



SIMPOSIO SYMPOSIUM

GESTACIÓN E INFECCIÓN POR EL VIRUS HEPATITIS B

Resumen

El virus de la hepatitis B es un virus ADN de doble cadena, perteneciente a la familia Hepadnaviridae, que infecta primariamente al hígado. Es 100 veces más infeccioso que el virus de la inmunodeficiencia humana. Se le encuentra en la sangre y fluidos corporales y es capaz de permanecer activo más de una semana en sangre desecada en el medio ambiente. Se hace una revisión de la infección por el virus hepatitis B en la gestación y su repercusión sobre el recién nacido.

Palabras clave: Virus hepatitis B, infección, gestación.

César Cabezas-Sánchez^{1,2},
Fernando Donayre^{1,2}

¹ Instituto Nacional de Salud

² Facultad de Medicina de San Fernando
UNMSM

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;183-192.

Pregnancy and hepatitis B virus infection

ABSTRACT

Hepatitis B virus is a double-chain DNA virus pertaining to the Hepadnaviridae family that primarily infects the liver. It is 100 times more infectious than the human immune deficiency virus. It is found in blood and body fluids and is capable to remain active over a week in dry blood. We review hepatitis B virus infection during pregnancy and fetal and newborn repercussion.

Keywords: Hepatitis B virus, infection, gestation.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis viral es una de las principales causas de enfermedad aguda y crónica en el mundo, con tasas de mortalidad importante [1,2]. Se ha identificado cinco virus responsables de hepatitis (A,B,C,D,E), cada uno con características epidemiológicas bien definidas, en las diversas zonas y poblaciones del mundo [3]. Existe

además evidencia epidemiológica y virológica de otros virus que causan hepatitis como el G, TTV (transmitted transfusion virus) y SEN (SEN-V) [4].

TRANSMISIÓN PERINATAL

El virus de la hepatitis B es un virus ADN de doble cadena, perteneciente a la familia *Hepadnaviridae*, que infecta primariamente al hígado. Es 100 veces más infeccioso que el virus de la inmunodeficiencia humana. Se le encuentra en la sangre y fluidos corporales y es capaz de permanecer activo más de una semana en sangre desecada en el medio ambiente. La OMS estima que más de dos billones de habitantes en el mundo han sido infectados por el virus de la hepatitis B, de los cuales 350 millones serán portadores crónicos del antígeno de superficie (HBsAg),

y una cuarta parte de ellos morirá de enfermedad hepática crónica relacionada a la hepatitis B.

El Perú se ubica entre los países de endemicidad intermedia para HBV, tomando la prevalencia promedio de marcadores de HBV en diferentes regiones del país; sin embargo, existen diferencias significativas en las prevalencias de las tres regiones geográficas del Perú e incluso dentro de ellas, en los diferentes poblados. En la selva, por ejemplo, la endemicidad está entre media y alta, con prevalencias que van de 2,5% en población de Iquitos hasta 83% en población Indígena. En la costa, la prevalencia se encuentra entre 1 y 3,5% [4-8]. El genotipo F del virus de hepatitis B es el predominante en el país, lo cual tiene implicancias para el tratamiento de las formas crónicas [9].



El virus de la hepatitis B se transmite a través de la piel y mucosas. Por ello, los grupos con mayor riesgo de contraer la infección son los recién nacidos de madres con HBsAg (+) y las personas que están en frecuente contacto con sangre, líquidos corporales o material contaminado, ya sea en razón de su enfermedad (hemofílicos, politransfundidos, hemodializados), profesión (personal de salud), estilos de vida (drogadictos, individuos promiscuos sexualmente de ambos sexos) o condiciones ambientales (convivientes de portadores de HBsAg, reclusos, deficientes mentales). En los recién nacidos, la transmisión es vertical, de madre a hijo. En los demás casos, es horizontal, por vía parenteral o no parenteral ^[10]

Durante la gestación, la placenta impide el paso del HBV completo y del HBsAg. En las mujeres con HBeAg, el antígeno pasa la placenta y puede detectarse en dos tercios de los recién nacidos, a títulos que no guardan correlación con el título materno. En el niño no infectado, el HBeAg transferido deja de detectarse entre los 6 y 12 meses de vida. El paso transplacentario de HBeAg puede ser el motivo de la tasa alta de cronicidad de la hepatitis B y peculiar evolución inmunotolerante cuando hay transmisión vertical del VHB a partir de madres HBeAg+. En ausencia de profilaxis, ocurre infección perinatal en 80 a 90% de los casos, mientras que con profilaxis se reduce a 8 a 30% (hijos de madres con replicación viral especialmente alta). La tasa de evolución a cronicidad en los recién nacidos infectados es de 90%. En contraste, 20% de los hijos de madres HBsAg(+) anti-HBe(+)

adquieren la infección y la evolución es habitualmente autolimitada, con casos de curso fulminante. La profilaxis tiene una eficacia de 99 a 100% en la prevención de la infección vertical de niños de madre anti-HBe+ ^[11].

