

Protocolo clínico de Hepatitis y embarazo

Grado en Medicina Universidad Jaime I

Autor: María Navío Anaya

Tutor: Eva María Moya Artuñedo

Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario La Plana

Fecha de última actualización: 25-4-2017

Instituciones responsables: Universidad Jaime I y Hospital la Plana

Participantes:

- **María Navío Anaya:** estudiante de medicina de 6º curso de la Universidad Jaime I.
- **Eva María Moya Artuñedo:** médico adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana.

Director del protocolo

- **Eva María Moya Artuñedo:** médico adjunto del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana.

TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su AUTORIZACIÓN para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y CERTIFICA que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

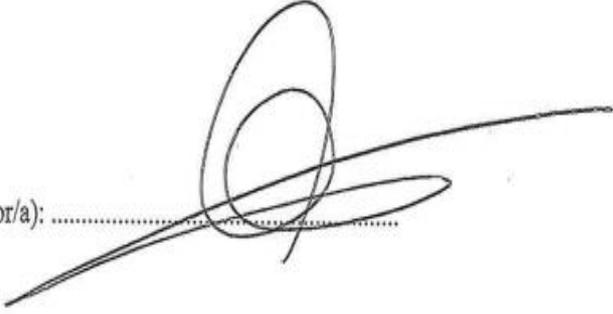
TÍTULO del TFG: HEPATITIS Y ELIBANAZO

ALUMNO/A: MARÍA NAUJO ANAYA

DNI: 48596407-Y

PROFESOR/A TUTOR/A: EVA MARIA MOYA ARTUÑEDO,

Fdo (Tutor/a):



COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Resumen.

Las hepatitis virales representan el 33% de la enfermedad hepática en la mujer embarazada. Los programas de screening materno y la vacunación universal en los lactantes han reducido significativamente las tasas de transmisión materno-fetal. En nuestro país las hepatitis más frecuentes son: hepatitis B (VHB), con una prevalencia de 1/1000 en la gestante y hepatitis C (VHC), inferior al 3% en la población general. Aunque no tenemos un tratamiento específico, es importante el estricto control del embarazo para prevenir, reducir y controlar la posible infección neonatal.

El presente trabajo, ha consistido en la realización de un protocolo asistencial adaptado a nuestro entorno. Este protocolo se establecerá en el Hospital Universitario de la Plana. El objetivo de este trabajo, es crear un screening estandarizado y sistematizado, que permita evitar los efectos perjudiciales sobre la madre y el recién nacido. Otros aspectos importantes discutidos en dicho protocolo son la evidencia en el uso de cesárea electiva versus parto vaginal y la posibilidad de la lactancia materna, así como el tipo de fármaco antiviral a utilizar teniendo en cuenta su eficacia y potencial efecto teratogénico.

Para elaborar el protocolo, se ha realizado una búsqueda sistematizada para obtener las mejores evidencias científicas del tema.

Palabras clave: *"Hepatitis", "embarazo", "antivirales", "lactancia materna", "cesárea electiva", "screening", "lamivudina", "transmisión de madre a hijo".*

Abstract.

Viral hepatitis accounts for 33% of liver disease in pregnant women. Maternal screening programs and universal vaccination of infants have led to significant reductions in the rate of mother-to-child transmission. In our country, the most common types of hepatitis are: hepatitis B virus (HBV) where prevalence of infection is 1/1000 among pregnant women and hepatitis C virus (HCV), which affects less than 3% of the general population. Although we do not have standardized treatment protocols, regular monitoring throughout the various stages of pregnancy is important in the prevention and management of neonatal infections.

Thus, the present work has focused on the realization process of a complete assistance protocol that can be adapted to our environment. This treatment protocol will be established in the University Hospital of La Plana. The objective of this work is to create a standardized and systematic screening procedure that will allow us to prevent prejudicial impacts on mothers and newborns. Some of the other important aspects that are discussed here include the effects of

elective caesarean section vs. vaginal delivery on breastfeeding initiation, in accordance with the information that is available. Additionally, the type of antiviral drug that should be used based on its efficacy and potential teratogenic effect.

Keywords: *“Hepatitis”*, *“Pregnancy”*, *“antivirals”*, *“Breastfeeding”*, *“Elective caesarean section”*, *“screening”*, *“Lamivudine”*, *“mother-to-child transmission”*.

EXTENDED SUMMARY.

Objectives.

The objective of this work has been to develop an Assistance Protocol for the department of Gynaecology and Obstetrics at the University Hospital of La Plana, with the aim of providing proper management, diagnosis and treatment of viral hepatitis in pregnant women as well as effective screening of maternal-fetal infections.

Method/elaboration process.

The present work has been carried out by a team of professionals at the department of Gynaecology and Obstetrics of the Hospital of La Plana. Those mainly involved in the elaboration of this protocol were; Eva María Moya Artuñedo, physician associate at “Hospital de la Plana” and supervisor of the Assistance Protocol, along with María Navío Anaya, medical student at “Universidad Jaime I”.

This project began in October 2016, when Supervisor Eva Moya met with the student to discuss the procedure of forming a basic structure for the Assistance Protocol as well as its implementation. During this meeting, they assessed how best to proceed and the different steps to follow in the development process of this Project.

The starting point for the realization of this protocol was a systematic review of the scientific evidence relating to this subject matter. The information model consisted of two parts;

- 1) The first one referred to the articles found in the main databases, such as ‘PubMed’, from which different articles of great scientific value were obtained.

This section also included the main systematic reviews obtained from the ‘Cochrane Library’ and ‘Uptodate’;

- 2) The following part focused on analysing the information available in the main research societies, such as ‘SEGO’, which is endorsed by the Spanish Society of Experts in Obstetrics (the “Protocolo Clínico de Barcelona”, the “American Gynaecological & Obstetrical Society”) ... and once all this information was reviewed and retained, the present work was elaborated.

The tutor monitored the progress at all times through different meetings and by telematic contact.

Results/conclusions.

The outcome of this project has been the creation of an Assistance Protocol for the department of Gynaecology and Obstetrics at the University Hospital of La Plana, which is based on up-to-date information of the highest level of scientific evidence.

Viral hepatitis accounts for 33% of cases of liver disease seen in pregnant women. The general conclusion that we can deduct from our work, is that the clinical management of pregnant women with viral hepatitis does not differ significantly from that of a non-pregnant patient. However, conducting tests during gestation is of great interest and especially in the prevention of mother-to-child transmission.

A screening test should be offered to all pregnant women by a midwife during their first consultation. This must be carried out in the corresponding health center and the procedure repeated in the third trimester. Only screening tests for hepatitis B and hepatitis C infections are approved.

Pregnancy is generally well tolerated in the case of hepatitis B virus (HBV) infection. Even in patients with chronic HBV, who do not have advanced liver disease. Various factors must be assessed when determining the management of pregnant women with HBV, including the treatment indications, the predictable duration of therapy, the potential adverse effects on the fetus and the risk of developing a resistance to drugs.

The following drugs can be used safely during pregnancy: lamivudine, telbivudine and tenofovir. Infants who received HBIG and the first dose of the hepatitis B vaccine at birth can

be breastfed. The first choice for prenatal testing is amniocentesis, yet a transplacental approach should be avoided. Mothers should be monitored closely during the postpartum period. Prophylactic cesarean is not indicated other than in specific cases.

On the other hand, pregnancy is also well tolerated in mothers infected with the hepatitis C virus (HCV) and there is usually no progression in liver disease. Different factors are also controlled. HCV treatment with ribavirin and pegylated interferon is contraindicated in women who are pregnant. It is possible for HCV-infected mothers to breastfeed. The first choice for prenatal testing is amniocentesis, yet a transplacental approach should be avoided.

The most common type of acute viral hepatitis in pregnant women is type A. Outpatient management of this pathology is suitable. Hepatitis A virus (HAV) infection does not change the mode of delivery and breastfeeding is possible.

In the case of Hepatitis D virus (HDV), it is necessary to rule out coinfection with Hepatitis B virus (HBV).

Finally, we must remember that the infection rate of Hepatitis E virus (HEV) is relatively low. Nevertheless, we must practice a strict control of the pregnancy when pathological conditions are present, because of the risk factors for the progression of hepatitis.

Presentación oficial del protocolo al servicio.

Las hepatitis virales representan el 33% de la enfermedad hepática en la mujer embarazada. Los programas de screening materno y la vacunación universal en los lactantes, han reducido significativamente las tasas de transmisión materno-fetal. En nuestro país, las hepatitis más frecuentes son: hepatitis B (VHB) con una prevalencia de 1/1000 en la gestante y hepatitis C (VHC) inferior al 3% en la población general. Aunque no tenemos un tratamiento específico, es importante el estricto control del embarazo para prevenir, reducir y controlar la posible infección neonatal.

El objetivo del presente protocolo consiste en la realización de un protocolo asistencial adaptado a nuestro medio. Este protocolo se presentará oficialmente al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de la Plana. La población diana a la que va dirigido son todas las gestantes que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.

ÍNDICE.

1. Introducción.

2. Objetivos.

- 2.1 Objetivo general.
- 2.2 Objetivos específicos.

3. Población diana.

4. Criterios de inclusión.

5. Criterios de exclusión.

6. Proceso de búsqueda y elaboración.

- 6.1 Metabuscadores.
- 6.2 Guías de práctica clínica.
- 6.3 Biblioteca Cochrane.
- 6.4 Pubmed.
- 6.5 Sociedades de Investigación e Instituciones de Referencia.
- 6.6 Preguntas estructuradas que llevaron a la búsqueda de evidencia.
- 6.7 Métodos utilizados para formular recomendaciones.
- 6.8 Conflicto de intereses.

