Dra. Sofía Griot
Dra. Mariana Guirado

INFECCIÓN CRÓNICA POR VHB Y EMBARAZO

Caso clínico 1

SF, 37 años. Pando. Unión estable. Primaria completa. No trabaja.
Tabaquista.
Refiere hepatitis hace 19 años, controles ambulatorios durante aproximadamente un año, desconoce otros datos.
4 gestas 4 partos vaginales
Cursa embarazo de 25 semanas de edad gestacional.
Ingresa por lesión en cuello uterino.
Se solicita valoración por equipo de enfermedades infecciosas por resultado de serología de VHB: Ag superficie reactivo.
Asintomática.
Examen físico sin alteraciones.

Caso clínico 1

Funcional y enzimograma hepático: BT 0,26mg/dL. TGO 17U/L, TGP 11U/L. Albúmina 3,86 mg/dL. TP 102%.
AgSVHB reactivo
Ac antiE VHB reactivo
Ag E VHB no reactivo
Ac anti core VHB reactivo
Carga viral VHB: indetectable
Ecografía abdominal: Hígado de forma, tamaño y ecogenicidad habitual. Vía biliar sin alteraciones. No otras alteraciones.
Serología VHC no reactivo.

¿Cuál sería la conducta en esta paciente respecto a la prevención de la transmisión vertical del VHB?

Caso clínico 1

Se realizó diagnóstico de cáncer de cuello uterino estadio III.
Valorada por equipo de oncología se decidió inicio de quimioterapia en base a carbaplatino, paclitaxel y dexametasona durante el embarazo.

VHB y Embarazo

VHB y embarazo – Importancia del tema

La infección crónica por VHB continúa siendo un problema de salud importante

240 millones infección crónica por VHB

600 000 mueren anualmente debido a enfermedades relacionadas a infección crónica por VHB

Causa más frecuente de hepatopatía, cirrosis y CHC

La transmisión materno-fetal es la forma más común en áreas de alta prevalencia

La transmisión materno-fetal ocurre hasta 90% de madres HBsAg + y HBeAg+ en ausencia de profilaxis

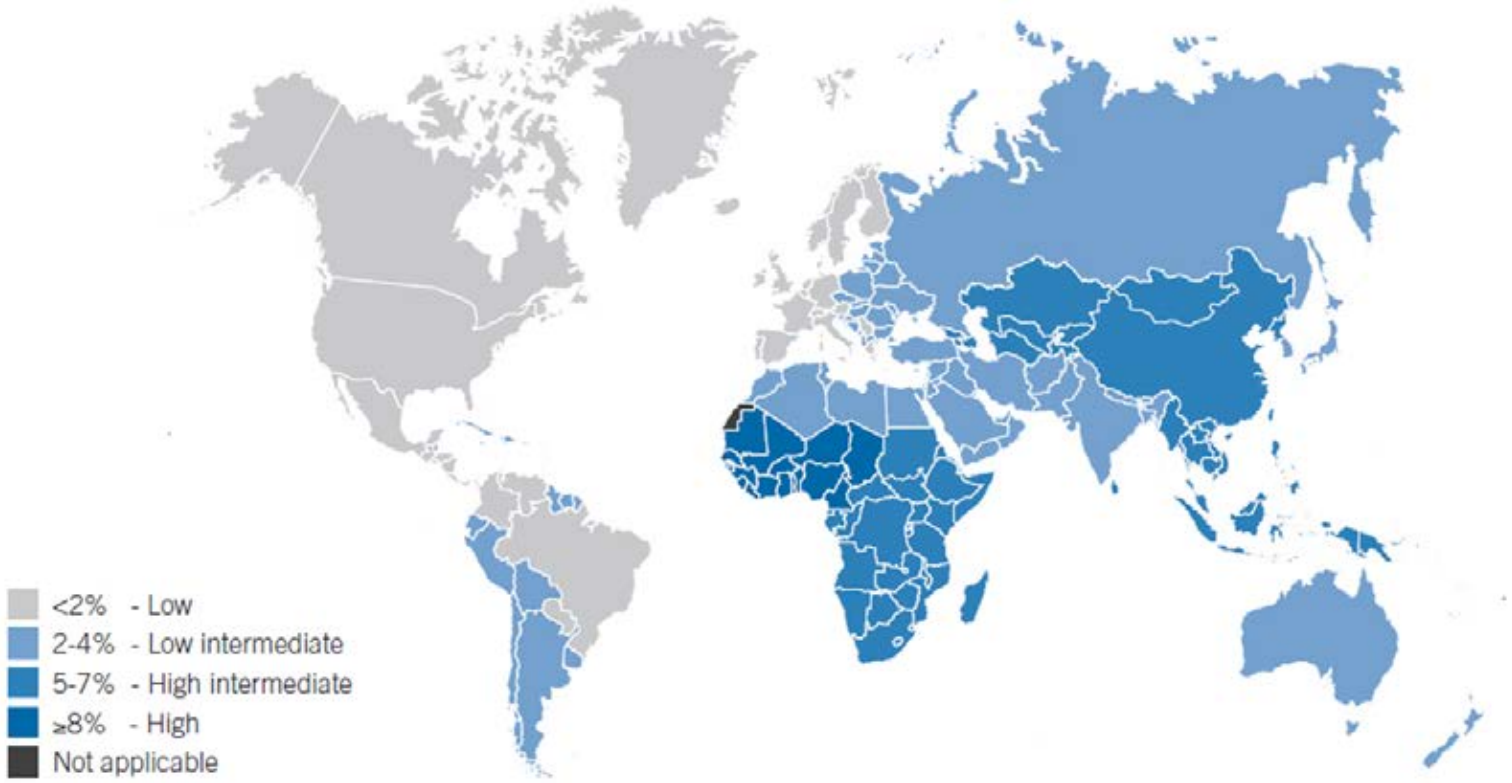
La infección por VHB perinatal lleva a hepatitis B crónica hasta en un 90% de los casos