La proporción de transmisión perinatal de HBV desde las madres infectadas a sus hijos, es menor a 10% en los países occidentales. Se estima que 20 000 niños nacen anualmente de mujeres portadoras del HBsAg en los Estados Unidos ^[12]. En las áreas hiperendémicas, como China, la proporción de infección perinatal puede ser tan alta como 90%, particularmente cuando las mujeres embarazadas son HBeAg positivas o tienen ADN para HBV positivo en el suero. La transmisión de la madre al infante puede ocurrir durante la gestación por transfusión de la circulación materna al feto, al momento del parto por exposición del feto a la sangre materna durante el pasaje a través del canal del parto, y después del nacimiento a través del contacto íntimo entre la madre y el recién nacido. La transmisión intrauterina es rara, porque la detección del HBsAg en los infantes frecuentemente es tardía. Adicionalmente, la inmunización pasiva y activa al momento del nacimiento ha demostrado tener una eficacia mayor a 90% en la prevención de HBV ^[13].

La cesárea no ha mostrado eliminar el riesgo de adquirir infección perinatal por HBV ^[14]. Aunque el HBsAg puede encontrarse en la leche materna, no hay evidencia que la infección de HBV puede transmitirse a través de la lactancia materna ^[15]. La vacunación universal de todos los recién nacidos y la administración adicional de

inmunoglobulina hiperinmune contra HBV (HBIG) a los recién nacidos de madres portadoras de HBsAg se comenzó a utilizar en muchos países del Sudeste Asiático, como Hong Kong, Taiwán, Singapur y Japón, en los años 80, con muy buenos resultados.

En el Perú, los estudios realizados en población infantil de áreas hiperendémicas, como Huanta, muestran una prevalencia baja de HBsAg en menores de un año (menor al 0,1%), lo cual indica que la infección no ocurre en el periodo perinatal, sino después, durante los primeros años de vida cuando el niño empieza la etapa de socialización y tiene un mayor tiempo de exposición a portadores crónicos, ya sea dentro o fuera del hogar ^[16]. Así mismo, la mayor prevalencia del HBeAg en portadores crónicos de HBV en niños, tanto en poblaciones nativas de la Amazonía como en poblaciones mestizas de áreas hiperendémicas, explicaría que la transmisión ocurre principalmente en los primeros años de vida, para ir reduciéndose progresivamente en la edad adulta, vinculado a una menor presencia del HBeAg, el cual es un marcador de mayor infecciosidad. Por otro lado, estudios realizados en gestantes en localidades de las tres regiones geográficas del Perú, y al margen de los niveles de endemidad, han mostrado una prevalencia baja de antígeno e (HBeAg) en mujeres portadoras del HBsAg, lo cual también corrobora el hallazgo de la prevalencia baja en niños. Lo antes mencionado refuerza la hipótesis que la transmisión perinatal no sea muy importante en nuestro país ^[17,18], a diferencia de lo que se describe en países asiáticos. Esta diferencia probablemente se deba a



variantes genotípicas entre los virus de HBV de nuestra región con las de los que circulan en Asia.

En general, 10 a 20% de recién nacidos de madres HBsAg(+) y 90% de recién nacidos de madres HBsAg/HBeAg(+) se infectarán con el VHB ^[19].

En el Perú, estas tasas son muy bajas cuando la madre es HBeAg(-). Se considera que es imprescindible la inmunización del recién nacido en las primeras 12 horas de nacido ^[9].

En la década de los 80', la administración de HBIG a los recién nacidos de madres HBsAg(+) redujo la tasa de transmisión vertical a 23% ^[20], mientras que la administración combinada de HBIG y vacunación con HBsAg redujo la transmisión a no más de 3 a 7% ^[21].

Debido a la tasa alta de evolución hacia la cronicidad de los casos de hepatitis B adquirida en los primeros años de la vida (90% de los casos de transmisión perinatal, 50% en lactantes, 30% en niños menores de 3 años), se considera que la vacunación infantil es una estrategia fundamental que permite reducir drásticamente la prevalencia de portadores crónicos ^[11].

EVALUACIÓN DE LA MUJER GESTANTE

El *Advisory Committee on Immunization Practices* (AICP) de Estados Unidos recomienda realizar la detección de HBsAg en toda gestante al inicio del control prenatal, independientemente que la mujer haya sido vacunada o que tenga una prueba HBsAg previa ^[22].

Al momento del parto, la prueba debe ser realizada a toda gestante que no tenga una prueba de HBsAg previa durante el embarazo y en aquellas gestantes con riesgo alto de infección por VHB: usuarias de drogas parenterales, gestantes

que hubieran tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, gestantes cuyas parejas sean portadoras de HBsAg(+) y aquellas que cursen o estén en tratamiento de una ITS. Asimismo, se debe de realizar el tamizaje correspondiente a todos los contactos susceptibles e indicar en ellos la vacunación apropiada, si no hay evidencia de inmunidad o infección crónica ^[22].

Al momento del parto el examen debe ser realizado a:

- ☞ Toda gestante que no tenga la prueba.
- ☞ Gestante con riesgo alto para infección por VHB.
 - ↳ Usuaris de drogas parenterales.
 - ↳ Quienes hubieran tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses.
 - ↳ Parejas de pacientes con HBsAg(+).

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN PERINATAL

En los años 70s' y 80s', en ausencia de la profilaxis postexposición, el riesgo de infección por VHB para los recién nacidos de madres HBsAg/HBeAg(+) era 70 a 90% a los 6 meses de edad, y para los recién nacidos de madres HBsAg(+) y HBeAg(-) el riesgo era 10% ^[23-25].