7. Protocolo clínico de hepatitis y embarazo.

- 7.1 Generalidades de hepatitis virales.
- 7.2 Virus de hepatitis B (VHB).
 - 7.2.1: Infección por VHB y manifestaciones clínicas.
 - 7.2.2: Diagnóstico de infección materna, cribado y riesgo vertical.
 - 7.2.3: Medidas terapéuticas en la gestante infectada por VHB.
 - 7.2.4: Tratamiento antiviral en la gestante infectada por VHB.
 - 7.2.5: Manejo terapéutico para evitar transmisión vertical.
 - 7.2.6 Métodos de elección para el diagnóstico prenatal.
 - 7.2.7 Vía de parto, lactancia, posparto y seguimiento posnatal.
- 7.3 Virus de hepatitis C (VHC).
 - 7.3.1: Diagnóstico de infección materna, cribado y riesgo de infección vertical.
 - 7.3.2: Medidas terapéuticas en la gestante infectada por el VHC.
 - 7.3.3: Tratamiento en la gestante infectada por VHC.
 - 7.3.4: Métodos de elección para el diagnóstico prenatal.
 - 7.3.5 Vía de parto, lactancia, posparto y seguimiento posnatal.
- 7.4 Virus de hepatitis A (VHA).
- 7.5 Virus de hepatitis D (VHD).
- 7.6 Virus de hepatitis E (VHE).

8. Anexo.

- 8.1 Definiciones, conceptos y algoritmos.
- 8.2 Proceso de implantación.
- 8.3 Proceso de monitoreo y evaluación.
- 8.4 Proceso de actualización del protocolo.
- 8.5 Declaración de intereses por parte de los participantes.

9. Protocolo reducido para el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana.

10. Bibliografía.

1. Introducció.

Las hepatitis virales constituyen un 33% de la patología hepática en las gestantes. Los programas de detección materna y la vacunación universal en los lactantes han reducido significativamente las tasas de transmisión maternofetal. En nuestro medio, las hepatitis más frecuentes tienen una prevalencia que no debemos menospreciar, especialmente en las de mayor relevancia clínica. El virus de la hepatitis A (VHA), así como el virus de la hepatitis B (VHB), presentan una incidencia similar en torno a 1 de cada 1000 gestantes afectadas. No obstante, si contemplamos los casos del VHB de manera crónica en la gestante, la prevalencia aumenta a un número de entre 5-15 embarazos de cada 1.000 (1). España, es considerada zona de prevalencia intermedia, con aproximadamente 2% de población infectada. Con la introducción de la vacunación sistémica universal en la década de los 90 la prevalencia ha disminuido. No obstante, los inmigrantes procedentes de áreas de alta incidencia han hecho aumentar relativamente el porcentaje.(2)

Por otro lado, el virus de la hepatitis C en nuestro medio, se sitúa por debajo del 3% en la población general y presenta una tasa de transmisión vertical de 8-10% en la mujer embarazada(3), la prevalencia de la infección aguda transmitida por vía parenteral y sexual es baja.

En función de lo expuesto, resulta evidente que debemos unificar las conclusiones extraídas de los estudios previamente realizados tanto a nivel nacional, como internacional, y así, crear un protocolo, lo más universal posible y adaptado a nuestro medio, que nos permita prevenir y controlar de la manera más eficiente la transmisión materno-fetal.

Aunque no podamos ofrecer tratamiento específico, es importante enfocar correctamente el manejo del embarazo con tal de prevenir, disminuir y controlar la posible infección neonatal. Por esta razón, es importante la necesidad de un método de screening estandarizado y sistematizado dirigido a todas las gestantes que pertenezcan al área de salud 3 del Hospital de la Plana, que nos permita evitar los efectos nocivos tanto en la madre como en el embrión y el feto. Actualmente contamos con el screening serológico del VHB y el VHC avalado por el Ministerio de Sanidad que se solicita a todas las gestantes en el primer y tercer trimestre de gestación.

Este screening, supone una estrategia de detección precoz de la enfermedad y método sensible que cumple los criterios necesarios para poder establecerse como cribado. Se trata de una enfermedad relativamente común y de graves consecuencias, se conoce la historia natural del virus en la gestante así como sus efectos en el embrión y en el feto. Además, la prevención de la transmisión maternofetal reduce la morbimortalidad, constituyéndose como un método de fácil aplicación, inocuo para la embarazada y de un coste razonable.

En el presente protocolo nos vamos a centrar en las dos hepatitis con más relevancia clínica, como es el caso del VHB y VHC, pese a ello, no obviaremos los aspectos más importantes del resto VHA, Virus hepatitis D (VHD) y Virus Hepatitis E (VHE).

2. Objectivos.

2.1 Objetivo general:

Elaborar un protocolo clínico destinado al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Plana para garantizar una correcta prevención, diagnóstico y tratamiento de las hepatitis virales.

2.2 Objetivos específicos:

- Identificar a las gestantes que han contraído una hepatitis vírica aguda o crónica mediante el screening desde la primera visita.
- Adoptar las medidas necesarias preventivas para evitar la infección durante el parto.

3. Población diana.

- Todas las gestantes que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.

4. Criterios de inclusión.

- Todas las gestantes controladas que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.
- Todas las gestantes que hayan contraído la infección durante el embarazo que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.
- Todas las gestantes portadoras de hepatitis crónica que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.

5. Criterios de exclusión.

- Todas las gestantes no controladas que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.
- Todas las gestantes que no hayan contraído la infección durante el embarazo que pertenecen al área de salud 3 del Hospital de la Plana.
- Todas las gestantes que no sean portadoras de hepatitis crónica que pertenecen al área de salud 3 del hospital de la Plana.

6. Proceso de búsqueda y elaboración.

Para iniciar la realización de este protocolo, comenzamos por la búsqueda sistematizada de la evidencia científica de la que se dispone actualmente sobre el tema de interés. La búsqueda de dicha información se realizó en Octubre de 2016 en dos lenguas distintas: Español e Inglés. Las principales fuentes de información que fueron utilizadas son las siguientes:

6.1 Metabuscadores: principalmente se utilizó “**uptodate**”, para realizar una búsqueda correcta primero nos introducimos en el apartado de especialidad médica de Ginecología y Obstetricia y a continuación escribimos las palabras clave de nuestra búsqueda: “hepatitis”, “pregnancy”. Con estos datos aparecieron un total de más de 1000 resultados. A través del Abstract y el año de publicación (inferior a 10) seleccionamos los que trataban nuestro tema y finalmente analizamos únicamente dos para la elaboración de nuestro protocolo:

- Hannah Lee, MD. Anna SF Lok, MD Hepatitis B and pregnancy 2016 upToDate pag 3.
- Kriese S, Heneghan M. Autoimmune hepatitis. Medicine. 2011 upToDate;39(10):580-584.

6.2 Guías de práctica clínica: “*Infobase*”, “*National guideline*”, “*S.N.S del Ministerio de Sanidad. Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio*” y “*Conselleria de Sanitat. Guía del control básico del embarazo en la Comunidad Valenciana*”.

6.3 Biblioteca Cochrane:

Para realizar la búsqueda utilizamos tres criterios: restricción de fecha de publicación de 10 últimos años (2006-2016), estado de documento nuevo y restricción por palabras clave (“*hepatitis*”, “*pregnancy*”, “*antivirals*”, “*screening*”). Con todo ello finalmente seleccionamos una revisión sistemática.

- ➔ Sangkomkamhang, U., Lumbiganon, P. and Laopaiboon, M. (2009). Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

6.4 Pubmed:

Para la realización de la búsqueda lo primero fue obtener los términos “Mesh” de nuestras palabras claves: “pregnancy”, “hepatitis”, “autoinmune”. Con ello obtuvimos 6914 artículos. Después se determinaron una serie de filtros: “fecha de publicación no superior a diez años”, “artículos completos y gratuitos” y “especie humana” con ello obtuvimos 96 artículos. A continuación para acotar más nuestra

búsqueda leímos el “abstract” únicamente de aquellos que hacían referencia a publicaciones que se centraban en nuestro tema. En base a lo expuesto finalmente seleccionamos un metaanálisis y nueve artículos que fueron analizados más detalladamente:

- *Beasley, R., I-Sen Shiao, Stevens, C. and Meng, H. (1975). Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis b. The Lancet, 306(7938), pp.740-741.*
- *Chang, M., Gavini, S., Andrade, P. and McNabb-Baltar, J. (2014). Caesarean Section to Prevent Transmission of Hepatitis B: A Meta-Analysis. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, 28(8), pp.439-444.*
- *Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance. (2016). Medicine, 95(40), p.e266c.*
- *Han, G., Cao, M., Zhao, W., Jiang, H., Wang, C., Bai, S., Yue, X., Wang, G., Tang, X. and Fang, Z. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology, (2011); 55(6), pp.1215-1221.*
- *Yi, W., Pan, C., Hao, J., Hu, Y., Liu, M., Li, L. and Liang, D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. Journal of Hepatology, 2014; 60(3), pp.523-529.*
- *Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. Nat Rev Immunol 2005;5, 215-29.*
- *Chutaputti, A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2000; 15(5 (Suppl.)), pp.E156-E163.*
- *Mast, E., Hwang, L., Seto, D., Nolte, F., Nainan, O., Wurtzel, H. and Alter, M. Risk Factors for Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection Acquired in Infancy. The Journal of Infectious Diseases, 1995; 192(11), pp.1880-1889.*
- *Motte, A., Blanc, J., Minodier, P. and Colson, P. Acute hepatitis A in a pregnant woman at delivery. International Journal of Infectious Diseases, 2009; 13(2), pp.e49-e51.*
- *Price J. An update on hepatitis B, D and E viruses. Top antivir Med 2014;21: 157-63.*