25% de los niños con hepatitis B crónica morirán prematuramente de cirrosis o CHC

Existe un tratamiento preventivo eficaz para evitar transmisión al neonato

Brown et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy. Hepatology 2016;63(1):319-333

Epidemiología



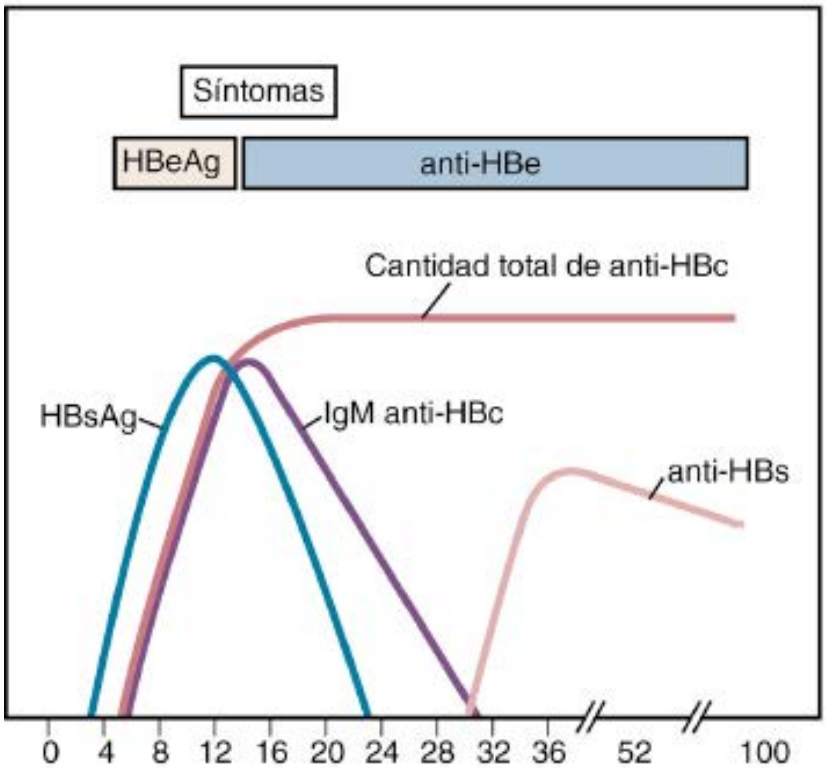
World Health Organization. La OMS publica sus primeras directrices sobre el tratamiento de la hepatitis B. Disponible en: URL:http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/hepatitis-b guideline/es/