La transmisión perinatal se atribuye a microrru

pturas en la placenta y/o al contacto del niño con secreciones y sangre en el momento del parto ^[11]. La transmisión intraútero se considera inusual, excepto si hay evidencia de Infección aguda por VHB durante el último trimestre de embarazo. Los principales factores para la transmisión intraútero del VHB son positividad de HBeAg materna, historia de amenaza de parto pretérmino y presencia

de VHB en la placenta (células endoteliales de los capilares vellosos) ^[26]. La alta eficacia de protección de los programas de vacunación neonatal sugiere que la infección por VHB ocurre predominantemente después del parto. No hay evidencia de que la cesárea prevenga la transmisión materno-infantil del VHB ^[27].

El riesgo de una mayor transmisión del VHB se examinó en un estudio de 121 mujeres embarazadas con HBsAg positivo. De ellas, 72 se sometieron a amniocentesis, por indicación clínica. En este grupo se encontró HBsAg en sangre del cordón umbilical en 27% de los recién nacidos al momento del parto y, en el grupo que no se sometió a amniocentesis, 18% de recién nacidos tuvo resultado positivo (P = NS). Ningún paciente del segundo grupo tenía ADN-VHB detectable en la sangre del cordón umbilical versus 4% del primer grupo. Aunque el estudio no describe el seguimiento de los recién nacidos a largo plazo, los resultados sugieren que la amniocentesis conlleva un riesgo de transmisión de HBsAg o del ADN del VHB ^[28].

Principales factores para la transmisión intraútero del VHB son:

- ☞ Positividad de HBeAg materna.
- ☞ Historia de amenaza de parto pretérmino.
- ☞ Presencia de VHB en la placenta (células endoteliales de los capilares vellosos).

La inmunización con gammaglobulina hiperinmune contra HVB (HBIG) y el iniciar la vacunación contra el VHB al momento del nacimiento reduce el riesgo de transmisión a menos del 10% en recién nacidos de madres HBsAg/HBeAg(+) ^[29].



Todos los RN de madres HBsAg (+) o con estado desconocido de HBsAg deben recibir:

una dosis de vacuna de hepatitis B + HBIG (0,5 mL)

en las primeras 12 horas de ocurrido el parto, y luego completar las dosis de vacunación según esquemas de los programas para infantes y adultos.

Las pruebas posvacunación deben ser realizadas después de completar toda la serie de vacunas, idealmente entre los 9 a 18 meses de edad. Las pruebas realizadas antes de los 9 meses pueden detectar el anti-HBs de la HBIG administrada, la cual puede desaparecer posteriormente en caso de infección crónica por VHB. El anti-HBc adquirido pasivamente puede ser detectado hasta los 24 meses de edad, por lo que no se recomienda para la evaluación de los infantes [19].

☞ El anti-HBs de la HBIG puede ser detectado hasta los 9 meses de edad

☞ El anti-HBc puede ser detectado hasta los 24 meses de edad

El embarazo no es una contraindicación para ser vacunada contra la hepatitis B. Las gestantes identificadas como susceptibles -sobre todos las que tienen riesgo alto de infección de VHB- deberían ser vacunadas [14]. En los casos de hepatitis aguda por VHB adquiridos durante el último trimestre del embarazo, se observa un incremento de la tasa de prematuridad y una transmisión del virus a más de 60% de los recién nacidos [30,31].

☞ El embarazo no es una contraindicación para la vacunación de la Hepatitis B

FALLAS DE LA INMUNOPROFILAXIS PASIVA-ACTIVA

Wang y col. reportaron la falla de la inmunoprolifaxis pasiva-activa en 25% de los niños nacidos de madres HBeAg (+) [32]. La mitad de ellos adquirió la infección intraútero (demostrado mediante la presencia de HBsAg y ADN VHB al nacimiento). La infección intraútero es la principal causa de falla de la inmunoprolifaxis pasiva-activa contra la hepatitis B [33]. Mediante estudios de biología molecular para detectar la

infección intrauterina por VHB e inmunohistoquímica para detectar la presencia de HBsAg y HBeAg en la placenta, Zhang y col. encontraron HBsAg en 81% y HBeAg en 61% de 59 madres HBsAg (+). El grado de tinción y la proporción de células positivas fueron en disminución desde el lado materno hacia el lado fetal de la placenta. Los autores concluyeron que el VHB puede infectar todos los tipos de células en la placenta y que la infección placentaria es el mecanismo de infección intrauterina [34].

El riesgo de transmisión intrauterina del VHB está determinado por [36,37]:

- ☞ Estructura viral y mutaciones del VHB.
- ☞ Nivel del DNA VHB.
- ☞ Barrera placentaria.
- ☞ Estado inmune de la madre.
- ☞ Susceptibilidad del feto.
- ☞ Genes de polimorfismo de citoquinas.
 - ↳ FNT-α (alelo -238A) ⇒ Asociado con infección intraútero.
 - ↳ INF-γ (alelo +874A) ⇒ Asociado con infección intraútero.
 - ↳ IL-10 (alelo -1082G) ⇒ Asociado con la prevención de la infección intraútero.

Un estudio en inmigrantes coreanos-americanos demostraron la presencia del VHB en 10% de niños de padres HBsAg (+) y en 19% de niños de padres HBsAg/HBeAg (+) [35].