6.5 Instituciones de referencia.

- ***Protocolo de hepatitis viral crónica y gestación en el hospital clínico de Barcelona:*** se trata de una excelente fuente de información de referencia tanto nacional como internacional de gran utilidad para la elaboración del protocolo que nos detalla minuciosamente el manejo de las hepatitis virales en la gestación. Tiene una alta rigurosidad científica así como fuentes bibliográficas de gran validez.
- ***Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia:*** La información que encontramos en ella está avalada por la sociedad española de expertos en Obstetricia y se fundamenta sobre una base bibliográfica de alta rigurosidad científica. Sin duda alguna supone una de las fuentes de referencia para la elaboración de nuevos protocolos clínicos del ámbito de la ginecología y la obstetricia.
- ***American Gynecological Obstetrical Society:*** en ella encontramos un artículo de gran validez interna que nos habla de todas las hepatitis virales.
- ***The American College of Obstetricians and Gynecologists:*** encontramos únicamente información sobre la hepatitis B y C pero la fuente de la que procede es fiable y metodológicamente correcta.
- ***Hepatitis y embarazo (Elsevier Masson):*** Ducarme G, Schnee M, Dochez V. Hepatitis y embarazo. EMC - Ginecología-Obstetricia. 2016;52(2):1-12.

6.6 Preguntas clínicas estructuradas que llevaron a la búsqueda e evidencia.

Preguntas referentes a la bibliografía:

- ¿Disponemos de artículos y revisiones sistémicas acerca del manejo clínico de la hepatitis en la gestante para prevenir la transmisión materno-fetal?
- ¿La información contenida en dichos artículos y revisiones sistémicas tiene un nivel de evidencia alto equiparable al de ensayos clínico aleatorizados controlados (IA) y metaanálisis?
- ¿Existen protocolos asistenciales realizados por instituciones de referencia sobre la hepatitis y el embarazo?
- ¿Dichos protocolos nos esquematizan y facilitan el manejo clínico para la prevención de la transmisión materno-fetal?

Preguntas referentes al protocolo:

- ¿Aunque no exista tratamiento específico se debe instaurar un screening para detectar las gestantes con hepatitis víricas agudas y crónicas con tal de prevenir la transmisión vertical?
- ¿En qué tipo de hepatitis está indicado realizar dicho screening según la evidencia científica?
- ¿Está indicado el tratamiento antiviral a todas las gestantes que en el screening tuvieron resultados positivos?
- ¿Las medidas destinadas a evitar la transmisión de hepatitis víricas en el neonato reducen de manera significativa la morbimortalidad en este?
- ¿Existen pautas de antivirales seguras que debemos conocer para evitar efectos adversos en el neonato?
- ¿La lactancia materna está contraindicada en los diferentes tipos de hepatitis?
- ¿Se debe indicar cesárea profilácticas en gestantes con hepatitis víricas?

6.7 Métodos utilizados para formular recomendaciones.

Se ha realizado una valoración crítica de la evidencia siguiendo el sistema preestablecido CASPe para los artículos. La información también ha sido previamente supervisada por la directora del protocolo Eva María Moya Artuñedo.

Además, el protocolo se ha presentado en una sesión en el Servicio de Ginecología y Obstetricia de la Plana donde ha sido valorado por los distintos profesionales, junto con una versión reducida que se aportará a “Intranet” del Hospital.

Las supervisiones por parte de la tutora y la realizada en la sesión en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana están basadas en métodos de consenso informal.

Las recomendaciones han sido realizadas basándonos principalmente en Uptodate y en la biblioteca Cochrane donde encontramos revisiones sistematizadas. En algunas ocasiones no existe evidencia suficiente para realizar recomendaciones, en nuestro protocolo en caso de realizarlas quedan reflejadas en la bibliografía.

6.8 Conflicto de intereses.

No ha existido conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones y acciones.

7. PROTOCOLO CLÍNICO DE HEPATITIS Y EMBARAZO.

7.1 Generalidades de hepatitis virales.

Las hepatitis virales, suponen la causa más frecuente de ictericia durante el embarazo y pueden contraerse en cualquier trimestre. No son más frecuentes ni más graves durante la gestación (exceptuando la hepatitis E y la hepatitis herpética).

Es importante saber que el 80-90% de las hepatitis virales son asintomáticas. De no ser así, el diagnóstico clínico de la forma aguda debe contener tres criterios: pertenencia a un grupo de riesgo, evolución clínica con una fase preictérica (síndrome pseudogripal de 3-10 días de duración) seguida de una fase icterica con antecedentes de contagio reciente.

Características principales de las hepatitis virales agudas durante el embarazo					
	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tiempo de incubación	2-6 semanas	1-6 meses	1-3 meses	1-6 meses	2-6 semanas
Síntomas	Moderados	Asintomática	Asintomática	Asintomática co infección con VHB	Graves con mortalidad considerable
Anomalías fetales	No	Rara vez, parto prematuro	No	No	No
Transmisión vertical	Probable	Sí	Sí	No demostrada	Sí

7.2 VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB).

7.2.1 INFECCIÓN POR VHB Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El VHB, es un virus de ADN no teratógeno que se transmite por vía sanguínea, sexual y vertical. La edad de infección, determina el riesgo de cronicación, de tal manera, que si la infección es perinatal aproximadamente un 90% desarrollarán una infección crónica, mientras que si la infección se produce en adultos, el riesgo es inferior al 5%. Los programas de detección materna y la vacunación universal en los lactantes han reducido significativamente las tasas de transmisión.

La infección por VHB consta de 3 fases: inmunotolerante, inmuno activa y fase de portador inactivo.(2)

En la mayor parte de las ocasiones la infección por el VHB es asintomática, aunque pueden aparecer manifestaciones inespecíficas. Dicha infección, supone la causa más frecuente de ictericia en la embarazada(4). Si la infección se encuentra en un estadio avanzado puede afectar a la función hepática aunque esta situación es poco frecuente.

Las manifestaciones clínicas de la reactivación de hepatitis crónicas son similares a la hepatitis aguda, encontramos aumento de DNA VHB acompañado de elevación de transaminasas con IgM antiHBc negativa.

La reactivación, no es infrecuente en el posparto debido a los cambios inmunológicos que acontecen durante el mismo. Siempre que exista sospecha clínica de reactivación de VHB debemos descartar la superinfección por el VHD. Por tanto, aunque se trate de una infección que suele ser leve durante la gestación y no se asocie con aumento de teratogénesis y mortalidad, existe un cierto índice de partos prematuros y recién nacidos de bajo peso. (5)

7.2.2 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA, CRIBADO Y RIESGO VERTICAL.

Para confirmar la infección materna es imprescindible el patrón serológico. La persistencia de HBsAg positivo en sangre durante 6 meses define la infección crónica por el VHB.

Interpretación	HBsAg	AntiHBs	AntiHBc (IgG)	AntiHBc (IgM)
Infección aguda	+/-	-	-	+/-
Infección crónica	+	-	+	-
Infección curada	-	+	+	-
Vacuna	-	+	-	-

El screening se realiza a todas las gestantes en la primera analítica solicitada por la matrona en el centro de salud correspondiente y se repite en el tercer trimestre. Los parámetros que se determinan son HBsAg y Ac VHB. Si el screening es positivo ampliaremos el estudio solicitando:

- Determinación de DNA del VHB (carga viral) y HBeAg que son los mejores parámetros para valorar el riesgo de transmisión maternofetal, la cual es máxima en el periodo de periparto, debido al contacto con sangre materna y secreciones cervicovaginales.
- Marcadores para conocer la función hepática y el grado de actividad citolítica: pruebas bioquímicas y perfil hepático con transaminasas cada tres meses durante la gestación(6) y pruebas de coagulación.

7.2.3 MEDIDAS TERAPEÚTICAS EN LAS GESTANTES INFECTADAS POR VHB.

En el primer contacto con el paciente debemos solicitar el perfil completo de VHB que permite realizar una valoración de la actividad de la infección y determinar la fase evolutiva en la que nos encontramos. Remitiremos al servicio de digestivo únicamente los casos en los que exista infección activa o alteración significativa de la función hepática para una correcta valoración. De no ser así, se volverá a valorar el perfil hepático en el tercer trimestre de gestación.

En segundo lugar, es necesario descartar enfermedades concomitantes de transmisión sexual mediante la realización de cultivos estandarizados vaginales y endocervicales junto al perfil serológico del VHC.

También, es recomendable la valoración del estado serológico de la pareja, de este modo, remitiremos al médico de atención primaria en caso de que esta no esté inmunizada y presente HBsAg negativo para completar la vacunación.

7.2.4 TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LA GESTANTE INFECTADA POR VHB.

Seguidamente, si la madre se encuentra en fase de infección crónica por el VHB no estará indicado el tratamiento en todos los casos, reservándose este, para la fase inmunoactiva de la infección, aparición de complicaciones clínicas que afecten a la función hepática o estado de inmunosupresión que aumente el riesgo de reactivación.

No obstante, si la gestante ya seguía un tratamiento previo al embarazo, este, debe ser mantenido, con la variación de modificar la pauta a fármacos seguros durante el periodo de gestación y lactancia.

