son infrecuentes en las gestantes. La información clínica y la sospecha diagnóstica basados en los datos de evaluaciones previas, duración de la enfermedad, pruebas hepáticas, carga viral, estatus HBeAg, imágenes del cuadrante superior derecho y endoscopia digestiva superior (en sospecha de enfermedad avanzada), se convierten en el principal argumento para el enfoque y manejo³⁻².

Tratamiento antiviral de la hepatitis B

Son dos los objetivos del tratamiento en las gestantes

1. Tratamiento de embarazadas con hepatitis crónica
2. Evitar la infección perinatal

Aunque aún existen dudas sobre los beneficios de la terapia y la seguridad de los medicamentos antivirales utilizados en el manejo de la hepatitis B actualmente ninguno ha demostrado ser nocivo para el desarrollo fetal humano, aun así la clasificación de la FDA los excluye de la categoría A. La

continuación o suspensión de la terapia antiviral en mujeres con tratamiento previo al embarazo, es una decisión que debe tomarse de común acuerdo y de manera cuidadosa sopesando riesgos y beneficios maternos y fetales, principalmente por la reactivación de la enfermedad luego de la discontinuación de la terapia.

Los datos disponibles sobre el tratamiento con lamivudina y tenofovir muestran porcentajes de malformación fetal de 2,9% y 2,4%, respectivamente, lo cual no es superior al porcentaje observado en la población general.

Como se ha discutido anteriormente, la carga viral es uno de los principales factores relacionados con la transmisión perinatal y sumado a éste, el antecedente de un hijo afectado son los dos puntos principales para iniciar terapia antiviral (figura 3). Se estima una mayor posibilidad de infección con cargas virales superiores a 10^8 copias y 10^6 en mujeres con hijo previo infectado; en estas mujeres se recomienda la utilización de lamivudina, tenofovir o telbivudina a partir de la semana 32 hasta el parto, con dosis de lamivudina de 150 mg cada 12 horas vigilando la función hepática en dichas pacientes. Algunos estudios demuestran reducción de la carga viral en 98,9% con el uso de sólo 100 mg/día de lamivudina⁹; es importante decir que el 25% al 62% de las pacientes experimentan reactivación de la enfermedad al suspender la medicación. Existen además reportes de acidosis láctica y esteatosis hepática con el uso de análogos nucleósidos.

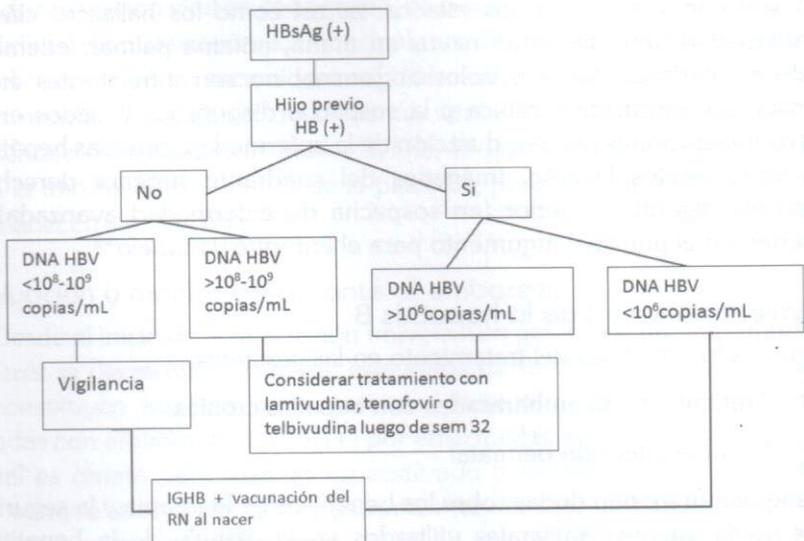


Figura 3. Algoritmo para el manejo antiviral según la carga viral

Prevención de la transmisión perinatal

La alta eficacia protectora de la vacunación neonatal refleja que la gran mayoría de infecciones suceden en el parto o posterior al mismo, sin embargo no existe evidencia que sugiera mayor posibilidad de contagio con el parto vaginal; por lo tanto no es una recomendación hoy en día aceptada el parto por cesárea para disminuir la transmisión perinatal de la infección.