Los factores de mayor riesgo de transmisión del VHB son la positividad para el HBeAg y el parto pretérmino [38]. El HBsAg usualmente no cruza la barrera placentaria, pero se ha sugerido que el HBeAg podría atravesar la placenta e inducir tolerancia fetal intrauterina de las células T [39-41]. La transmisión intraútero puede potencialmente reducirse con el uso de HBIG intramuscular, la vacuna contra la hepatitis B y el uso de lamivudina [19].

La administración de la HBIG (200 UI IM) en las semanas 28, 32 y 36, redujo la transmisión del VHB de 22 a 27% a 7,4 a 10,5%. Con la vacuna de la hepatitis B se produjo respuesta inmune en 78 a 88% de niños nacidos de madres portadoras del VHB [42,43].

Li y col. encontraron reducción de la transmisión intrauterina del VHB en madres HBsAg (+) que recibieron HBIG antenatal (200 UI IM cada 4 semanas, iniciada desde las 28 semanas) a 16,1%; en las que recibieron lamivudina (100 mg/día, iniciados a las 28 semanas), la reducción fue a 16,3% y en el grupo control la transmisión fue 32,7% [44].



FALLAS REDUCIDAS DE LA INMUNOPROFILAXIS PASIVA-ACTIVA: LAMIVUDINA ANTENATAL

La lamivudina es un análogo de la citosina, que actúa como inhibidor nucleósido de la transcriptasa reversa; es un potente inhibidor de la replicación del VHB. La lamivudina produce una rápida reducción de los niveles del DNA VHB (reducción de 97% a la 2ª semana) [45].

El nivel de viremia materna es el factor que más puede influir en las tasas de eficacia protectora de la inmunoprofilaxis neonatal. La mayoría de infecciones perinatales se presentan en madres HBeAg (+) que tienen trabajo de parto con niveles de ADN VHB superior a 10^8 copias/mL [46]. El tratamiento prenatal con análogos de nucleósidos en estas gestantes con alta viremia debería mejorar la eficacia de la inmunoprofilaxis neonatal. El inicio del tratamiento con lamivudina a las 34 semanas de gestación permitiría lograr una reducción suficiente de los niveles de ADN VHB en caso de un parto prematuro. Por otro lado, la mayor duración de la terapia, aunque probablemente no otorga una importante reducción adicional en el ADN VHB, puede aumentar el riesgo de la aparición de mutaciones en la región YMDD de la polimerasa de ADN del VHB [47].

Lamivudina antenatal:

- ☞ ¿En quienes indicar?
 - ↳ En madres con positividad del HBeAg.
 - ↳ Gestantes con amenaza de parto pretérmino con niveles altos de ADN VHB (> 10^8 copias/mL)
- ☞ Iniciar la terapia aproximadamente en la semana 34 del embarazo.

MARCADORES SEROLÓGICOS DE LA HEPATITIS B EN NEONATOS

La detección de los marcadores serológicos en fundamental para determinar el estado de la infección del VHB y el pronóstico individual de la infección.

Wang y col. demostraron que la transmisión del HBeAg transplacentario puede ser detectado hasta el mes de edad en un tercio de

los RN de madres HBeAg (+), pero desaparece antes de los 4 meses en los RN no infectados [48]. Otros estudios demuestran que 88% de los RN aclara el HBeAg antes de los 6 meses.

El anti-HBe transplacentario desaparece en casi todos los infantes antes de los 12 meses de edad. El anti-HBc transplacentario puede ser detectado en un tercio de RN a los 12 meses de edad, pero desaparece antes de los 24 meses [19].

Marcadores serológicos de la Hepatitis B en neonatos

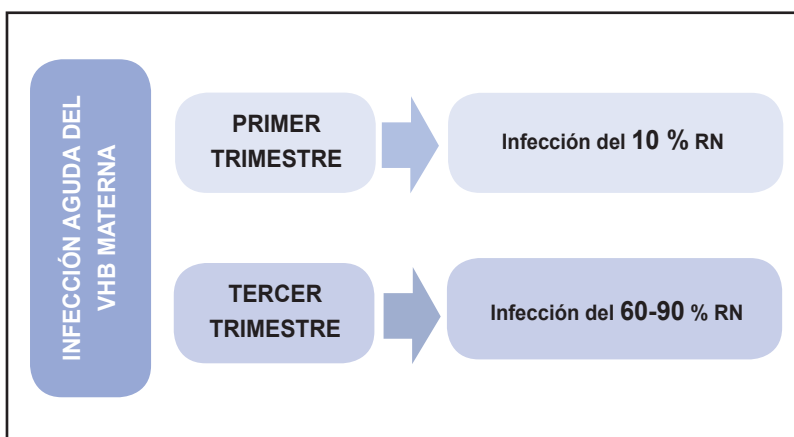
- ☞ El anti-HBe antes del año de edad y/o
 - ☞ El anti-HBc antes de los 2 años (con HBsAg -)
- Representan simplemente anticuerpos transplacentarios de madres portadoras VHB
- ☞ El anti-HBc aislado detectado por encima de los años de edad indica Infección pasada.

HEPATITIS B AGUDA DURANTE EL EMBARAZO

La hepatitis aguda por VHB usualmente se presenta de forma subclínica o como enfermedad leve y solo 30% desarrolla ictericia, náuseas, vómitos y dolor en el cuadrante superior derecho. Los niveles de transaminasas usualmente están elevados (con valores por encima de 100 UI/L). La mayoría de los síntomas se resuelve en semanas solo con medidas sintomáticas; sin

embargo, 0,5 a 1,5% desarrollan falla hepática fulminante y en esos casos debe hacerse el diagnóstico diferencial con el síndrome de Hellp [19].