Es importante saber que la lamivudina (3TC) constituye el antiviral con mayor experiencia en la gestación(2).

Otro agente, como la telbivudina, también reduce la transmisión maternofetal y su administración es segura durante el embarazo(7).

Tenofovir raramente presenta resistencias por ello es interesante en las madres jóvenes que en el futuro puedan volver a beneficiarse de tratamiento antiviral para su enfermedad hepática.

Por tanto, podemos concluir que son terapias seguras durante el embarazo y la lactancia las tres opciones anteriormente expuestas: lamivudina, telbivudina y tenofovir.(8)

7.2.5 MANEJO TERAPÉUTICO PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN VERTICAL.

Profilaxis pasiva-activa.

Se trata de la medida más establecida con alta eficacia protectora, consiste en la administración de Inmunoglobulina específica contra VHB (HBIG), 100 UI (0.5ml) junto con la inyección de la primera dosis de la vacuna VHB antes de las 12 horas de vida.(2)

Posteriormente, se procederá a la cumplimentación del resto de dosis de acuerdo al calendario vacunal (pauta 0-1/2-6 meses).

La HBIG junto con la vacunación completa se debe aplicar en todos los casos.

Pueden existir fallos en esta medida derivados de la transmisión previa intraútero, el incumplimiento de las pautas citadas y la falta de generación de HBsAc.

Tratamiento antiviral materno.

El presente tratamiento, está indicado a partir de la semana 28 de gestación manteniéndose hasta los 4 meses posparto. Las pacientes que cumplan criterios de iniciar tratamiento deberán ser remitidas a la unidad de digestivo donde se llevará un adecuado control. Por las razones antes expuestas, los fármacos de elección para prevenir la transmisión vertical por tratarse de pautas seguras son: tenofovir, lamivudina y telbivudina.

El tratamiento antiviral no siempre está indicado, y requiere de valoración riesgo/beneficio y consenso con la paciente. Actualmente solo lo consideramos cuando la carga viral del VHB supera las 10^7 unidades /milímetro o la paciente tiene antecedentes de gestaciones previas con hijos DNA positivo.(2)

7.2.6 MÉTODOS DE ELECCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

El método de elección en caso de tener que realizar el diagnóstico prenatal es la amniocentesis, la cual, pese a tener un riesgo bajo de transmisión vertical demostrado en numerosos estudios(9), puede no ser segura en caso de DNA o HBeAg positivo.

Frente a lo expuesto, debemos tomar ciertas precauciones antes de disponernos a realizar la prueba. Así, es necesario solicitar control serológico previo, conocer el grado de actividad y evitar traspasar la placenta durante la prueba.

Tras el procedimiento podemos recurrir al uso de HBIG (600UI antes de las 24 horas) en los casos de alto riesgo (3º trimestre, carga viral detectable, amniocentesis transplacentaria).

Podemos concluir, que siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria.

7.2.7 VÍA DE PARTO, LACTANCIA, POSTPARTO Y SEGUIMIENTO POSNATAL.

Manejo de la gestante durante el parto.

Lo primero que se debe hacer es cuantificar la carga viral al ingreso (ADN VHB y HBeAg) tanto en las mujeres que durante la gestación dispusieran de terapia antiviral, como de aquellas en las que desconozcamos el perfil de actividad en el 3º trimestre.

El beneficio de la cesárea en la prevención de la transmisión contra VHB no es necesario(10). De tal manera, que la infección por VHB no modifica la vía de parto.

El uso de procedimientos invasivos en la gestante con carga viral detectable está contraindicado.(11)

Lactancia materna.

La transmisión del VHB durante la lactancia es poco probable especialmente en los lactantes que recibieron la profilaxis adecuada. Por esta razón, aunque detectemos VHB en la leche materna, la administración de HBIG al nacimiento junto con la pauta completa de la vacunación evitan el riesgo de infección(12).

La lactancia materna también es posible en las mujeres en tratamiento con antivirales, siempre y cuando se administres pautas seguras. Como ya se comentó anteriormente, los antivirales seguros en la lactancia son: lamivudina, tenofovir y telbivudina(8).

De igual modo, concluimos, que la lactancia tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHB.

Posparto.

En los meses sucesivos al parto, especialmente, al inicio, existe un aumento del riesgo de reactivación de VHB debido a los cambios inmunológicos que acontecen. Por ese motivo, las pacientes que han llevado tratamiento antiviral dispondrán de consultas al servicio de digestivo para valorar y hacer un seguimiento del estado de la infección. Por otro lado, a los casos a los que únicamente se les pautó tratamiento antiviral para la profilaxis de infección vertical deberán mantener el tratamiento hasta cuatro meses posparto, para evitar el efecto rebote de la terapia(13). El seguimiento posnatal será llevado a cabo por el servicio de pediatría(2).

7.3 VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).

El VHC es un virus ARN no teratógeno que se transmite por vía sexual, vertical y parenteral. Existen 80 subtipos de genotipos distintos que no se correlacionan con la transmisión vertical pero sí con la virulencia siendo el 1 y el 4 los más virulentos(14). En Europa, predominan el genotipo 1b y 2. La prevalencia mundial se sitúa entre 2.5 y 3.5% y en la mujer embarazada es del 1%(2).

La infección aguda, es asintomática y la ictericia solo se observa en el 20% de los casos, si presenta otros síntomas son inespecíficos y similares al del resto de hepatitis. La infección crónica se produce en el 55-90% de los casos, de este porcentaje una parte puede evolucionar a cirrosis e incluso hepatocarcinoma y otras secuelas hepáticas de interés si la infección avanza considerablemente(1).

El riesgo de cronificación es del 80% en los casos de VHC adquirido de forma perinatal.

La transmisión al feto puede producir un retraso de crecimiento intrauterino especialmente en los primeros meses de gestación (15).

7.3.1 DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA, CRIBADO Y RIESGO DE INFECCIÓN VERTICAL.

El screening del VHC se realiza a todas las gestantes en la primera analítica solicitada por la matrona en el centro de salud correspondiente y se repite en el tercer trimestre. El parámetro que se determina es el anticuerpos anti VHC.

Si en el screening obtenemos un resultado positivo, puede tratarse, tanto de infección crónica como de infección curada. Para verificar que realmente estamos ante una infección crónica, es preciso determinar el RNA VHC y comprobar que persiste durante más de seis meses.

En caso de positividad, la evaluación de la función hepática y la búsqueda de una posible cirrosis o insuficiencia de un órgano son indispensables para la estratificación y el pronóstico. En cambio, la biopsia hepática puede diferirse hasta después del parto.

La transmisión maternofetal se efectuará por vía vertical y de forma predominante en el periparto(16). El índice de transmisión es de 5-7% si solo presentan infección por VHC.

El porcentaje de infección vertical puede aumentar en determinadas situaciones, como en la coinfección de VHC- VIH con un porcentaje superior, entorno al 15-18%(17). La ruptura prematura de membrana y los procedimientos invasivos también aumenta el riesgo. Por último la carga viral (RNA VHC positiva) es un factor a tener en cuenta que supone un porcentaje de infección vertical de alrededor de 4-12% de los casos(1).

7.3.2 MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN LA GESTANTE INFECTADA POR EL VHC.

Como ya hemos expuesto, si el screening es positivo, debemos solicitar el perfil completo de VHC que nos permita realizar una valoración de la actividad de la infección y determinar la fase evolutiva en la que nos encontramos. Se volverá a valorar el perfil hepático en el tercer trimestre de gestación.

En segundo lugar, es necesario descartar enfermedades concomitantes de transmisión sexual mediante la realización de cultivos estandarizados vaginales y endocervicales junto al perfil serológico del VHC.

En este caso, es especialmente importante conocer la serología del VHB, de manera que si la paciente no se encuentra inmunizada, debe ser vacunada para evitar la coinfección por el VHB que agravaría la hepatopatía.

A nivel analítico, hay un aspecto que debemos tener en cuenta en la progresión del VHC durante el embarazo, durante el 2-3º trimestre la carga viral suele incrementarse mientras que las transaminasas disminuyen. Después del parto, el efecto es inverso y vemos un aumento de las transaminasas y una disminución de la carga viral.

7.3.3 TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LA GESTANTE INFECTADA POR VHC.

Los tratamientos habituales de la hepatitis C, están contraindicados durante la gestación. Se ha demostrado el efecto teratógeno de la ribavirina, fármaco considerado dentro de la clasificación X de la FDA. La ribavirina debe suspenderse 4-6 meses antes de la concepción. Está justificada la interrupción del embarazo si la gestante lleva tratamiento de mantenimiento con ribavirina.

El otro fármaco es el interferón pegilado que corresponde a la clasificación C de la FDA. Contraindicado también durante la gestación por producir graves consecuencias sobre el crecimiento fetal(18).

La FDA aprobó la asociación de dos antivirales a finales de 2014 sofosbuvir y ledispavir que fueron clasificados dentro de la categoría B. Estos fármacos solo deben prescribirse si existe un potencial beneficio justificado que supere el riesgo asociado a su uso en la madre y feto.

7.3.4 MÉTODOS DE ELECCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO PRENATAL.

El método de elección para el diagnóstico prenatal al igual que en el caso de la VHB es la amniocentesis que puede no ser segura en caso de RNA VHC positivo.

Por ello, debemos tomar ciertas precauciones antes de disponernos a realizar la prueba como solicitar RNA VHC previo, conocer el grado de actividad y evitar traspasar la placenta durante la prueba. Siempre valorando el riesgo-beneficio que supone practicar la prueba especialmente en los casos de insuficiencia cervical, ruptura prematura de membrana o amenaza de parto prematuro(2).

