

# TEMA 7. VIRUS DE HEPATITIS B Y EMBARAZO

J. Salmerón (*fsalmeronescobar@sepd.es*), A. Gila, A. Ruiz-Extremera (*arextrem@ugr.es*)

Unidad Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario "San Cecilio". Granada.

## Introducción

Aunque en la mujer gestante existe cierto grado de tolerancia inmune, el curso clínico de la infección crónica por VHB no cambia durante el embarazo. No obstante, hay que evitar las reactivaciones de la enfermedad, porque pueden ser peligrosas para la madre e incluso para el hijo. Se ha observado una relación significativa entre las embarazadas infectadas por el VHB y la diabetes gestacional<sup>1</sup>.

El riesgo de transmisión del VHB en las gestantes portadoras crónicas del VHB o con hepatitis aguda B (conocida como transmisión vertical) depende del estado serológico materno y de la carga viral en el momento del parto. La infección aguda del VHB en el primer trimestre de embarazo no representa ningún riesgo para el niño. En cambio, el riesgo de transmisión aumenta si la infección aparece en el segundo trimestre (10%) y sobre todo en el último trimestre (90%). La mayoría de las infecciones se producen en el momento del parto (95%); la transmisión intraútero o durante la amniocentesis es muy rara. En la infección crónica, cuando la madre es HBeAg positivo, el riesgo de transmisión vertical es muy alta (>90%). Si la madre es HBeAg negativo, que es la situación habitual en los países mediterráneos, el riesgo de transmisión del virus al recién nacido es de un 20%-25%, en relación con la presencia de ADN VHB.

La importancia de la infección en el recién nacido viene dada porque el riesgo de hacerse portador del VHB es del 70%-90%; si la infección ocurre entre los 6 y 12 meses de vida el riesgo disminuye (50%) y si es entre el año y los 3 años de edad es de sólo un 10-20%. Las manifestaciones clínicas en el lactante son subclínicas y muy rara vez se presenta como un fallo hepático. La administración de gammaglobulina específica en las primeras 12 horas del nacimiento junto a la vacuna es muy efectiva, reduciendo el riesgo de transmisión a un 5%, pero para ello es necesario el cribado de las embarazadas. En los casos de infección en el recién nacido tras una correcta profilaxis hay que pensar en transmisión intraútero, que la carga viral materna es muy elevada, que se trate de un virus mutante en el HBeAg o bien que ciertas características genéticas en el niño hagan que la vacunación sea ineficaz. Aunque el VHB puede ser detectado en la leche materna, se permite este tipo de alimentación en los niños co-

rectamente inmunizados; los análogos de nucleósidos (AN) pueden ser detectados en la leche materna.

En esta revisión se van a desarrollar los siguientes puntos:

1. Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB.
2. Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por el VHB.
3. Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB.
4. Las reactivaciones de la enfermedad después del parto.

## 1. Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB

Es sabido que los AN son fármacos muy seguros y con pocos efectos adversos. En cambio, con el interferón pegilado (PEGIFN) se han descrito muchos efectos adversos. La seguridad del tratamiento antiviral durante la gestación y la lactancia materna no está bien definida y es difícil hacer unas recomendaciones claras. En cualquier caso el PEGIFN está contraindicado durante la gestación por su efecto antiproliferativo; por lo tanto, sólo se pueden administrar los AN pero en casos muy concretos.

La FDA ha clasificado la seguridad de la medicación durante la gestación en 5 categorías. Es evidente, si consideramos que la infección crónica del VHB es una enfermedad estable y que puede permanecer unos meses sin tratamiento sin mayores problemas, que los supuestos D y X de la clasificación de la FDA no tienen ninguna aplicación en las gestantes VHB. La FDA considera a la lamivudina, el adefovir y el entecavir como categoría C, y la telbivudina y el tenofovir como categoría B. Por lo tanto, siempre que sea necesario se debería elegir el fármaco más seguro; es decir, los de categoría B (Tabla 1).

