



UNIVERSIDAD DE GRANADA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA
Y SALUD PÚBLICA**

TESIS DOCTORAL

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LOS VIRUS DE
LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES GESTANTES Y EN
EDAD FÉRTIL EN ESPAÑA. FACTORES DE RIESGO DE
TRANSMISIÓN VERTICAL

María del Mar Díaz Alcázar

Granada 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: María del Mar Díaz Alcázar
ISBN: 978-84-1306-741-4
URI: <http://hdl.handle.net/10481/65379>

A mis padres,
por inculcar en mí el valor del esfuerzo.

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LOS VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES GESTANTES Y EN EDAD FÉRTIL EN ESPAÑA. FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Tesis Doctoral presentada por María del Mar Díaz Alcázar para optar al grado de Doctora por la Universidad de Granada.

Directores de Tesis

Dra. ÁNGELES RUIZ EXTREMERA, Profesora Titular de Pediatría del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.

Dr. JOSÉ ANTONIO MUÑOZ GÁMEZ, Application Specialist and Technical Consultant, BD Biosciences.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más profundo agradecimiento a todas aquellas personas que de alguna manera han contribuido a la realización de esta tesis, porque sin ellas no hubiese sido posible finalizarla.

A Javier Salmerón, por haber confiado en mí y concederme la gran oportunidad de realizar una tesis doctoral, por ser parte fundamental en mi elección del Hospital Universitario Clínico San Cecilio para realizar mi formación como especialista en Aparato Digestivo. A mis directores de tesis, Ángela y José Antonio, por su implicación y paciencia, y por su ayuda siempre que la he necesitado. Principalmente a Ángela, por todas las horas que me ha dedicado. Gracias por despertar en mí el interés en la investigación, por guiar mis ideas y enseñarme a aplicar el método científico.

A mis padres, por la educación que me han dado, por enseñarme el valor del sacrificio diario, y por su motivación constante y apoyo incondicional. A mi hermana, por ser ejemplo de tenacidad.

A Fran, por confiar en mí y ser un estímulo constante para que cada día me siga proponiendo nuevas metas.

A mis tíos Juan Miguel y Matilde, porque de ellos he aprendido la vocación médica, por ser modelo constante de entrega y servicio. A mis abuelos, porque aunque ya no están siguen siendo un ejemplo a seguir.

A mis compañeros y amigos de la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada, que han formado parte de una etapa fundamental en mi vida. Gracias por haberme ayudado a crecer como médico y como persona. Habéis hecho del hospital mi segunda casa.

A los profesionales de los hospitales que han participado en este proyecto, por su colaboración para hacerlo posible. A los pacientes, madres e hijos, sin su generosidad no se podría haber realizado este trabajo.

Si me olvido de alguien, mis más sinceras disculpas.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	19
LISTADO DE FIGURAS.....	23
LISTADO DE TABLAS.....	25
RESUMEN.....	27
1. INTRODUCCIÓN	35
1.1. GENERALIDADES DE LA HEPATITIS VIRALES	37
1.2. VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	39
1.2.1. Características virológicas del virus de la hepatitis B	39
1.2.2. Epidemiología del virus de la hepatitis B	40
1.2.3. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B	48
1.2.4. Profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B	53
1.2.4.1. Profilaxis pre-exposición	55
1.2.4.2. Profilaxis post-exposición	55
1.2.5. Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B.....	57
1.2.5.1. Fármacos.....	57
1.2.5.2. Indicaciones de tratamiento	58
1.2.6. Transmisión vertical del virus de la hepatitis B	59
1.2.6.1. Epidemiología del virus de la hepatitis B en la gestación	59
1.2.6.2. Factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical del virus de la hepatitis B.....	60
1.2.6.3. Cribado de la infección por virus de la hepatitis B en mujeres gestantes y en niños.....	63
1.2.6.4. Profilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B.....	64
1.2.6.5. Tratamiento del virus de la hepatitis B en mujeres gestantes y niños	66
1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C	70
1.3.1. Características virológicas del virus de la hepatitis C	70
1.3.2. Epidemiología del virus de la hepatitis C	72