7.3.5 VÍA DE PARTO, LACTANCIA, POSPARTO Y SEGUIMIENTO POSNATAL.

Manejo de la gestante durante el parto y vía de parto.

La medida a seguir está determinada por la presencia de RNA VHC durante el 3º trimestre de la gestación. De tal manera que un valor de RNA VHC negativo nos permite tratar a la paciente de igual modo que una gestante sana.

En cambio, si se detecta RNA VHC positivo en el tercer trimestre o el valor se desconoce la conducta cambia y debemos tomar una serie de medidas:

- Solicitar RNA VHC cualitativo y cuantitativo al ingreso.
- Evitar la ruptura prematura de membrana prolongada(2);
 - ✓ A término: Iniciar la finalización activa de la gestación sin optar por conducta expectante, idealmente antes de 6 horas de RPM.
 - ✓ Pretérmino; en este caso debemos solicitar una determinación urgente del RNA en todos los casos de RPM para facilitar el manejo; junto con la obtención del líquido amniótico vaginal y la valoración del riesgo beneficio de practicar una amniocentesis diagnóstica.
- Evitar procedimiento invasivos.

En cuanto a la vía de parto la evidencia científica nos dice que no debemos hacer cesárea profiláctica(19).

Lactancia.

La lactancia materna no está contraindicada a pesar de que el VHC esté presente en la leche materna, no obstante hay que prestar especial atención en caso de lesión en el pezón que pueda producir sangrado(20).

Por tanto podemos concluir que la lactancia tiene bajo riesgo de transmisión y que es compatible con la madre infectada por VHC.(2)

Posparto.

Se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría en caso de RNA VHC positivo.

Para verificar si realmente se ha producido infección vertical se debe comprobar que los anticuerpos anti VHC son positivos a los 18 meses de vida junto con la positividad del RNA VHC en dos determinaciones separadas de un intervalo de tiempo comprendido entre 3-6 meses.

7.4 VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA).

El VHA es un virus ARN no teratógeno, ubicuo y de transmisión orofecal. Supone la hepatitis aguda más frecuente (1/1000 embarazos). La gestación no agrava la hepatitis y tampoco aumenta el bajo riesgo de evolución a hepatitis fulminante.

Es asintomática antes de los 6 años, y cuando se manifiesta el 70% lo hace en forma de ictericia cutáneo mucosa que más tarde desaparece. No existe una forma crónica.

La detección de IgM anti VHA indica infección aguda, aunque puede persistir varios meses. La IgG confiere una inmunidad definitiva y aparece meses más tarde. La IgG también es positiva después de la inmunización contra el VHA(21).

La presentación clínica durante la gestación es idéntica a la de las pacientes no embarazadas.

El tratamiento es ambulatorio en la mayor parte de los casos, requiriendo de ingreso únicamente ante vómitos incoercibles, encefalopatía u otra clínica que comprometa la vida.

El riesgo fetal sólo debe considerarse cuando la infección aparece en el tercer trimestre por el riesgo de parto pretérmino. El manejo clínico no difiere del que se realiza en las no embarazadas. La transmisión maternofetal es baja y depende de la viremia materna en el momento del parto(22).

Sin embargo, en caso de hepatitis A confirmada en la madre en el tercer trimestre de embarazo, para evitar la transmisión maternofetal puede considerarse la administración de Ig 48 horas antes del nacimiento(23).

Si estamos ante una hepatitis A aguda no grave no hay razón para inducir el parto o efectuar una cesárea(24). La lactancia no está contraindicada(25).

La vacuna contra el VHA se puede utilizar durante la gestación. Dado el mayor riesgo de complicaciones obstétricas asociadas a la hepatitis A, esta vacuna se recomienda si aparece algún caso de hepatitis A entre los allegados de la madre si esta no ha sido inmunizada previamente(26).

7.5 VIRUS DE LA HEPATITIS D (VHD).

El virus de la hepatitis D está formado por moléculas de ARN y no se considera teratógeno. Su transmisión se produce por vía parenteral y sexual. Tiene un periodo de incubación de 45 a 180 días. Requiere de la coinfección por el VHB, por esta razón siempre que la gestante presente Ag HBs positiva se debe descartar.

Se trata de una infección excepcional durante el embarazo(27). En caso de infección crónica, el riesgo de progresión a cirrosis se produce en el 70-80% de los casos.

El método diagnóstico es serológico con la aparición de anticuerpos anti- VHD. La presencia de Ag VHD o ARN VHD indica infección aguda(28).

Aunque el periodo de gestación no incrementa el riesgo de hepatitis fulminante y de infección crónica, es necesario valorar la lesión hepática ya que la coinfección VHB-VHD supone la hepatitis más grave.

Si en el parto existe actividad significativa del virus o enfermedad asociada como la fibrosis grave se debe pautar interferón pegilado.

Aunque no disponemos de vacuna para este virus, la protección contra el VHB nos protege al mismo tiempo del VHD.

7.6 VIRUS DE LA HEPATITIS E (VHE).

El virus de la hepatitis E está formado por moléculas de ARN. Este, se trata de un virus no teratógeno, ubicuo y de transmisión orofecal. Es más frecuente en personas que residen o han viajado a zonas endémicas (Sudeste Asiático, México, Magreb, Oriente Medio...).

Es habitual encontrar en los pacientes infectados por el VHE el antecedente de haber consumido alimentos no cocinados especialmente carne de cerdo o ciervo y agua no tratada.

La curación tras la infección aguda suele ser total con un riesgo mínimo o nulo de progresar a hepatitis crónica. Presenta síntomas inespecíficos que debutan entre los 15-60 días tras la infección y no difieren del resto de hepatitis, fiebre, astenia e ictericia(29).

El diagnóstico de base es serológico con la presencia de ARN VHE, IgM anti VHE e IgG anti VHE. En las pacientes inmunodeprimidas con alta sospecha clínica se deben confirmar los resultados negativos con una segunda prueba debido a la posibilidad de falsos negativos(30).

A diferencia del resto de hepatitis en el caso del VHE la gestación sí que puede incrementar el riesgo de progresión a hepatitis sintomática en un 25% de las gestantes infectadas e incluso producir hepatitis fulminante y mortalidad cercana al 15-20% (31). Si la infección supone un riesgo vital para la madre la interrupción del embarazo está indicada(32).

Es importante saber que el riesgo de aborto, así como el índice de parto prematuro y la mortalidad perinatal están incrementados. La transmisión vertical se produce en el 50-90% de las ocasiones y conlleva índices elevados de mortalidad neonatal(33).

Aunque exista una vacuna en desarrollo hasta la fecha únicamente contamos con medida preventivas.

8. Anexos.

8.1 Definiciones, conceptos y algoritmos:

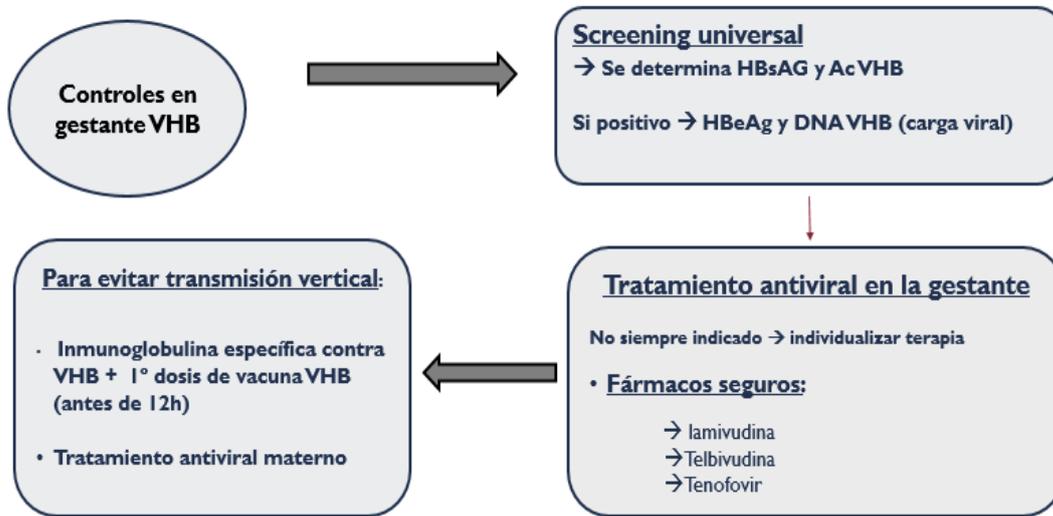
Hepatitis B: infección vírica del hígado que puede dar lugar tanto a un cuadro agudo como a una enfermedad crónica. El virus que la produce, pertenece a la familia Hepadnaviridae (ADN hepatotrópico) y puede producir necrosis hepatocelular e inflamación. Se transmite por contacto con la sangre u otros líquidos corporales de una persona infectada. Se estima que hay 240 millones casos que padecen la infección crónica.

Hepatitis C: es una enfermedad infecciosa que afecta principalmente al hígado y es causada por el virus de la hepatitis C (VHC). La infección aguda es por lo general asintomática, pero la infección crónica puede producir lesión en el hígado y a la larga originar cirrosis. En algunos casos, los pacientes con cirrosis también presentan insuficiencia hepática, cáncer de hígado y varices esofágicas potencialmente fatales.