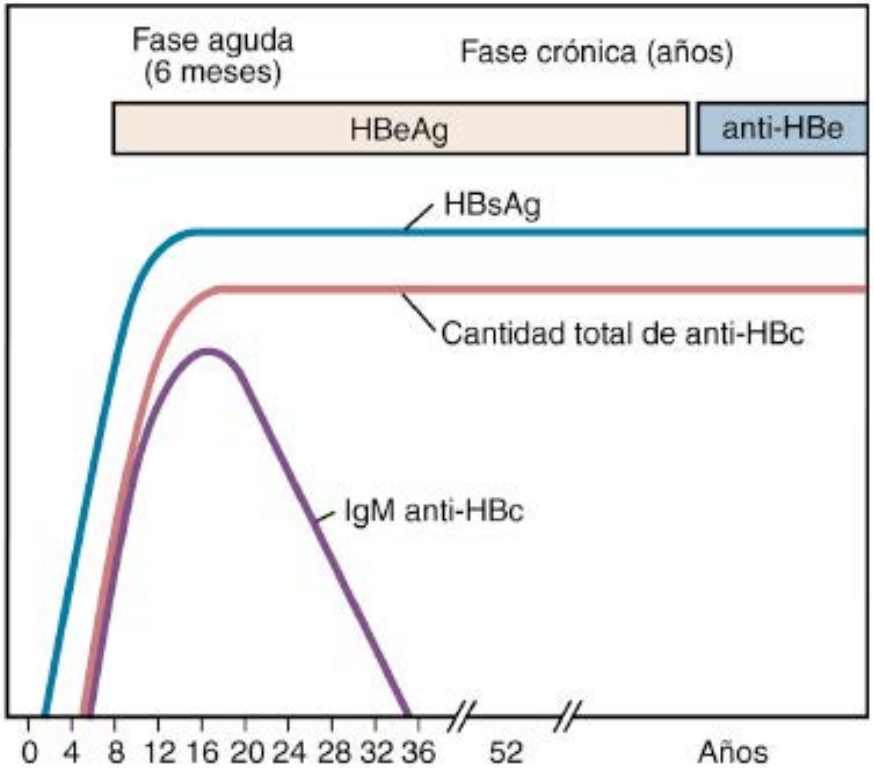
Tasa de seroprevalencia y modos de transmisión de la hepatitis B

CARACTERÍSTICA	ALTA	INTERMEDIA	BAJA
Tasa de portadores (%)	>8	2-7	<2
Distribución	Sudeste asiático, China, esquimales de Alaska, África subsahariana, Oriente Medio excepto Israel, Haití, República Dominicana	Europa oriental y meridional, Mediterráneo, Asia central, Latinoamérica, Israel	EE.UU., Canadá, Europa occidental, Australia, Nueva Zelanda
Edad al adquirir la infección	Perinatal y primera infancia	Infancia	Edad adulta
Modo de transmisión	Materna y perinatal	Percutánea	Sexual y percutánea

Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935

Infección Crónica por VHB





Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935

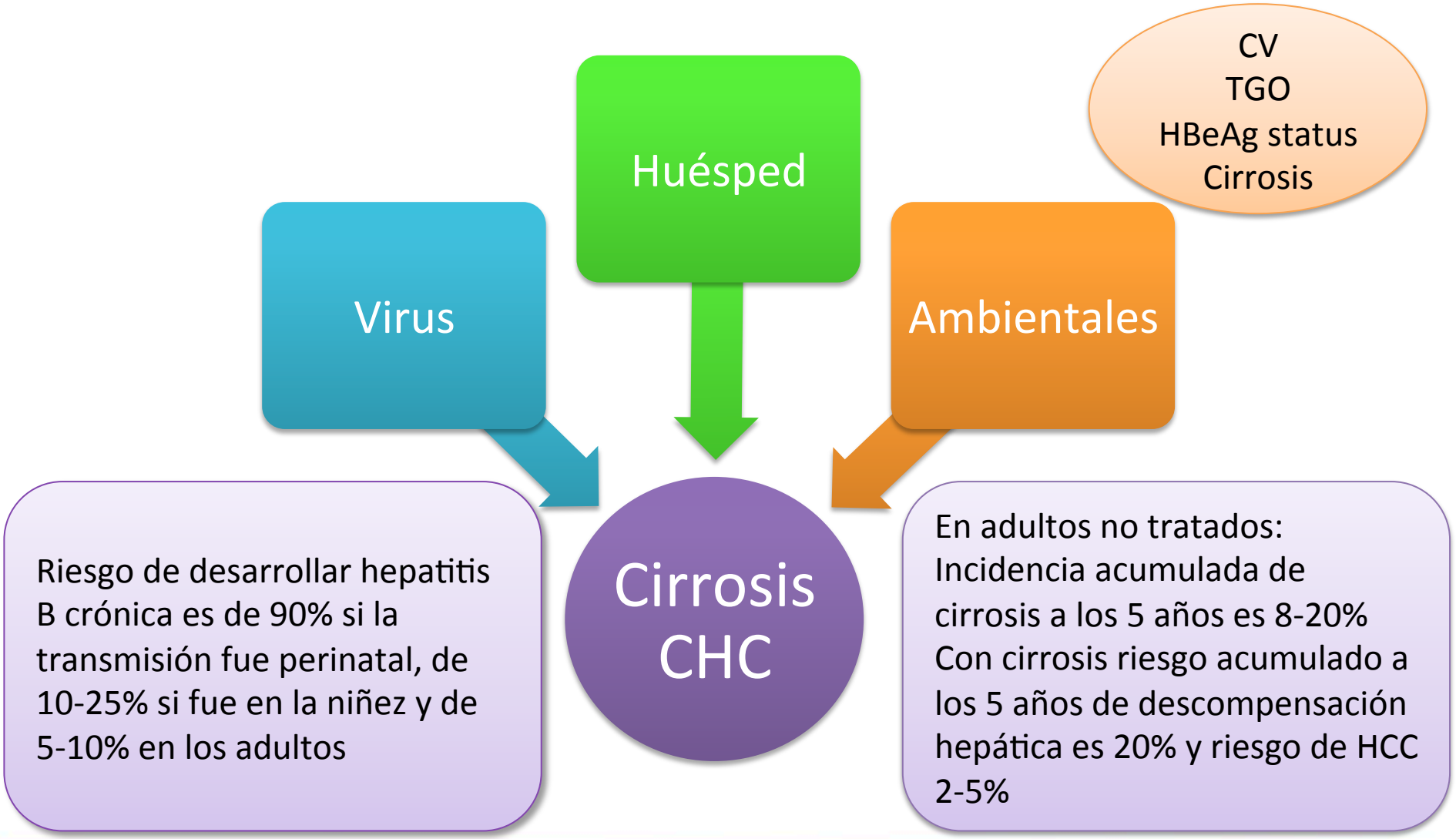
TABLE 2
Interpretation of hepatitis B serologic test results (from www.cdc.gov)

