

# Prevención de la transmisión intrauterina del virus de la hepatitis B en procedimientos invasivos

*Sr. Editor:*

Según datos de la OMS, España presenta unos datos de prevalencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) del 2-8%, y una incidencia de 100-150 casos/100.000 habitantes/año. En embarazadas, la prevalencia del HBsAg es aproximadamente del 1%, con un 6% de portadoras del HBeAg. La terapia combinada de inmunización pasiva (IgG específicas) y activa (vacunación) en recién nacidos (RN) de madres portadoras del VHB se ha mostrado altamente efectiva en la prevención de la transmisión perinatal. Sin embargo, un porcentaje no despreciable (hasta del 15%) de los RN que han recibido tratamiento acaban convirtiéndose en portadores y, por tanto, con elevado riesgo de desarrollar hepatitis crónica activa<sup>1</sup>. Se considera que la infección intraútero por el VHB es la principal causa del fallo terapéutico en estos casos<sup>2</sup>. En los últimos años diversas estrategias se han ensayado para prevenir la transmisión intraútero del VHB. A continuación presentamos el caso de una gestante portadora del VHB, en el que la administración materna de IgG específicas anti-VHB durante el embarazo pudo tener un papel importante en la interrupción de la transmisión fetal de la infección.

Mujer de 29 años, sin antecedentes de interés, que cursa su primera gestación. En la analítica del primer trimestre destacan: HBsAg positivo, HBcAc-IgG positivo e IgM negativo, y HBeAc positivo, aunque con presencia de ADN del VHB por técnica de PCR. Los niveles de transaminasas (GPT/ALAT) mostraban una leve hipertransaminasemia (45 UI/ml).

En la ecografía realizada en la semana 19 de embarazo se detectó una importante ascitis fetal. Ante este hallazgo se realizó una amniocentesis, con la que se descartaron cromosomopatías. Se realizaron también estudios adicionales que revelaron una IgM positiva para parvovirus B19, por lo que se estrecharon los controles maternos.

En la semana 22 de gestación la ecografía mostró persistencia de la ascitis fetal, y el estudio Doppler de flujos cerebrales fetales fue sugestivo de anemia fetal grave. Se decidió entonces realizar una transfusión fetal intraútero, que se practicó intraperitonealmente ante la imposibilidad de cateterización de la vena umbilical. En los días previos a la transfusión fetal, se había procedido a la administración intramuscular de 200 UI de gammaglobulinas específicas anti-VHB (HBIG) a la madre, con el objeto de que estos anticuerpos atravesaran la barrera placentaria y potencialmente protegieran al feto frente a una posible infección por el VHB como consecuencia de la manipulación obstétrica; esta medida preventiva se repitió a su vez cada 4 semanas hasta el momento del nacimiento. Durante el acto de transfusión fetal, se tomaron muestras de líquidos amniótico y ascítico fetales que mostraron los siguientes resultados: ADN-parvovirus B19 positivo y ADN-VHB negativo, los cuales confirmaban la infección fetal por parvovirus B19 y la ausencia, hasta ese momento, de infección fetal por el VHB.

Tras la transfusión, la ascitis mejoró progresivamente hasta desaparecer en la semana 26. Los controles de crecimiento fetal fueron en todo momento normales. Las analíticas del segundo y tercer trimestre en la embarazada fueron normales, siendo la serología

para hepatitis B igual a la del primer trimestre y objetivándose seroconversión IgG anti-parvovirus B19. En la semana 39 tuvo lugar el parto por vía vaginal de un RN sin alteraciones aparentes, el cual fue inmediatamente inmunizado con HBIG y vacunación. La serología del niño no mostró infección por parvovirus B19 (IgM negativa) ni por el VHB (ADN y HBsAg negativos). El desarrollo y los controles serológicos-moleculares en los meses posteriores fueron normales.

En el caso que presentamos, la paciente mostraba marcadores serológicos de infección crónica por el VHB falsamente no activa (HBeAc positivos) pues existía viremia detectable (ADN positivo). Estos hallazgos sugieren la presencia de una variante del VHB pre-core defectiva (capaz de replicarse en ausencia de la proteína HBeAg) que fue posteriormente confirmada por estudios de biología molecular.

Básicamente se reconocen dos mecanismos de transmisión madre-hijo. En el caso de transmisión perinatal (más común), el VHB puede transmitirse de madre a hijo cuando el RN establece contacto con la sangre infectada de su madre durante el parto bien al cortar el cordón umbilical o, más raramente, a través de pequeños rasguños o heridas durante la lactancia. En ausencia de las actuales medidas de inmunización (pasiva y activa), la transmisión perinatal depende del estado de replicación viral en la madre portadora, siendo del 10-30% cuando la madre es HBeAg negativa pero del 70-90% cuando la madre es HBeAg positiva.

En el caso de la transmisión intrauterina, los procedimientos quirúrgicos invasivos son la causa más frecuente de infección, aunque existen otras hipótesis<sup>2,3</sup>. En estos casos, la infección a través de la placenta es considerada el camino más activo de la transmisión madre-feto, y se sugiere que la infección ocurre principalmente en el tercer trimestre, ya que durante este período la capa de células trofoblásticas se vuelve más delgada haciendo más fácil el paso del VHB a través de la placenta. Lógicamente, las situaciones que conllevan a una alteración de la barrera placentaria, tales como amenaza de aborto o de parto prematuro, procedimientos invasivos (amniocentesis, etc.) o enfermedades infecciosas gestacionales (TORCH, parvovirus, etc.) son considerados hoy en día los principales factores del riesgo para la infección intrauterina por el VHB<sup>3</sup>. Desde el punto de vista microbiológico los dos factores más determinantes en la transmisión vertical del VHB son la presencia de HBeAg y/o de carga viral VHB detectable en la embarazada.