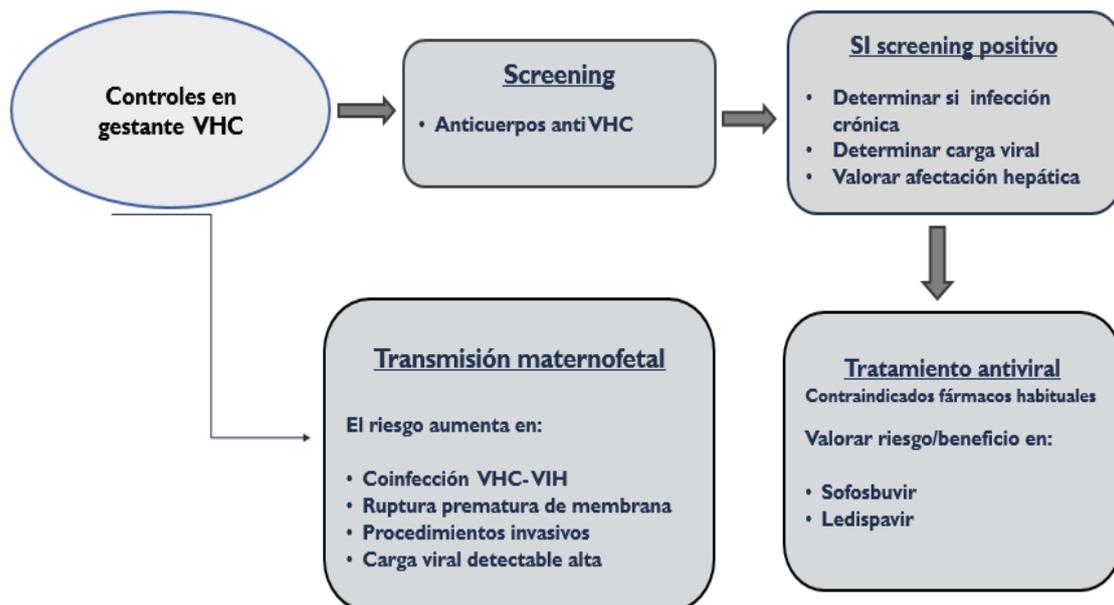
Hepatitis A: es la enfermedad infecciosa que más comúnmente produce hepatitis aguda en nuestro medio. Es causada por el virus de la hepatitis A (VHA), cuyo reservorio natural es solamente humano. No existe una forma crónica y tampoco causa lesión permanente sobre el hígado.

	Screening 1º trimestre	Screening 3º trimestre
VHA	No está indicado	No está indicado
VHB	Determinación de: HBsAg y Ac VHB . Si positivo: Ampliar estudio con cargar viral y HBeAg	Nueva valoración de: HBsAg y Ac VHB .
VHC	Determinación de: anti VHC Si positivo: ampliar estudio con RNA VHC (Si persiste >6 meses → infección crónica)	Nueva valoración: anti VHC
VHD	No indicado solo se valorará ante infección previa por VHB	No indicado
VHE	No indicado	No indicado

1. ALGORITMO DE MANEJO VHB EN LA GESTANTE.



2. ALGORITMO MANEJO VHC EN LA GESTANTE.



8.2 Proceso de implantación:

Se llevará a cabo desde el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana y los centros de salud adscritos a este (ambulatorios del área de salud tres). Para el proceso de implantación es necesaria la coordinación de las distintas especialidades de salud implicadas en la correcta ejecución del protocolo. Se tratarán detalladamente los contenidos del mismo, así como, la manera de proceder en una reunión explicativa a la que sería procedente que asistieran los coordinadores de los diferentes servicios (matronas y ginecólogos adjuntos del Hospital la Plana). Tras su implantación será necesario verificar y revisar en el plazo aproximado de un año que realmente se está siguiendo una sistemática adecuada y se alcanzan los objetivos previstos en la prevención de la transmisión maternofetal, derivados del funcionamiento del protocolo.

8.3 Proceso de monitoreo y evaluación:

El proceso de monitoreo y evaluación se llevará a cabo través de la revisión sistematizada de nuestros diagnósticos y el seguimiento exhaustivo de nuestros casos. Adaptando siempre la información a las principales recomendaciones del presente protocolo y los criterios clínicos que se han seguido para su elaboración.

8.4 Proceso de actualización del protocolo:

El protocolo será actualizado cada dos años. Para ello será necesaria una nueva revisión de la bibliografía disponible sobre el tema de interés enfocada especialmente a los cambios acontecidos en el manejo de la hepatitis y el embarazo durante ese periodo de tiempo, siempre adaptando toda la información a nuestro medio. Las modificaciones se implantarán en el nuevo protocolo siempre y cuando estén apoyadas por una base de evidencia científica de alta rigurosidad. Cuando se realicen los cambios oportunos se volverán a citar a todos los profesionales implicados en la ejecución del protocolo para informar de las nuevas variaciones.

8.5 Declaración de intereses por parte de los participantes

El principal interés que tienen los participantes del presente protocolo es la instauración de una guía clínica adaptada a nuestro medio, basada esta, en recomendaciones fundamentadas en evidencia científica, que nos permitan obtener una mejoría en la calidad de la asistencia clínica en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital la Plana; con la intención de diagnosticar, tratar y hacer un control exhaustivo de las hepatitis virales en las gestantes y evitar la transmisión maternofetal.

9. PROTOCOLO REDUCIDO PARA EL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBTETRICIA DEL HOSPITAL LA PLANA.

1. VHB EN LA GESTANTE.

Controles durante la gestación:

Screening VHB: se realiza a todas las gestantes en la primera analítica solicitada por la matrona en el centro de salud correspondiente y se repite en el tercer trimestre. Los parámetros que se determinan son HBsAG y Ac VHB. Si el screening es positivo ampliaremos el estudio solicitando:

- Determinación de DNA del VHB (carga viral) y HBeAg para valorar el riesgo de transmisión maternofetal.(2)
- Marcadores para conocer la función hepática y el grado de actividad citolítica: pruebas bioquímicas y perfil hepático con transaminasas cada tres meses durante la gestación y pruebas de coagulación.(2)

Manejo clínico en la gestante infectada por VHB.

- En el primer contacto con el paciente debemos solicitar el perfil completo de VHB → remitir al servicio de digestivo si infección activa o alteración de función hepática.
- En segundo lugar descartar enfermedades concomitantes de transmisión sexual mediante la realización de cultivos estandarizados vaginales y endocervicales junto al perfil serológico del VHB.(2)
- Conveniente la valoración del estado serológico de la pareja, así como la valoración del estado inmunológico de hijos anteriores y sobreinfección de VHD.

Tratamiento antiviral en la gestante infectada por VHB.

- Se pautará tratamiento antiviral en la madre únicamente en los siguientes casos: fase inmunoactiva de la infección, aparición de complicaciones clínicas o estado de inmunosupresión.
- Si la gestante ya seguía un tratamiento previo al embarazo este debe ser mantenido, con la variación de modificar la pauta a fármacos seguros en el embarazo (lamivudina, telbivudina y tenofovir).(8)

Manejo terapéutico para evitar transmisión maternofetal:

- **Profilaxis pasiva-activa:** administración de Inmunoglobulina específica contra VHB (HBIG), 100 UI(0.5ml) antes de las 12 horas + administración de la primera dosis de la vacuna VHB antes de las 12 horas de vida.(6)
- **Tratamiento antiviral materno:** Las gestantes que cumplan los criterios anteriormente expuestos. Mediante el uso de pautas seguras en la gestación: lamivudina, telbivudina y tenofovir.(8)

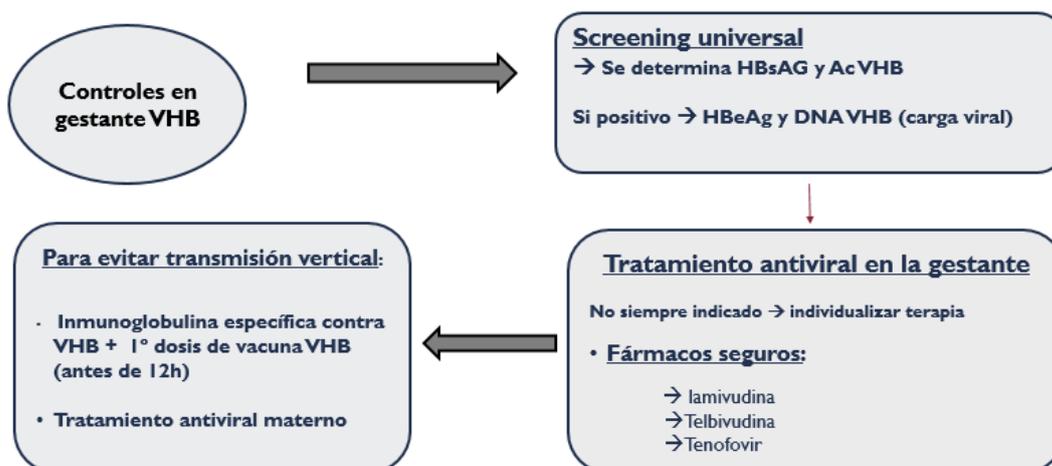
Método de elección para el diagnóstico prenatal: Siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria y conociendo previamente la carga viral.(9)