Interpretation of Hepatitis B Serologic Test Results

HBsAg **anti-HBc** **anti-HBs**	negative negative negative	Susceptible
HBsAg **anti-HBc** **anti-HBs**	negative positive positive	Immune due to natural infection
HBsAg **anti-HBc** **anti-HBs**	negative negative positive	Immune due to hepatitis B vaccination
HBsAg **anti-HBc** **IgM anti-HBc** **anti-HBs**	positive positive positive negative	Acutely infected
HBsAg **anti-HBc** **IgM anti-HBc** **anti-HBs**	positive positive negative negative	Chronically infected
HBsAg **anti-HBc** **anti-HBs**	negative positive negative	Interpretation unclear; four possibilities: 1. Resolved infection (most common) 2. False-positive anti-HBc, thus susceptible 3. "Low level" chronic infection 4. Resolving acute infection

Adapted from: A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Part I: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54(No. RR-16).

Complicaciones de Hepatitis B crónica



Terrault et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(1):261-83
Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. Society of Maternal.Fetal medicine. Amj J Obstetr Gynecol 2016;214:6-14

VHB y embarazo

La hepatitis B crónica no se asocia a eventos adversos en el embarazo

Cirrosis por VHB ↑ riesgo de muerte materna y perinatal, EHE, DPPNI, PP y RCIU

Screening universal de infección crónica de VHB durante el embarazo (IA)

- HBsAg de rutina

El embarazo no es contraindicación para la vacuna anti VHB

Riesgo de transmisión

- 12% en madres HBeAg - / anti-HBe +
- 25% madres HBeAg - / anti-Hbe -
- 70-90% madres HBe +

Factores asociados a mayor tasa de transmisión

- HBeAg
- CV elevada

Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935
Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. Society of Maternal.Fetal medicine. Amj J Obstetr Gynecol 2016;214:6-14

Prevención de transmisión materno-fetal de VHB

‘80

HBIG en las primeras

12 hs del nacimiento

- 25% se infectaban en la casa al año

Vacuna anti VHB

+

HBIG – 12 hs

- Inmunización a largo plazo 85-95%

5-15% de transmisión?

Tratamiento antiviral durante embarazo?

CST?

Se recomienda la administración de vacuna VHB e HBIG en las primeras horas del nacimiento a todos los RN de madres HBsAg positiva o serología desconocida, independientemente de si la mamá recibió tratamiento durante el embarazo

Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935
Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. Society of Maternal.Fetal medicine. Amj J Obstetr Gynecol 2016;214:6-14

Tratamiento antiviral

Tratamiento antiviral durante el embarazo

- Tratamiento de hepatopatía activa
- Continuar tratamiento
- Prevenir transmisión materno-fetal

La CV materna >6 log 10 copias/ml (5.2 log IU/ml) al momento del parto parece ser el predictor más importante de transmisión materno-fetal y falla en la profilaxis

Se sugiere el uso de antivirales luego de semana 28-32 en mujeres infectadas por VHB con alta CV (>6-8 log) sumado a la administración de HBIG y vacunación en las primeras 12 horas

Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935
Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. Society of Maternal.Fetal medicine. Amj J Obstetr Gynecol 2016;214:6-14
Terrault et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(1):261-83