Se calcula que en los RN estos posibles mecanismos de transmisión vertical son responsables de aproximadamente el 10-16% de los casos de hepatitis B<sup>1,4</sup>. Esta situación tiene importantes implicaciones ya que, por una parte, los RN infectados antes del nacimiento no pueden protegerse mediante medidas de inmunización y, por otra, el riesgo de evolución hacia la infección crónica (y en consecuencia hacia hepatopatía, cirrosis e incluso hepatocarcinoma), es sustancialmente mayor cuanto menor sea la edad de infección.

En los últimos años, diversos ensayos clínicos han mostrado medidas eficaces y seguras para impedir o minimizar la transmisión intrauterina del VHB en embarazadas portadoras del HBsAg. Por un lado, se ha descrito que la administración intramuscular de gammaglobulinas específicas anti-VHB (HBIG) a la madre (200 UI/4 semanas, a partir de la semana 28 de gestación) disminuye las tasas de transmisión de un 14% (grupo control, n = 496) a un 6% (grupo de estudio, n = 491)<sup>5</sup>; otros

autores han obtenido mayores reducciones y han mostrado que la administración de HBIG también reduce los niveles de HBsAg en la gestante<sup>6,7</sup>. Por otro lado, la administración oral de lamivudina a la madre (100 mg/24 h, a partir de la semana 28 de gestación) se ha observado que disminuye las tasas de transmisión intrauterina de un 33% (grupo control, n = 52) a un 16% (grupo de estudio, n = 43), y que esta medida muestra igual eficacia, aunque con mayor porcentaje de leves efectos adversos, que la administración intramuscular de HBIG a la madre<sup>8</sup>.

En el caso clínico presentado, dado que la madre presentaba viremia detectable en sangre periférica, y que se le habían realizado diversos procedimientos invasivos, se procedió, previamente y como medida preventiva, a la administración intramuscular de HBIG a la madre. Tras el nacimiento, el RN fue también inmunizado con HBIG y vacunación, por lo que es posible que la infección tampoco se hubiera transmitido. No obstante, aunque es difícil de establecer, la administración materna de HBIG durante el embarazo podría haber sido de gran utilidad en este caso extremo con alto riesgo de transmisión vertical intrauterina del VHB, por lo que podría ser valorada su recomendación (dado su alto grado de seguridad) frente a la transmisión intrauterina del VHB en las mujeres embarazadas HBsAg-positivas. Esta proposición, que no debería considerarse como un cambio en la estrategia actual sino como una posible actuación complementaria para la prevención de la hepatitis B en madres portadoras, está siendo evaluada en lugares donde la transmisión vertical del VHB aún constituye un grave problema sanitario, pudiendo generalizarse en un futuro próximo.

**J. Colomina-Rodríguez<sup>a</sup>, S. Bonanad-Boix<sup>b</sup>,  
J. Cervera-Sánchez<sup>c</sup> y A. Guerrero-Espejo<sup>a</sup>**

Servicios de <sup>a</sup>Microbiología,

<sup>b</sup>Hematología y <sup>c</sup>Ginecología. Hospital de La Ribera.

Alzira. Valencia. España.

**Correspondencia:** Dr. J. Colomina-Rodríguez.  
Servicio de Microbiología. Área de Diagnóstico Biológico.  
Hospital de La Ribera.  
Ctra. Alzira-Corbera, km 1. 46600 Valencia. España.  
Correo electrónico: jcolomina@hospital-ribera.com

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chen HL, Chang CJ, Kong MS, Huang FC, Lee HC, Lin CC, et al. Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology*. 2004;39:58-63.
2. Xu D, Yan Y, Zou S, Choi B, Wang S, Liu P, et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:981-7.
3. Del Canho R, Grosheide PM, Schalm SW, De Vries RR, Heijink RA. Failure of neonatal hepatitis B vaccination: The role of HBV-DNA levels in hepatitis B carrier mothers and HLA antigens in neonates. *J Hepatol*. 1994;20:483-6.
4. Andre F, Zuckerman A. Review protective efficacy of hepatitis B vaccine in neonates. *J Med Virol*. 1994;44:144-51.
5. Zhu Q, Yu G, Yu H, Lu Q, Cu X, Dong Z, et al. A randomized control trial on interruption of HBV transmission in uterus. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116:685-7.
6. Yue Y, Yang Z, Zhang S. Prevention of intrauterine infection by hepatitis B virus with hepatitis B immune globulin efficacy and mechanism. *Chin Med J*. 1999;112:37-9.
7. Xu Q, Xiao L, Lu XB, Zhang YX, Cai X. A randomized controlled clinical trial: Interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3434-7.
8. Xiao-Mao L, Yue-Bo Y, Hong-Ying H, Zhong-Jie S, Hui-Min S, Ben-Qi T, et al. Interruption of HBV intrauterine transmission: A clinical study. *World J Gastroenterol*. 2003;9:1501-3.