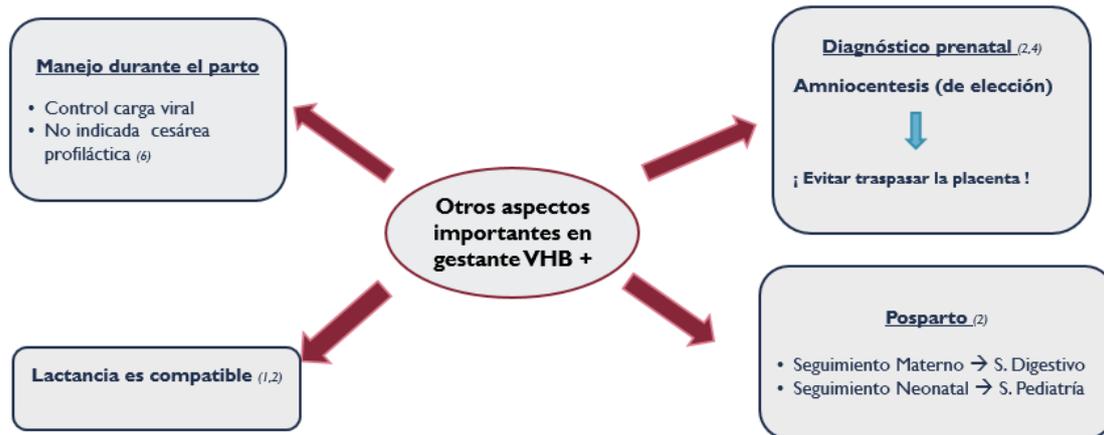
Vía de parto: la infección por VHB no modifica la vía de parto.(10)

Lactancia materna: tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHB. Los antivirales seguros durante la gestación (lamivudina, telbivudina y tenofovir), también son seguros durante la lactancia.(8)

Posparto: existe un aumento del riesgo de reactivación de VHB debido a los cambios inmunológicos que acontecen. Por ese motivo las pacientes con tratamiento antiviral dispondrán de consultas al servicio de digestivo para seguimiento.

El seguimiento posnatal será llevado a cabo por el servicio de pediatría.(2)





2. VHC EN LA GESTANTE.

Screening VHC: se realiza a todas las gestantes en la primera analítica solicitada por la matrona en el centro de salud correspondiente y se repite en el tercer trimestre. El parámetro que se determina es el anticuerpo anti VHC. Si obtenemos un resultado positivo:

- El siguiente paso es determinar si es infección crónica o infección curada. Para verificar que estamos ante una infección crónica es preciso determinar el RNA VHC y comprobar que persiste durante más de seis meses.(2)
- En caso de infección crónica es necesario valorar la función hepática y la existencia de posibles lesiones.

Manejo clínico en la gestante infectada por VHC:

- En primer lugar se debe solicitar el perfil completo de VHC, que se volverá a reevaluar en el tercer trimestre.
- En segundo lugar descartar enfermedades concomitantes de transmisión sexual mediante la realización de cultivos estandarizados vaginales y endocervicales junto al perfil serológico del VHC.
- Por último conocer la serología del VHB, de manera que si la paciente no se encuentra inmunizada debe ser vacunada para evitar la coinfección por el VHB que agravaría la hepatopatía.(2)

Tratamiento antiviral en la gestante infectada por VHC: Los tratamientos habituales de la hepatitis C están contraindicados durante la gestación.

- La ribavirina debe suspenderse 4-6 meses antes de la concepción por su efecto teratogénico.
- El interferón pegilado puede producir graves consecuencias sobre el crecimiento fetal.(18)

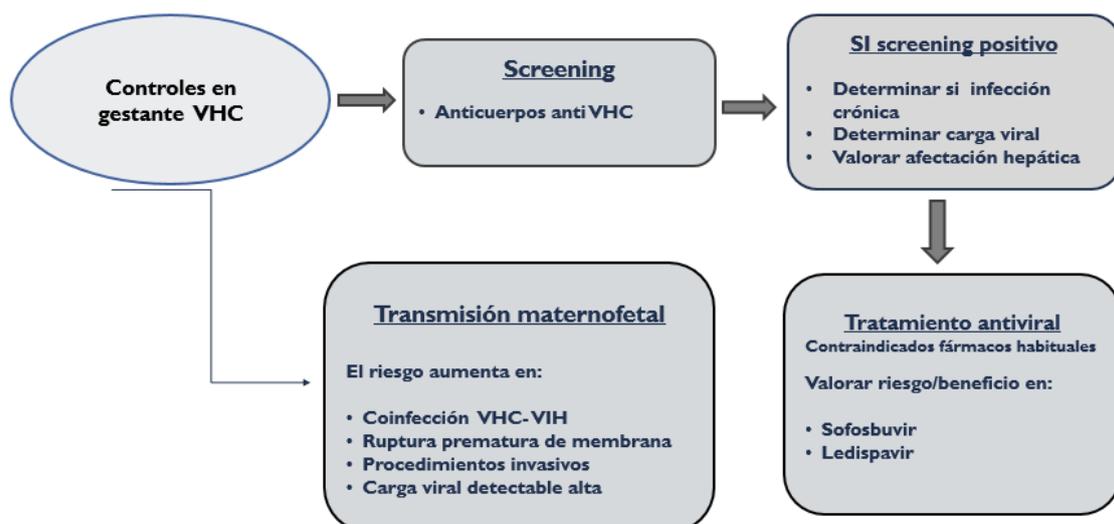
La FDA aprobó la asociación de dos antivirales a finales de 2014 sofosbuvir y ledispavir (categoría B). Estos fármacos solo deben prescribirse si existe un potencial beneficio justificado que supere el riesgo asociado a su uso en la madre y el feto.(2)

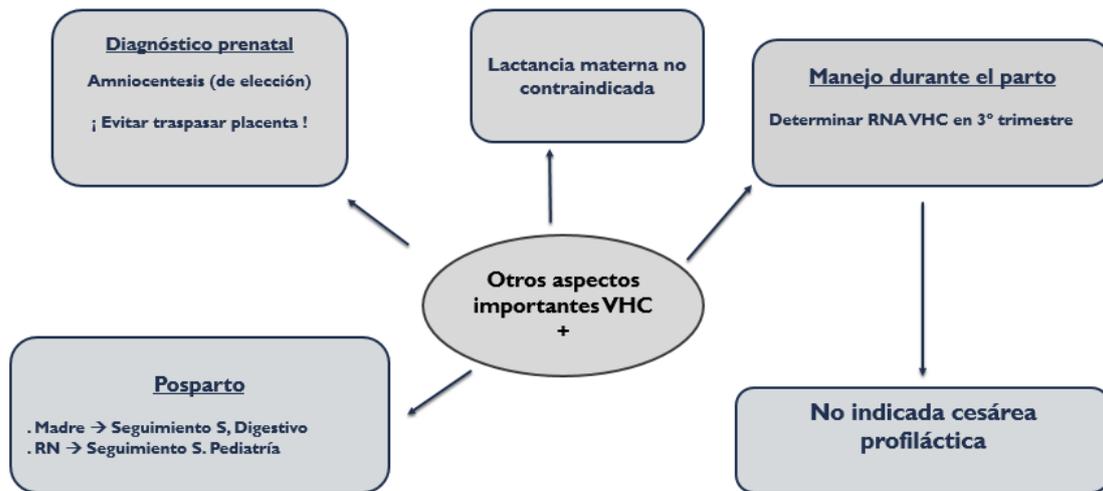
Método de elección para el diagnóstico prenatal: Siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria y conociendo previamente la carga viral.(14)

Vía de parto: la infección por VHC no modifica la vía de parto.(1)

Lactancia materna: tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHC.(2)

Posparto: Se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría en caso de RNA VHC positivo. Para verificar si realmente se ha producido infección vertical se debe comprobar que los anticuerpos anti VHC son positivos a los 18 meses de vida junto con la positividad del RNA VHC en dos determinaciones separadas de un intervalo de tiempo comprendido entre 3-6 meses.(2)





3. VHA EN LA GESTANTE.

Screening VHA: no está indicado.(1)

Diagnóstico de la gestante infectada por VHA:

- La detección de IgM anti VHA indica infección aguda acompañada de clínica inespecífica.
- Las IgG confiere inmunidad definitiva y aparece meses más tarde. Las IgG también es positiva después de la inmunización contra el VHA.(23)

Manejo clínico en la gestante infectada por VHA: tratamiento ambulatorio sintomático. Requiere de ingreso únicamente ante vómitos incoercibles, encefalopatía u otra clínica que comprometa la vida.(24)

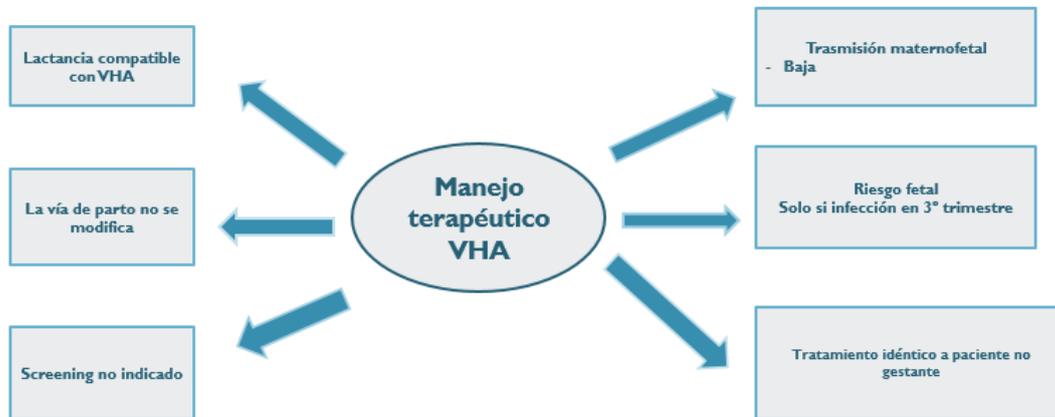
Método de elección para el diagnóstico prenatal: Siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria.