Table 4. Approved Antiviral Therapies in Adults and Children

Drug	Dose in Adults*	Use in Children*	Pregnancy Category	Potential Side Effects†	Monitoring on Treatment†
Peg-IFN-2a(adult) IFN-α-2b (children)	180 μg weekly	≥1 year Dose: 6 million IU/m^2 TIW‡	C	Flu-like symptoms, fatigue, mood disturbances, cytopenias, autoimmune disorders in adults Anorexia and weight loss in children	CBC (monthly to every 3 months) TSH (every 3 months) Clinical monitoring for autoimmune, ischemic, neuropsychiatric, and infectious complications
Lamivudine	100 mg daily	≥2 years Dose: 3 mg/kg daily to max 100 mg	C	Pancreatitis Lactic acidosis	Amylase if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Telbivudine	600 mg daily	–	B	Creatine kinase elevations and myopathy Peripheral neuropathy Lactic acidosis	Creatine kinase if symptoms Cinical evaluation if symptoms Lactic acid levels if clinical concern
Entecavir	0.5 or 1.0 mg daily§	≥2 years Dose: weight-based to 10-30 kg; above 30 kg 0.5 mg daily‖	C	Lactic acidosis	Lactic acid levels if clinical concern
Adefovir	10 mg daily	≥12 years 10 mg daily	C	Acute renal failure Fanconi syndrome Nephrogenic diabetes insipidus Lactic acidosis	Creatinine clearance at baseline If at risk for renal impairment, creatinine clearance, serum phosphate, urine glucose, and protein at least annually Consider bone density study at baseline and during treatment in persons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern
Tenofovir	300 mg daily	≥12 years 300 mg daily	B	Nephropathy, Fanconi syndrome Osteomalacia Lactic acidosis	Creatinine clearance at baseline If at risk for renal impairment, creatinine clearance, serum phosphate, urine glucose, and protein at least annually Consider bone density study at baseline and during treatment in persons with history of fracture or risks for osteopenia Lactic acid levels if clinical concern

Terrault et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(1):261-83

TABLE 3

Resistance risks and clinical issues for currently available hepatitis B virus antivirals

	Resistance data	Clinical issues
Adefovir	0–3% at 1–2 y 11–18% at 3–4 y	
Entecavir	Virologic breakthrough rare in NA-naïve patients Resistance 1–2% in naïve patients up to 5 y of treatment Resistance high (51%) in lamivudine-refractory patients	More potent than lamivudine and adefovir in vitro and in clinical trials
Lamivudine	14–32% after 1 y 60–70% after 5 y	Higher resistance with: - Longer duration of prescription - Higher baseline viremia
Telbivudine	2–5% after 1 y 11–25% after 2 y	Less resistance than lamivudine, but increases dramatically after first year
Tenofovir	No resistance after 6 y of continuous therapy, despite low rates of viral breakthrough	May be optimal first-line agent for antepartum treatment

SMFM. Hepatitis B in pregnancy screening. Am J Obstet Gynecol 2016.

Research Article

EASL EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry

Robert S. Brown Jr.[1,*], Elizabeth C. Verna[1], Marcus R. Pereira[2], Hugh H. Tilson[3], Christopher Aguilar[4], Cheng-Shiun Leu[5], Maria Buti[6], Elizabeth A. Fagan[7]

Journal of Hepatology **2012** vol. 57 | 953–959

Lamivudine in Late Pregnancy to Interrupt In Utero Transmission of Hepatitis B Virus A Systematic Review and…

Article *in* Obstetrics and Gynecology · July 2010

DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e45951 · Source: PubMed

Telbivudine Prevents Vertical Transmission of Hepatitis B Virus From Women With High Viral Loads: A Prospective Long-Term Study

Quanxin Wu,[*,‡,a] Hongfei Huang,[*,‡,a] Xiaowen Sun,[*,‡] Meimin Pan,[§] Yun He,[‖] Shun Tan,[*,‡] Yi Zeng,[§] Li Li,[#] Guohong Deng,[*,†] Zehui Yan,[*,†] Dengming He,[*,**] Junnan Li,[#] and Yuming Wang[*,†]

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2015;13:1170–1176

Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen

Jourdain *et al. BMC Infectious Diseases* (2016) 16:393
DOI 10.1186/s12879-016-1734-5

World Journal of Gastroenterology

Online Submissions: http://www.wjgnet.com/1007-9327office
wjg@wjgnet.com
doi:10.3748/wjg.v17.i38.4321

World J Gastroenterol 2011 October 14; 17(38): 4321-4333
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2011 Baishideng. All rights reserved.