La utilización de HBIG y la vacunación neonatal en el posparto inmediato han disminuido la transmisión maternofetal al 10% en mujeres con HBsAg(+)/HBeAg(+); en algunos reportes como el presentado por investigadores de Hong Kong, esta tasa es del 2,5% global, 7,1% para mujeres con HBeAg positivo y 0% para HBeAg negativo.

No ha sido sorpresa que los niños nacidos de madres que no presentan al momento del parto carné prenatal fueran vacunados demasiado tarde, mientras que los hijos de madres con HBeAg positivo fueron los que más temprano recibieran las medidas de prevención y sólo el 28% de los hijos de madres con estatus HBsAg desconocido fueron vacunados dentro las primeras 12 horas posparto¹⁰.

Por lo anterior, es importante recordar que todos los hijos de madres con HBsAg positivo o desconocido deben recibir tan temprano como sea posible y dentro de las primeras 12 horas de vida la primera dosis de vacuna e inmunoglobulina para hepatitis B (0,5 mL).

La vacunación materna en mujeres sin infección y con riesgo de contagio ha sido otra estrategia útil en la prevención de la transmisión perinatal y a la fecha no se han descrito contraindicaciones para la vacunación contra hepatitis B durante el embarazo.

Lactancia materna

Aunque la OMS recomienda la lactancia materna en hijos de madres con infección crónica por hepatitis B, algunos autores controvierten dicha sugerencia, dada la presencia de HBsAg, HBeAg y DNA HBV en la leche materna, los cuales se correlacionan con niveles séricos de dichos marcadores en sangre materna. De todas formas, los estudios han fallado en demostrar tasas más altas de infección en niños con lactancia materna exclusiva, al compararlos con aquellos que recibieron leche maternizada. Incluso en casos donde no se administró inmunización pasiva ni activa, las tasas de transmisión vertical fueron similares¹¹.

Conclusión

La hepatitis B continúa siendo una infección frecuente en países subdesarrollados como el nuestro, generando un alto costo social y repercusiones graves en algunos de sus afectados; sigue siendo el tamizaje

universal una oportunidad importante para cortar el ciclo de la infección. Un enfoque materno adecuado, junto a una inmunización neonatal temprana, son claves en la disminución de la transmisión vertical de la enfermedad y aunque existen algunas dudas acerca de la terapia antiviral y la lactancia materna, son claros los avances en la prevención de la enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver international: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009; 29(1Suppl):133-9.
2. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2007; 11(4):945-63.
3. Degli Esposti S, Shah D. Hepatitis B in pregnancy: challenges and treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2011; 40(2): 355-72.
4. Lockwood C, Wendel G. Practice bulletin no. 86: Viral Hepatitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2007;110(4): 942-55.
5. Alter HJ, Purcell RH, Gerin JL, London WT, Kaplan PM, McAuliffe VJ, et al. Transmission of hepatitis B to chimpanzees by hepatitis B surface antigen-positive saliva and semen. *Infect Immun*. 1977; 16(3): 928-33.
6. Acip P. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States Recommendations of the Advisory Committee. Presentations. 2005; 54.
7. Cowan SA, Bagdonaite J, Qureshi K. Universal hepatitis B screening of pregnant women in Denmark ascertains substantial additional infections: results from the first five months. *Euro Surveillance Bulletin European Sur Les Maladies Transmissibles European Communicable Disease Bulletin*. 2006; 11(6):E060608.3.
8. Lau WY, Leung WT, Ho S, Lam SK, Li CY, Johnson PJ, et al. Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. *Cancer* 1995; 75(9):2669-76.
9. Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HGM, De Man RA, Schalm SW, Janssen HLA. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2003; 10(4):294-7.
10. González-Quintero VH, Katz D, Pandya-Smith I, Tolaymat L, O'Sullivan MJ. Assessing perinatal hepatitis B screening and neonatal prophylaxis in a large, multiethnic county. *J Reprod Med* 2006; 51(2):101-8.
11. Petrova M. Breastfeeding and chronic HBV infection: Clinical and social implications. *World J Gastroenterol* 2010; 16(40):5042.