La infección aguda del VHB no ha demostrado ser teratogénica o estar asociada con incremento de la mortalidad [49]. La infección del VHB no debería significar una consideración para terminar con la gestación. Sin embargo, se ha asociado a una elevada incidencia de peso bajo al nacer y prematuridad.





Las mujeres con riesgo de exposición pueden ser vacunadas durante el embarazo, similarmente que la inmunización pasiva con HBIG debería ser administrada postexposición [3].

HEPATITIS B CRÓNICA: EL TRATAMIENTO DURANTE EL EMBARAZO

La lamivudina, adefovir, entecavir, interferón y peginterferón alfa son drogas clasificadas como categoría C, mientras que la telbivudina es clasificada dentro de la categoría B. Los trabajos sobre el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB durante el embarazo son limitados y requieren de estudios adecuados y bien controlados. Aunque potencialmente todos los agentes orales pueden ser continuados durante el embarazo, la experiencia sobre la seguridad en gestantes es mucho mayor con lamivudina que con las otras drogas.

El embarazo no afecta significativamente la farmacocinética de la lamivudina y no requiere ajuste de dosis. La lamivudina no cruza la barrera placentaria [50,51]. Se ha reportado casos de acidosis láctica y esteatosis hepática en mujeres embarazadas que recibieron análogos nucleósidos, por lo que se recomienda el monitoreo frecuente de las transaminasas y electrolitos durante el tercer trimestre del embarazo.

La decisión de continuar o iniciar terapia antiviral en mujeres embarazadas dependerá de la enfermedad hepática materna. El beneficio potencial para la madre debería sopesarse frente a un riesgo bajo para el feto. Debido a que la mayoría de las mujeres jóvenes es propensa a tener enfermedad leve,

el tratamiento generalmente puede posponerse hasta después del parto. Datos de estudios holandeses sugieren que la lamivudina podría ser considerada como primera línea terapéutica en gestantes [52]. Si la continuidad de la terapia está indicada, la lamivudina posparto debería ser cambiada por adefovir o entecavir, considerados agentes de primera línea para el tratamiento de la hepatitis B crónica [52].

HEPATITIS B CRÓNICA: IMPACTO DE LA HEPATITIS B EN EL EMBARAZO

A pesar de que la prevalencia de la infección crónica de la hepatitis B en mujeres en edad fértil es 10 a 20% en regiones como el sudeste asiático, hay pocos datos de los efectos de la infección crónica de hepatitis B materna sobre el resultado final del embarazo. Existen varios reportes de casos que muestran un incremento de la incidencia de morbilidad materno-infantil, como distrés fetal, parto prematuro y peritonitis meconial (muchos de estos reportes incluían también infección aguda por VHB). Sin embargo, estudios actuales en Hong Kong y EE UU no demuestran asociación entre la hepatitis B crónica y efectos adversos del embarazo en las madres y sus neonatos [53-55].

Morbilidad materno-infantil asociada a la hepatitis B:

- ☞ Distrés fetal.
- ☞ Parto prematuro.
- ☞ Peritonitis meconial.

Un estudio reciente de Hong Kong comparó el resultado final del embarazo en portadoras de HBsAg y madres control HBsAg (-). En el análisis multivariado, el estado de portador de HBsAg se asoció significativamente con la diabetes

mellitus gestacional (OR, 2,04), hemorragia preparto (OR, 2,18) y amenaza de parto prematuro (OR: 2,007). La asociación con el parto prematuro a menos de 34 semanas no alcanzó significancia estadística (OR: 3,52, $p < 0,060$). El estado de portador de HBsAg no se asoció con hemorragia intraventricular fetal, preeclampsia o la rotura de membranas preparto. Este estudio no evaluó el impacto del HBeAg ni la viremia. Como se mencionó anteriormente, sin embargo, un amplio estudio de Wong y col. comparó 824 mujeres positivas para HBsAg y 6 281 controles; no encontró diferencias en la edad gestacional al nacimiento, peso al nacer, incidencia de parto prematuro, tasa de nacimiento de pequeños para edad gestacional, rotura prematura de membranas, ictericia neonatal, asfixia perinatal, anomalías congénitas y mortalidad perinatal [56].

HEPATITIS B CRÓNICA: IMPACTO DEL EMBARAZO SOBRE EL CURSO DE LA INFECCIÓN

El embarazo es bien tolerado por las portadoras de hepatitis B. El incremento de la producción hormonal de corticoides adrenales, estrógenos y progesterona pueden tener efectos inmunosupresores que podrían incrementar los niveles del ADN VHB [57]. Los estrógenos han mostrado efectos supresores de la expresión del VHB [58].