BRIEF ARTICLE

A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus

Lei Han, Hong-Wei Zhang, Jia-Xin Xie, Qi Zhang, Hong-Yang Wang, Guang-Wen Cao

PeerJ

Cost-effectiveness of antiviral therapy during late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus

Wenjun Wang[1,2], Jingjing Wang[3], Shuangsuo Dang[1,2] and Guihua Zhuang[2]

[1] Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China
[2] Department of Epidemiology and Biostatistics, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China
[3] Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, China

Telbivudine Prevents Vertical Transmission From HBeAg-Positive Women With Chronic Hepatitis B

CALVIN Q. PAN,* GUO–RONG HAN,‡ HONG–XIU JIANG,‡ WEI ZHAO,§ MIN–KAI CAO,‖ CUI–MIN WANG,‡ XIN YUE,‡ and GEN–JU WANG‡

*Department of Medicine, Division of Liver Diseases, Mount Sinai Medical Center, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York; ‡Department of Gynecology and Obstetrics, and §Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of the Southeast University, Nanjing; and ‖Department of Gynecology and Obstetrics, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, China

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2012;10:520–526

¿Cesárea?

CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2013;11:1349–1355

Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen–Positive Women to Their Infants

CALVIN Q. PAN,* HUAI-BIN ZOU,‡ YU CHEN,‡ XIAOHUI ZHANG,‡ HUA ZHANG,§ JIE LI,‖ and ZHONGPING DUAN‡

Retrospectivo. China. 2007-2011.

Embarazadas AgSVHB +. No interferón 6 meses previos. No antivirales durante embarazo. No coinfecciones.

N=1409, parto vaginal n= 673, CST urgencia n=240, CST electiva n= 496.

Ag S VHB en el lactante entre 7 y 12 meses.

54,5% de las pacientes AgeVHB + y 61,5% CV detectable para el VHB.

Table 2. Baseline Values as Predictors for MTCT

Variables, n (%)	Cases (n = 40)	Controls (n = 1369)	OR (95% CI)	*P* value
Univariate analysis				
Maternal HBeAg positive				
No	0 (0)	640 (46.7)	1.0	
Yes	40 (100)	729 (53.3)	1.88 (1.79–1.97)	<.001
Maternal HBV DNA detectable				
No	0 (0)	541 (39.5)	1.0	
Yes	40 (100)	828 (60.5)	1.65 (1.58–1.73)	<.001
HBV DNA ≥6 $\log_{10}$ copies/mL				
No	0 (0)	737 (53.8)	1.0	
Yes	40 (100)	632 (46.2)	2.17 (2.05–2.29)	<.001
ECS				
No	33 (82.5)	880 (64.3)	1.0	
Yes	7 (17.5)	489 (35.7)	0.38 (0.17–0.87)	.017
Multivariate analysis				
Non-ECS (VD or UCS)			4.29 (1.87–9.84)	.001

CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Pan C et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen–Positive Women to Their Infants. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11:1349–1355.

¿Cesárea?

INTERNAL MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Factors Associated with Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus Despite Immunoprophylaxis

Cui-Ping Liu[1,2], Yi-Lan Zeng[3], Min Zhou[3], Lan-Lan Chen[1,2], Rong Hu[3], Li Wang[3] and Hong Tang[1,2]

China. 2010-2013. N: 256

Prospectivo

RN hijos de madre con AgSVHB +.

HBIG en las primeras 24 horas.

Vacunación 0,1 y 6 meses.

Serología entre 6 meses y tres años.

Consentimiento.

Exclusión: coinfección materna con VIH, VHA, VHC, VHD, VHE.

Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for HBV Mother-to-child Transmission

Variables	OR(95% CI)	p value
Maternal HBV DNA level(OR for each $\log_{10}$IU/mL increase)	2.44(1.13-5.29)	0.023
Delivery mode(vaginal delivery vs. cesarean section)	6.96(1.80-26.93)	0.005

OR: odds ratio, CI: confidence interval, HBV: hepatitis B virus

Liu CP et al. Factors Associated with Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus Despite Immunoprophylaxis. Intern Med 2015;54:711-716..