Manejo terapéutico para evitar transmisión maternofetal: En caso de hepatitis A confirmada en la madre en el tercer trimestre de embarazo, para evitar la transmisión maternofetal puede considerarse la administración de Ig 48 horas antes del nacimiento.(26)

Vía de parto: la infección por VHA no modifica la vía de parto.(22)

Lactancia materna: tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHA.(25)

Posparto: Se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría.



4. VHD EN LA GESTANTE.

Screening VHD: no está indicado, no obstante es recomendable conocer perfil serológico de VHD ante screening positivo de VHB.(2)

Diagnóstico de la gestante infectada por VHD: Es serológico mediante detección de anticuerpos anti- VHD. La presencia de Ag VHD o ARN VHD indica infección aguda.

Manejo clínico en la gestante infectada por VHD: es necesario valorar la lesión hepática ya que la coinfección VHB-VHD supone la hepatitis más grave.(27)

Método de elección para el diagnóstico prenatal: Siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria.(30)

Vía de parto: la infección por VHD no modifica la vía de parto.

Lactancia materna: tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHD.

Posparto: Se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría. En la madre si existe actividad significativa del virus o enfermedad asociada como la fibrosis grave se debe pautar interferón pegilado.(27)

5. VHE EN LA GESTANTE.

Screening VHE: no está indicado.

Diagnóstico de la gestante infectada por VHE: Mediante la detección de RNA VHE.

- IgM VHE: infección aguda
- IgG VHE: infección crónica.

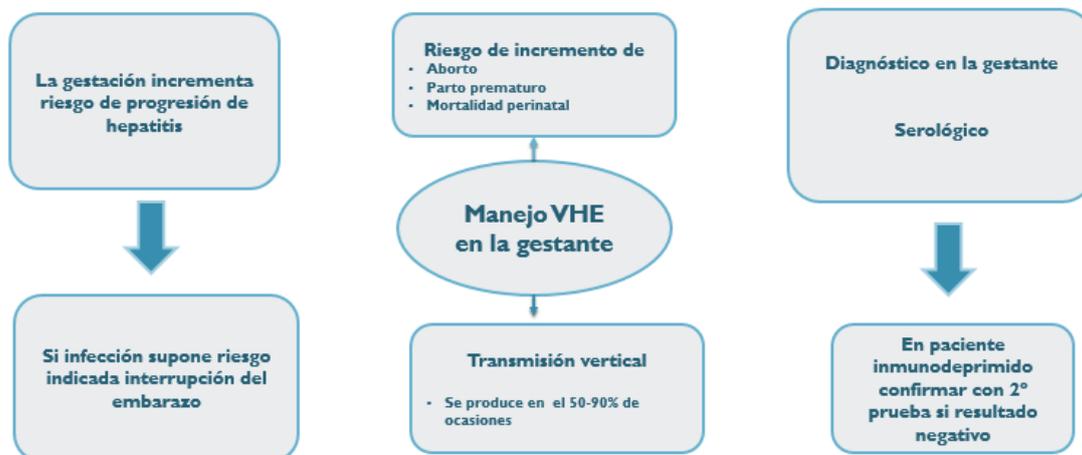
Manejo clínico en la gestante infectada por VHE: valorar función hepática en la gestante la gestación ya que el VHE sí que puede incrementar el riesgo de progresión a hepatitis sintomática Si la infección supone un riesgo vital para la madre la interrupción del embarazo está indicada.(32)

Método de elección para el diagnóstico prenatal: Siempre que sea necesario utilizar una prueba invasiva se realizará amniocentesis evitando que sea transplacentaria.(33)

Vía de parto: la infección por VHE no modifica la vía de parto.

Lactancia materna: tiene bajo riesgo de transmisión y es compatible en la madre con VHE.

Posparto: Se recomienda valoración por parte del servicio de pediatría. En la madre control por el servicio de digestivo.



10. Bibliografia

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O). Hepatitis y embarazo. (Actualizada en 2006). Guía práctica de asistencia. Disponible en: <http://S.E.G.O>.
2. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia (ICGON). Hepatitis viral crónica y gestación. (2012). Protocolos asistenciales Hospital clínic Barcelona.
3. Conselleria de Sanitat. Control básico del embarazo en la Comunidad Valenciana. 1st ed. [Valencia];,2002; pp.18-19.
4. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006; 5:231.
5. Jonas, M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International*, (2009); 29: pp.133-139.
6. Hannah Lee, MD. Anna SF Lok, MD Hepatitis B and pregnancy 2016 upToDate pag 3.
7. Han, G., Cao, M., Zhao, W., Jiang, H., Wang, C., Bai, S., Yue, X., Wang, G., Tang, X. and Fang, Z. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*, (2011); 55(6), pp.1215-1221.
8. e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. 2017 [cited 6 April 2017]. Available from: <http://www.e-lactancia.org>.
9. Yi, W., Pan, C., Hao, J., Hu, Y., Liu, M., Li, L. and Liang, D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *Journal of Hepatology*,2014; 60(3), pp.523-529.
10. Chang, M., Gavini, S., Andrade, P. and McNabb-Baltar, J. Caesarean Section to Prevent Transmission of Hepatitis B: A Meta-Analysis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2014; 28(8), pp.439-444.
11. Song, Y., Sung, J., Yang, S., Choe, Y., Chang, Y. and Park, W. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *European Journal of Pediatrics*, 2006; 166(8), pp.813-818.
12. Beasley, R., I-Sen Shiao, Stevens, C. and Meng, H. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis b. *The Lancet*, 1975; 306(7938), pp.740-741.
13. Visvanathan, K., Dusheiko, G., Giles, M., Wong, M., Phung, N., Walker, S., Le, S., Lim, S., Gane, E., Ngu, M., Hardikar, W., Cowie, B., Bowden, S., Strasser, S., Levy, M. and Sasaduesz, J. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut*, 2015; 65(2), pp.340-350.

14. Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol* 2005;5, 215-29.
15. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance. *Medicine*, 2016; 95(40), p.e266c.
16. Gibb, D., Goodall, R., Dunn, D., Healy, M., Neave, P., Cafferkey, M. and Butler, K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *The Lancet*, 2000; 356(9233), pp.904-907.
17. Tovo, P., Palomba, E., Ferraris, G., Principi, N., Ruga, E., Dallacasa, P. and Maccabruni, A. Increased Risk of Maternal-Infant Hepatitis C Virus Transmission for Women Coinfected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 25(5), pp.1121-1124.
18. Chutaputti, A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000; 15(5 (Suppl.)), pp.E156-E163.
19. McMenam, M., Jackson, A., Lambert, J., Hall, W., Butler, K., Coulter-Smith, S. and McAuliffe, F. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2008; 199(3), pp.315.e1-315.e5.
20. Mast, E., Hwang, L., Seto, D., Nolte, F., Nainan, O., Wurtzel, H. and Alter, M. Risk Factors for Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) and the Natural History of HCV Infection Acquired in Infancy. *The Journal of Infectious Diseases*, 1995; 192(11), pp.1880-1889.
21. Workowski KA, Bermant S, Centers for Disease control and prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, *MMWR Recomm Rep Morb mortal WKLY* 2010, 59; 1-110
22. Leikin, E., Lysikiewicz, A., Garry, D. and Tejani, N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstetrics & Gynecology*, 1996; 88(4), pp.690-691.
23. Fiore, A., Shapiro, C., Sabin, K., Labonte, K., Darling, K., Culver, D., Bell, b. and Margolis, H. Hepatitis A vaccination of infants: effect of maternal antibody status on antibody persistence and response to a booster dose. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003; 22(4), pp.354-359.
24. Motte, A., Blanc, J., Minodier, P. and Colson, P. Acute hepatitis A in a pregnant woman at delivery. *International Journal of Infectious Diseases*, 2009; 13(2), pp.e49-e51.
25. Daudi, N., Shouval, D., Stein-Zamir, C. and Ackerman, Z. Breastmilk Hepatitis A Virus RNA in Nursing Mothers with Acute Hepatitis A Virus Infection. *Breastfeeding Medicine*, 2012; 7(4), pp.313-315.
26. Duff, B. Hepatitis a vaccine: Ready for prime time. *Obstetrics & Gynecology*, 1998; 91(3), pp.468-471.

27. Hughes, S., Wedemeyer, H. and Harrison, P. Hepatitis delta virus. *The Lancet*, 2011; 378(9785), pp.73-85.
28. Price J. An update on hepatitis B, D and E viruses. *Top antivir Med* 2014;21: 157-63
29. Yi, W., Pan, C., Hao, J., Hu, Y., Liu, M., Li, L. and Liang, D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *Journal of Hepatology*, 2014; 60(3), pp.523-529.
30. Price J. An update on hepatitis B, D and E viruses. *Top antivir Med* 2014;21: 157-64
31. Navaneethan, U., Al Mohajer, M. and Shata, M. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver International*, 2008; 28(9), pp.1190-1199.
32. Sclair, S. and Schiff, E. An Update on the Hepatitis E Virus. *Current Gastroenterology Reports*, 2013; 15(2), p.304.
33. Patil, T., Deshpande, A., Gulhane, R., Bansod, Y., Shinde, N. and Patil, M. Clinical profile, maternal and fetal outcomes of acute hepatitis e in pregnancy. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 2014; 4(8), p.133.