Söderstrom y col. no encontraron cambios estadísticamente significativos en la viremia durante el embarazo; sin embargo, los niveles se incrementaron en más de 1 log en 25% de madres HBeAg (-) [59]. Lin y col.



sugirieron que la disminución repentina del nivel de cortisol inmediatamente después del parto podría ser análoga al retiro repentino de esteroides [60]. Con esta disminución, hipotéticamente se ha demostrado que algunas madres portadoras HBeAg (+) pueden tener aclaramiento del HBeAg o incluso seroconvertir a anti-HBe después del parto. Estos eventos fueron observados frecuentemente 1 a 2 meses después del parto, cuando el rebote de la respuesta inmune puede ocurrir. Después de analizar datos de 40 madres portadoras HBeAg, se encontró una tasa de aclaramiento de HBeAg de 12,5%, después del parto. Los predictores preparto del aclaramiento de HBeAg después del parto no parecen correlacionarse con la edad, paridad o codón de la parada pre-core o mutaciones del promotor core basal. Títulos bajos de HBeAg (< 1:650) se asocian con aclaramiento posparto del HBeAg. Aunque la diferencia entre los genotipos B y C (16% versus 0%) no fue estadísticamente significativa, merece una evaluación posterior en vista del número limitado de casos [60].

LACTANCIA MATERNA

En los años 70s' y 80s', diversos trabajos informaron sobre la transmisión del VHB a través de la leche materna. Un estudio de Hong Kong demostró que 72% de las muestras de leche materna de madres HBsAg (+) contenía HBsAg [61-63]. Como resultado, algunos grupos en varios países prohibieron la lactancia materna en esta población.

La contraindicación de la lactancia materna se basa en el hecho de que la mayoría de estos niños llegaría a ser portador crónico de hepatitis B y desarrollar secuelas, incluyendo progresión a cirrosis y desarrollo de CHC. En 1975, sin embargo, Beasley y col. comunicaron una tasa de infección de 53% en los lactantes amamantados, frente a 60% en los bebés alimentados con fórmula [64]. Ninguno de estos niños se sometió a la inmunoprofilaxis o la vacunación. Con el protocolo actual de HBIG al nacer y la vacunación para hepatitis B a todos los bebés de madres HBsAg (+), las tasas de transmisión del VHB son inferiores a 5% en los Estados Unidos [25].

Recientemente, Hill y col. compararon el riesgo de transmisión del VHB a los niños alimentados con leche materna y fórmula. Todos los niños recibieron HBIG al nacer, junto con la primera dosis de vacuna contra la hepatitis B recombinante. Las dosis de vacuna restantes les fueron aplicadas a 1 y 6 meses de edad. La tasa global de infección en esta cohorte de 369 recién nacidos fue 2,4%. En las mujeres que amamantaron, el riesgo de transmisión vertical fue 0% (intervalo de confianza al 95%, 0 a 3,6); para las mujeres que alimentaron con fórmula, fue 3% (IC95% 1,5 a 6,3, $p = 0,063$) [65]. Resultados similares habían informado previamente Tseng y col. [66] en Hong Kong y por De Martino y col. [67] en Italia. El riesgo de transmisión parece ser baja y comparable para los bebés alimentados con fórmula o lactancia materna después de la administración de HBIG al nacer, seguida por una serie de tres inyecciones de vacuna. Esto coincide con la reciente declaración de la

Academia Americana de Pediatría, donde se indica que la lactancia no está contraindicado para los bebés nacidos de madres que son HBsAg (+) [68]. Debido a que la positividad de HBeAg confiere un mayor riesgo de transmisión vertical, se considera que también podría aumentar el riesgo de transmisión durante la lactancia.

Aunque los bebés que han sido vacunados pueden ser amamantados, las madres portadoras del VHB no deben participar en la donación de leche materna. De acuerdo con la información de prescripción, no se recomienda el uso de lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina durante la lactancia. Aunque lamivudina parecía ser segura cuando era usada por las madres infectadas por el VIH, para prevenir la transmisión del VIH a sus recién nacidos durante la lactancia, la lactancia debe ser evitada si existen otras opciones de alimentación, debido a la escasez de datos publicados sobre la seguridad de la lactancia en madres con infección VHB que reciben tratamiento antiviral.

CARCINOMA HEPATOCELULAR DURANTE EL EMBARAZO

La aparición de carcinoma hepatocelular (CHC) durante el embarazo es extremadamente rara en el embarazo, con una incidencia de 1 por cada 100 000 mujeres en los EE UU (entre 1991 y 1995) [69]. En una revisión de la literatura mundial, Cobey y Salem [70] encontraron 33 gestantes con CHC, la mayoría en África y Asia; se registró otros cinco casos en 2005 y 2006 [71-74]. En la serie de Cobey y Salem, 20 de 33 mujeres murieron a los pocos días de la presentación inicial, lo que



indica que el embarazo tiene un efecto adverso sobre el pronóstico del CHC [70]. Este resultado puede deberse a un efecto adverso del entorno hormonal del embarazo sobre la progresión de la enfermedad y un posible efecto 'protumoral' de los estrógenos [75]. Las náuseas, vómitos, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, con posible pérdida de peso son las quejas más comunes, con hepatomegalia o tumoración palpable a la exploración física. La hipoglucemia severa, probablemente una manifestación de un síndrome paraneoplásico, fue descrito como una primera manifestación del CHC durante el embarazo en un caso reportado en Perú [73]. Las lesiones a menudo se las observa en la ecografía o durante la evaluación por elevación de la alfa-fetoproteína en suero materno. Es de destacar que las enzimas hepáticas pueden estar dentro de los límites normales. La ecografía es el paso inicial en la evaluación de tumoraciones hepáticas en el embarazo, pero no puede diferenciarse de forma fiable las masas hepáticas sólidas o quísticas. La resonancia magnética sin contraste tiene un rol importante en la diferenciación de tumoraciones hepáticas en el embarazo.