**Tabla 1. Seguridad de los fármacos en la gestación. Clasificación de la FDA.**

- **Categoría A:** Estudios controlados demuestran que no hay riesgo y la posibilidad de daño fetal es remoto.
- **Categoría B:** Los estudios en animales no muestran riesgo, pero no se han realizado estudios en humanos, o viceversa.
- **Categoría C:** Los estudios animales demuestran efectos teratogénicos, pero no hay estudios controlados en humanos.
- **Categoría D:** Existe riesgo en los fetos humanos, pero el beneficio es mayor que el riesgo.
- **Categoría X:** El riesgo fetal es mayor que los beneficios.

La mayoría de los datos vienen derivados del tratamiento de las mujeres VIH durante la gestación. El fármaco más estudiado es la lamivudina, 4.000 exposiciones en gestantes. Las posibilidades de defectos en los nacimientos con este fármaco fue del 2,7%, similar a la población general en USA (3%) (Antiretroviral Pregnancy Registry <http://www.apregistry.com>). También el tenofovir y la entricitabina se han mostrado muy seguros en mujeres gestantes VIH<sup>2</sup>. En la **tabla 2** se recogen la tasa de malformaciones en recién nacidos vivos de los diferentes fármacos usados en la infección VHB y VIH,

con una prevalencia de malformaciones muy baja. Recientemente, también derivado de datos de los registros, se ha comunicado una prevalencia de defectos en el recién nacido del 2,3% con el tenofovir y del 2,9% con la lamivudina cuando se usan durante el primer trimestre de la gestación y del 1,5% y 2,6% respectivamente, cuando se usan durante el segundo y tercer trimestre de la gestación<sup>3</sup>. Es evidente que se necesitan ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos.

## 2. Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por VHB

Las situaciones que se pueden presentar son muy diversas y la respuesta terapéutica tiene también que ser diferente.

En primer lugar, nos podemos encontrar en la práctica clínica una mujer joven que está infectada por VHB y no está recibiendo tratamiento y desea tener un hijo. Segundo, el mismo caso anterior pero que ya está recibiendo tratamiento. Por último, una mujer que se queda embarazada estando en tratamiento antiviral. En cualquiera de los supuestos anteriores hay un factor determinante a la hora de tomar una decisión y es la evolución de la hepatopatía. Si la hepatopatía es leve y compensada, como ocurre en la mayoría de los casos, se puede optar por suspender o no comenzar el tratamiento. En cambio, si la hepatopatía está evolucionada o descompensada, el tratamiento es casi obligatorio. No obstante, hay que tener en cuenta que las posibilidades de embarazo disminuyen drásticamente conforme la hepatopatía está más evolucionada. Es raro que pueda ocurrir una gestación en pacientes con cirrosis hepática, sobre todo si está descompensada, ya que es habitual la amenorrea o bien que los ciclos sean anovulatorios, lo que dificulta la concepción.

**Tabla 2. Seguridad de los fármacos en la gestación.**

Régimen	Malformaciones/Nacidos vivos	Prevalencia % (IC 95%)
Lamivudina (LAM)	85/2784	3,1 (2,4, 3,8)
Tenofovir (TDF)	11/491	2,2 (1,1, 4,0)
Adefovir (ADV)	0/23	-
Entecavir (ETV)	0/2	-
Telbivudina (LdT)	0/1	-
Zidovudina (ZDV)	87//2808	3,1 (2,5, 3,8)
Nelfinavir (NFV)	33/972	3,4 (2,3, 4,7)
Nevirapina (NVP)	18/737	2,4 (1,5, 3,8)
Estavudina (d4T)	19/651	2,9 (1,8, 4,5)
Ritonavir (RTV)	16/628	2,5 (1,5, 4,1)
Abacavir (ABC)	17/512	3,3 (1,9, 5,3)
Efavirenz (EFV)	10/364	2,7 (1,3, 5,0)
Didanosina (ddI)	16/353	4,5 (2,6, 7,3)
Lopinavir (LPV)	6/328	1,8 (0,7, 3,9)
Indinavir (IDV)	6/272	2,2 (0,8, 4,7)

Olmscheid B & Zhang S. Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in Pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR). 48th ICAAC, Oct 2008: Poster H-456.