Otros aspectos

Amniocentesis: evaluar riesgo/beneficio. Si CV ≥ 7 log 10 copias/ml aumenta riesgo de transmisión materno-fetal

Lactancia

- Se promueve la lactancia mientras haya recibido profilaxis adecuada con vacuna e HBIG y si terapia antiviral de la madre

Thio CL, Hawkins C. Virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis delta. Mandell, Douglas y Bennet. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8ª edición. Elsevier 2016;148:1909-1935
Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment and prevention of vertical transmission. Society of Maternal.Fetal medicine. Amj J Obstetr Gynecol 2016;214:6-14
Terrault et al. AASLD Guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63(1):261-83
Yi P et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. J Clin Virol 2016;77:32-39

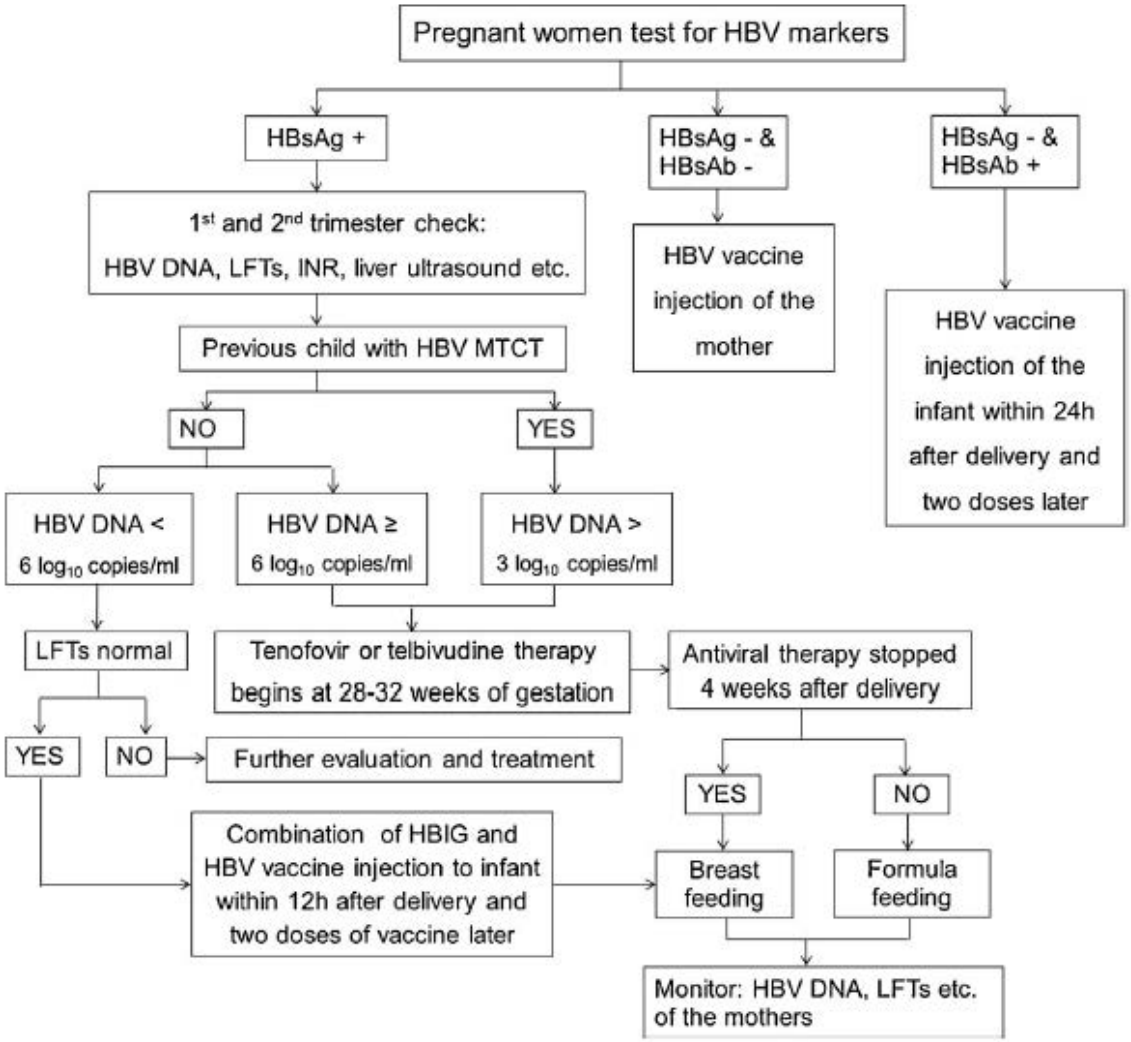
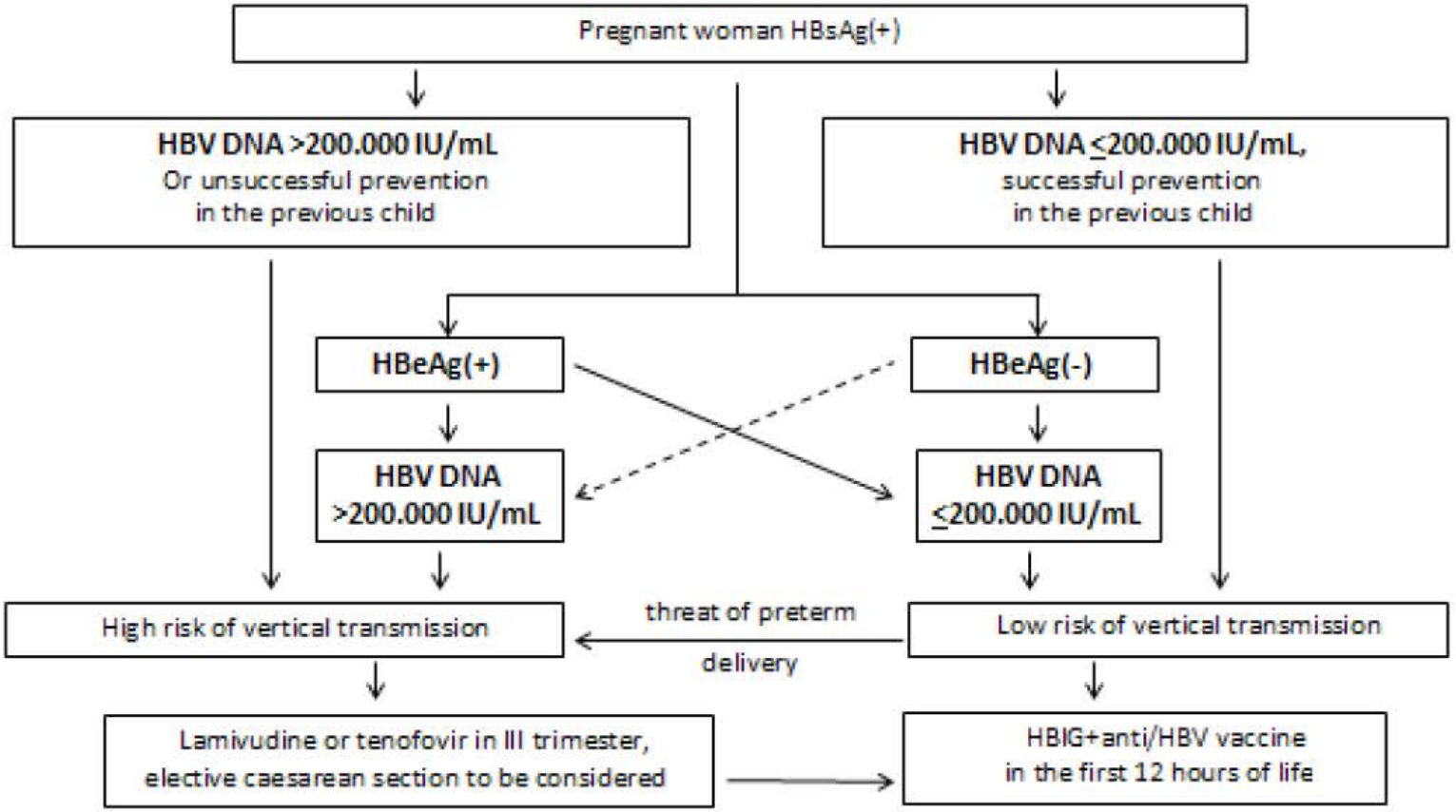