El embarazo tiene claramente un efecto adverso sobre los resultados de CHC [73]. Los recién nacidos sobrevivieron en 57% de los casos, pero el resultado materno en la mayoría de casos fue la muerte, con solo 4 de 29 pacientes que lograron sobrevivir hasta los 12 meses o más después del diagnóstico [70,74]. Debido a este pobre resultado materno, se ha hecho hincapié en la terminación temprana del embarazo seguido de la resección tumoral, siempre que sea posible [73].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol*. 2005;34(Suppl 1):S1-3.
2. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, Busuttill RW. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2007;31(6):1243-48.
3. Echevarría-Mayo JM. Etiología y patogenia de las hepatitis víricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(1):45-56.
4. Quirós-Roldán E, Torti C, Carosi G. Los nuevo virus de la hepatitis no-A no-E y su efecto patógeno. *Med Clin (Barcelona)*. 2004;122(14):552-4.
5. Méndez M, Arce M, Kruger H, Sánchez S. Prevalencia de marcadores serológicos de hepatitis vírica en diversos grupos de población del Perú. *Bol Oficina Sanit Panam*. 1989;106(2):127-38.
6. Vildósola H, Farfán G, Colan E, Delgado G, Mendoza L, Pineda R, et al. Prevalencia del antígeno de superficie del virus de hepatitis B en población general de costa sierra y selva del Perú. Reporte preliminar. *Rev Gastroenterol Peru*. 1990;10(3):96-101.
7. Chang J, Zavaleta A, Phillips I. Seroepidemiología de hepatitis B en cuatro comunidades de la selva central del Perú. *Rev Med Exp*. 1997;14(1):34-9.
8. Cabezas C, Suarez M, Romero G, Carrillo C, García MP, Reátegui J, et al. Hiperendemicidad de hepatitis viral B y delta en pueblos indígenas de la Amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2006;23(2):114-22.
9. Cabezas C. Hepatitis viral B y delta en el Perú: epidemiología y bases para su control. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2007;24(4):378.
10. Bayas JM, Bruguera M. Vacuna antihepatitis B. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas*. 2da ed. Barcelona: Masson; 2003:281-304.
11. L. Hierro Llanillo. Hepatitis B en niños y gestantes. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29(Supl 2):72.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal hepatitis B through enhanced case management—Connecticut, 1994–95, and the United States, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Re*. 1996;45(27):584-7.
13. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, et al. Prevention of the HBsAg carrier state in newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomized placebo-controlled study. *Lancet*. 1984;1:921-6.
14. Lees SD, Lo KJ, Tsai YT, Wu JC, Wu TC, Yang ZL, et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1988;2:833-4.
15. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet*. 1975;2:740-1.
16. Cabezas C, Ramos F, Sánchez J. Elevada prevalencia de infección por virus de la hepatitis B y delta en población infantil de Huanta-Ayacucho. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease. 1996 April 21-25. Rome, Italy.
17. Cabezas C, Romero Y, Parihuanan R, Suárez M. Bajo riesgo de transmisión vertical del virus de la hepatitis B en un área hiperendémica del Perú. *Bol Soc Peru Enf Inf Trop*. 1997;6:5.
18. Vásquez S, Cabezas C, García B, Torres R, Larrabure G, Suarez M, et al. Prevalencia de portadores de HBsAg y anti-HBs en gestantes residentes en áreas de diferente endemicidad de HVB en departamentos del Centro-Sur del Perú. *Rev Gastroenterol Peru*. 1999;19(2):23-7.
19. Maya Gambarin-Gelwan. Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2007;11:945–63.
20. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Stevens CE, Wang KY, Sun TS, Hsieh FJ, Szmuness W. Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 1981;2(8243):388–93.
21. Wong VC, Ip HM, Reesink HW, Lelie PN, Reerink-Brongers EE, Yeung CY, Ma HK. Prevention of the HBsAg