En el primer supuesto, mujer joven que está infectada por el VHB y no está recibiendo tratamiento y desea tener un hijo, lo más recomendable sería estudiar la hepatopatía y si no está avanzada el mejor consejo es que intente tener ese hijo deseado y, posteriormente, si tiene indicación de tratamiento se iniciaría después del parto. En los casos que la carga viral sea muy elevada podría tener indicación de tratamiento en el último trimestre, como se comentará posteriormente, para prevenir la transmisión vertical.

El segundo supuesto es que la mujer esté recibiendo tratamiento para la infección por el VHB y desee quedarse embarazada. Lógicamente hay que atender primero a la evolución de la enfermedad durante ese tratamiento; si se está originando la seroconversión en las HBeAg positivo o si está eliminando el VHB en las HBeAg negativo, se recomendaría esperar un poco hasta conseguir los objetivos del tratamiento. Pero en muchos casos, sobre todo con los AN, el tratamiento es indefinido y, más tarde o más temprano, será necesario plantear la retirada del fármaco para posibilitar el embarazo. De momento, hasta que no se esté seguro de que estos fármacos se pueden administrar durante el embarazo no es recomendable su uso, excepto si la hepatopatía está muy evolucionada y se teme una descompensación al suspender el tratamiento. Sin embargo, esta situación que no está recogida en las guías de práctica clínica, hay que comentarla y explicarla a la paciente para tomar una decisión conjunta, teniendo en cuenta que hay algunos datos que demuestran la seguridad de los AN de categoría B e incluso de categoría C durante el embarazo. Aunque la lamivudina se ha mostrado muy segura y efectiva en el último trimestre de la gestación, las recomendaciones indican que la lamivudina tiene una "seguridad incierta" durante el embarazo, aunque existen pocos datos que avalen esta afirmación. La toxicidad de la lamivudina se ha demostrado en animales de experimentación con una dosis muy superior a la que se recomienda en humanos. En un seguimiento en 38 embarazadas, que dieron su consentimiento para continuar con el tratamiento de lamivudina, se observó ADN VHB no detectable en el 92%, normalización de ALT en el 74% y seroconversión a antiHBe en el 26%<sup>4</sup>. Los hijos de estas pacientes recibieron la inmunización prescrita en estos casos y no hubo ningún caso de transmisión vertical del VHB, lo que indica que la lamivudina al disminuir la carga viral del VHB podría prevenir junto con la inmunización la transmisión de la infección a los hijos. Por último, no se detectó ningún problema en las madres tratadas con lamivudina ni en sus hijos. Aunque no hay un estudio controlado, es probable que los beneficios potenciales de la lamivudina o fármacos similares durante el embarazo superen los riesgos potenciales de este fármaco cuando se administra desde el inicio de la gestación.

Por lo tanto, analizando los riesgos y los beneficios se podría administrar en la gestante en casos concretos los fármacos de categoría B (tenofovir y telbivudina), pero con una información detallada y previa autorización.

El último supuesto es que se quede embarazada estando en tratamiento antiviral. Es muy parecido al anterior, solo que ahora tenemos que tomar la decisión inmediatamente. Lo lógico es retirar la medicación en caso de hepatopatía compensada y seguir con el tratamiento si es avanzada, cambiando a un fármaco de categoría B si estaba utilizando otro de categoría C.