Fig. 1. Management of MTCT of HBV in pregnancy. HBsAg, Hepatitis B surface antigen; HBsAb, hepatitis B surface antibody; ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; LFT, liver function test; INR, international normalized ratio; MTCT, mother to child transmission; HBIG, hepatitis B immunoglobulin.

Yi P et al. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. J Clin Virol 2016;77:32-39



Algorithm risk assessment and prevention of vertical transmission of HBV infection

Pawłowska M et al. Recommendations for the Management f Prevention of Vertical HBV and HCV Infection. Przgl Epidemiol 2016; 70: 33 –34.

Recomendaciones Ministerio Salud Pública



Cuadro 4. Acciones específicas ante resultados paraclínicos en el tercer trimestre

Serología para Hepatitis B [36,37]	De ser AgHbs positivo comunicar al neonatólogo para indicar intervenciones postnatales para disminuir la probabilidad de infección del recién nacido.

Guías en Salud Sexual y Reproductiva Manual para la Atención a la Mujer en el Proceso de Embarazo, Parto y Puerperio. Ministerio de Salud Pública 2014. Disponibles en: http://www.mysu.org.uy/wp-content/uploads/2014/11/2014-Manual-Atenci%C3%B3n-Embarazo-Parto-y-Puerperio.pdf

VHB y embarazo

- ¿En qué momento del embarazo es más apropiado realizar serología VHB?
- ¿Screening de la pareja para VHB?
- ¿Vacunación a pacientes con serología no reactiva? ¿En qué momento?
- ¿Uso de fármacos antivirales en tercer trimestres?
- ¿CST electiva ante carga viral elevada?


Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2016