- carrier state on newborn infants of mothers who are chronic carriers of HBsAg and HBeAg by administration of hepatitis-B vaccine and hepatitis-B immunoglobulin. Double-blind randomized placebocontrolled study. *Lancet*. 1984;1(8383):921-6.
22. 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 Recomm Rep*. 2005;54(RR-16):1-31.
 23. Okada K, Kamiyama I, Inomata M. e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. *N Engl J Med*. 1976;294(14):746-9.
 24. Beasley RP, Trepo C, Stevens CE. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol*. 1977;105(2):94-8.
 25. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive-active immunization. *JAMA*. 1985;253(12):1740-5.
 26. Xu DZ, Yan YP, Choi BC. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67(1):20-6.
 27. Giraud P, Drouet J, Dupuy JM. Letter: Hepatitis-B virus infection of children born to mothers with severe hepatitis. *Lancet*. 1975;2:1088-9.
 28. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:1514-8.
 29. Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol*. 1994;44(2):144-51.
 30. Levy M, Koren G. Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol*. 1991;8(3):227-32.
 31. Ornoy A, Tenenbaum A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echo, measles, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):446-57.
 32. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serological markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol*. 2005;11(23):3582-5.
 33. Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract*. 2003;57(2):100-2.
 34. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2004;10(3):437-8.
 35. Hann HWL, Hann RS, Maddrey WC. Hepatitis B virus infection in 6,130 unvaccinated Korean-Americans surveyed between 1988 and 1990. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):767-72.
 36. Zhu QR, Ge YL, Gu SQ. Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(19):1604-9.
 37. Yu H, Zhu QR, Gu SQ. Relationship between IFN-g gene polymorphism and susceptibility to intrauterine HBV infection. *World J Gastroenterol*. 2006;12(18):2928-31.
 38. Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med*. 2005;33(10):S332-9.
 39. Milich DR, Jones JE, Hughes JL. Is a function of the secreted hepatitis B e antigen to induce immunologic tolerance in utero? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(17):6599-603.
 40. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003;38(5):1075-86.
 41. Wang JS, Zhu QR. Infection of the fetus with hepatitis B e antigen via placenta. *Lancet*. 2000;355(9208):989.
 42. Li XM, Shi MF, Yang YB. Effect of hepatitis B immunoglobulin on interruption of HBV intrauterine infection. *World J Gastroenterol*. 2004;10(21):3215-7.
 43. Xiao XM, Li AZ, Chen X. Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007;96(3):167-70.
 44. Li XM, Yang YB, Hou HY. Interruption of HBV intrauterine transmission: a clinical study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(7):1501-3.
 45. Lai CL, Chien RN, Leung NWY, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF. A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 1998;339(2):61-8.
 46. Yuan J, Lin J, Xu A. Antepartum immunoprophylaxis of three doses of hepatitis B immunoglobulin is not effective: a single-center randomized study. *J Viral Hepat*. 2006;13(9):597-604.
 47. Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10(4):294-7.
 48. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serological markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol*. 2005;11(23):3582-5.
 49. Van Os HC, Drogendijk AC, Fetter WP. The influence of contamination of culture medium with hepatitis B virus on the outcome of in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(1):152-9.
 50. Mirochnick M, Capparelli E. Pharmacokinetics of antiretrovirals in pregnant women. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(15):1071-87.
 51. Johnson MA, Moore KH, Yuen GJ. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):41-66.
 52. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(8):936-62.
 53. Wong S, Chan LY, Yu V. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol*. 1999;16(9):485-8.
 54. To WW, Cheung W, Mok KM. Hepatitis B surface antigen carrier status and its correlation to gestational hypertension. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*.



- 2003;43(2):119-22.
55. Pastorek JG, Miller JM, Summers PR. The effect of hepatitis B antigenemia on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3 Pt1):486-9.
56. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol.* 2005;43(5):771-5.
57. Lin HH, Chen PJ, Chen DS. Postpartum subsidence of hepatitis B viral replication in HBeAg-positive carrier mothers. *J Med Virol.* 1989;29(1):1-6.
58. Almog Y, Klein A, Adler R. Oestrogen suppresses hepatitis B virus expression in male athymic mice transplanted with HBV transfected Hep G-2 cells. *Antiviral Res.* 1992;19(4):285-93.
59. Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(11):814-9.
60. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(3):605-9.
61. Woo D, Cummins M, Davies PA, Harvey DR, Hurkey R, Waterson AP. Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London hospitals. *Arch Dis Child.* 1979;54(9):670-5.
62. Chen DS, Hsu NH, Sung JL, Hsu T-C, Hsu S-T, et al; The Hepatitis Steering Committee and the Hepatitis Control Committee. A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers. *JAMA.* 1987;257(19):2597-603.
63. Wong VC, Lee AKY, Ip HMM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(11):958-65.
64. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breastfeeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet.* 1975;2(7938):740-1.
65. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049-52.
66. Tseng RYM, Lam CWK, Tam J. Breastfeeding babies of HBsAg positive mothers [letter]. *Lancet.* 1988;2(8618):1032.
67. De Martino M, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, Vieruci A. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breastfeed? *Arch Dis Child.* 1985;60(10):972-4.
68. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, Naylor AJ, O'Hare, et al; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005;115:496-506.
69. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med.* 1999;340(10):745-50.
70. Cobey FC, Salem RR. A review of liver masses in pregnancy and a proposed algorithm for their diagnosis and management. *Am J Surg.* 2004;187(2):181-91.
71. Imkie M, Myers SA, Li Y, Fan F, Bennett TL, Forster J, Tawfik O. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma arising in a background of focal nodular hyperplasia: a report of 2 cases. *J Reprod Med.* 2005;50(8):633-7.
72. Nam SW, Baek JT, Kang SB, Lee DS, Kim JI, Cho SH, Park SH, Han JY, Ahn BM, Kim JK, Chung KW. A case of the hepatocellular carcinoma during the pregnancy and metastasis to the left atrium. *Korean J Hepatol.* 2005;11(4):381-5.
73. Cedron Cheng H, Piscocoya Rivera A, Bussalleu Rivera A, Huerta-Mercado Tenorio J. [Severe hypoglycemia as first manifestation hepatocarcinoma in pregnancy: case report]. *Rev Gastroenterol Peru.* 2005;25(2):206-9 [in Spanish].
74. Alvarez de la Rosa M, Nicolás-Pérez D, Muñiz-Montes JR, Trujillo-Carrillo JL. Evolution and management of a hepatocellular carcinoma during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(4):437-9.
75. De Maria N, Manno M, Villa E. Sex hormones and liver cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002;193:59-63.