### 3. Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB

En todas las gestantes se debe determinar el HBsAg y a los hijos de las madres HBsAg positivo se debe hacer una inmunoprofilaxis con gammaglobulina específica y vacuna. Los resultados son muy buenos y se consigue que el 90-95% de los neonatos desarrollen antiHBs, indicando que la profilaxis ha sido muy efectiva y están protegidos de cualquier tipo de infección VHB. En el 5-10% restante el fallo de la profilaxis se debe a transmisión intraútero, que no se haya completado todo el calendario de vacunación o que no haya desarrollado antiHBs, la presencia de mutante HBsAg del VHB o que la madre tiene unos niveles de ADN VHB  $>8 \log_{10}$  UI/mL<sup>5</sup>. La causa más importante del fallo de la profilaxis son las cargas virales muy altas en la madre. En un metaanálisis se comprobó que la inmunoprofilaxis activa y pasiva tenía un 100% de eficacia si la carga viral materna era  $<150$  pg/ml y del 68% si era  $>150$  pg/ml<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta el último supuesto, se ha pensado que si la madre es tratada durante el último trimestre de la gestación se podría reducir la carga viral y prevenir la transmisión vertical. No hay ningún estudio controlado que lo demuestre y en general los datos disponibles son de series no aleatorizadas o muy cortas. El mejor estudio está realizado en China en 150 gestantes con una carga viral  $>9 \log_{10}$  copias/ml<sup>7</sup>; un grupo recibió lamivudina a partir de la 32 semana de gestación y el otro grupo no fue tratado con lamivudina y todos los niños recibieron inmunoprofilaxis (vacuna más inmunoglobulina). El problema de este estudio es que muchos niños no fueron controlados y se perdieron durante el estudio, especialmente en el grupo no tratado. Los resultados obtenidos fueron que un 6% de los recién nacidos en el grupo de la lamivudina y un 12% del placebo (diferencias no significativas) se infectaron por el VHB. En resumen, aunque parece que la administración de AN en el último trimestre podría ser beneficiosa, todavía no hay una evidencia clara para recomendar sin posibilidad de error su uso. Además, hay que valorar la posibilidad de reactivaciones cuando se suspende la medicación después del parto, como se comentará a continuación.

### 4. Exacerbación de la enfermedad después del parto

Es sabido que durante la gestación se produce un estado de tolerancia inmune que desaparece después del parto y que da lugar a una mayor reacción inmune, que puede conducir a una exacerbación de la enfermedad, como se ha descrito en las hepatitis autoinmunes. Un total de 38 gestantes se dividieron en dos grupos: en el primero, las gestantes presentaban una carga viral baja ( $n = 25$ ) y no fueron tratadas; en el segundo, tenían una carga viral muy alta ( $n = 38$ ; carga viral  $\geq 1.2 \times 10^9$  copias/ml) y fueron tratadas con lamivudina en el último trimestre de gestación para prevenir la transmisión vertical, suspendiéndose la lamivudina inmediatamente después del parto. En el 45% de las gestaciones se observó un marcado incremento de la ALT después del parto, indicando una exacerbación de su enfermedad aunque no había datos de descompensación hepática. Este aumento de ALT se presentó en el 36% de las pacientes sin tratamiento y en el 62% de las tratadas con lamivudina, no siendo significativas las diferencias. Esto significa que después del embarazo se produce una reacción inmune que puede originar una reactivación

de la enfermedad. Por otro lado, es posible que al suspender la lamivudina se favorezca esta reactivación. Lo que sugiere que si iniciamos un tratamiento durante la gestación habría que continuarlo después del parto y sería mejor elegir el fármaco con mayor actividad antiviral, menos resistencias y que se puede usar en el embarazo, como el tenofovir. También la reactivación inmunológica después del parto podría favorecer una respuesta antiviral mayor si las gestantes son tratadas durante el postparto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lao TT, Chan BCP, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50.
2. Terrault NA, Jacobson IM. Treating chronic hepatitis B infection in patients who are pregnant or are undergoing immunosuppressive chemotherapy. *Semin Liver Dis* 2007; 27 (suppl 1): 18-24.
3. Brown RS, Buti M, Goodwin D, Zhang S, Fagan E. Hepatitis B virus drugs in pregnancy: findings from the antiretroviral pregnancy registry. 44th Annual Meeting European Association. *J Hepatol* 2009; 50: S4
4. Su GG, Pan KH, Zhao NF, Fang SH, Yang DH, Zhou Y. Efficacy and safety of lamivudine treatment for chronic hepatitis B in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 910-2.
5. Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S146-S155.
6. del Canho R, Grosheide PM, Mazel JA, Heijtkink RA, Hop WC, Gerards LJ et al. Ten-year neonatal hepatitis B vaccination program, The Netherlands, 1982-1992: protective efficacy and long-term immunogenicity. *Vaccine* 1997; 15: 1624-1630.
7. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double blind, placebo controlled study. *J Viral Hepat* 2009; 16: 94-103.