1.3.3. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C.....	80
1.3.4. Profilaxis de la infección por virus de la hepatitis C	84
1.3.5. Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C.....	85
1.3.5.1. Fármacos.....	85
1.3.5.2. Indicaciones de tratamiento	85
1.3.6. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C	86
1.3.6.1. Epidemiología del virus de la hepatitis C en la gestación.....	86
1.3.6.2. Factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical del virus de la hepatitis C	87
1.3.6.3. Cribado de la infección por virus de la hepatitis C en mujeres gestantes y niños	89
1.3.6.4. Profilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis C.....	90
1.3.6.5. Tratamiento del virus de la hepatitis C en mujeres gestantes y niños	91
1.4. ELIMINACIÓN DE LAS HEPATITIS VÍRICAS	92
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
2.1. JUSTIFICACIÓN	99
2.2. HIPÓTESIS	100
2.3. OBJETIVOS	101
2.3.1. Objetivo principal.....	101
2.3.2. Objetivos secundarios	101
3. PACIENTES Y MÉTODOS.....	103
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	105
3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO	105
3.3. SUJETOS DE ESTUDIO	106
3.3.1. Criterios de inclusión	107
3.3.2. Criterios de exclusión	108
3.4. VARIABLES DE ESTUDIO	108
3.5. MÉTODOS	111
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	111

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	112
4. RESULTADOS.....	113
4.1. PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES GESTANTES	115
4.2. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B.....	117
4.3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	120
4.4. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C	121
4.5. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C Y GESTANTES NO INFECTADAS ..	122
4.6. PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL.....	124
5. DISCUSIÓN	131
6. CONCLUSIONES	139
7. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES.....	145
8. FINANCIACIÓN	151
9. BIBLIOGRAFÍA	155

LISTADO DE ABREVIATURAS

5'UTR: extremo 5' de la región no traducida

AASLD: Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades del Hígado

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADV: adefovir

ADVP: adicción / adicto a drogas por vía parenteral

AgHBc: antígeno del core del virus de la hepatitis B

AgHBe: antígeno E del virus de la hepatitis B

AgHBs: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Anti-HBc: anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B

Anti-HBc IgG / AchBc-IgG: anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B clase IgG

Anti-HBc IgM / AchBc-IgM: anticuerpos contra el antígeno del core del virus de la hepatitis B clase IgM

Anti-HBe / AchBe: anticuerpos contra el antígeno E del virus de la hepatitis B

Anti-HBs / AchBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

Anti-VHC: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

Anti-VHC IgM: anticuerpos contra el virus de la hepatitis C clase IgM

Anti-VIH: anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana

ARN: ácido ribonucleico

ARN-VHC: ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C

EASL: Asociación Europea para el Estudio del Hígado

ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

ETV: entecavir

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

GPT o ALT: glutamato piruvato transaminasa o alanina aminotransferasa

HLA: antígenos leucocitarios humanos

HRU: Hospital Regional Universitario de Málaga

HU12OCT: Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo

HULP: Hospital Universitario La Paz de Madrid

HUSC: Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada

HUT: Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada

HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

HUVV: Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

IFNL3 (IL28B): interferón lambda 3 (previamente denominado interleucina IL28B)

LAM: lamivudina

LDL: lipoproteína de baja densidad

LDLr: receptor de la lipoproteína de baja densidad

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORF: región de lectura abierta

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

TAF: tenofovir alafenamida

TBV: telbivudina

TDF: tenofovir

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHD: virus de la hepatitis D

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VTT: virus TT

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Representación esquemática de la estructura del virus de la hepatitis B.

Figura 2. Distribución geográfica mundial de la infección crónica por virus de la hepatitis B (prevalencia de AgHBs), con datos de 2006.

Figura 3. Patogenia de la infección por virus de la hepatitis B.

Figura 4. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B. Evolución clínica y de marcadores serológicos.

Figura 5. Historia natural y evaluación de la infección crónica por virus de la hepatitis B según marcadores del virus y de enfermedad hepática.

Figura 6. Incidencia acumulada de desarrollo de resistencias durante el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B con lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (TBV), tenofovir (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF) según datos de los estudios pivotaes en pacientes con hepatitis crónica B naïve a tratamiento.

Figura 7. Estructura y organización del genoma del virus de la hepatitis C.

Figura 8. Prevalencia de infección virémica por virus de la hepatitis C, con datos obtenidos de notificaciones y estimaciones.

Figura 9. Países que representan el 80% de las infecciones virémicas por virus de la hepatitis C.

Figura 10. Distribución global y prevalencia relativa de los distintos genotipos del virus de la hepatitis C.

Figura 11. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C.

Figura 12. Evolución de marcadores de la infección por virus de la hepatitis C aguda (A) y crónica (B).

Figura 13. Metas para la reducción de nuevos casos y muertes por infección crónica por virus de la hepatitis B y C.

Figura 14. Diagrama de flujo de las mujeres gestantes participantes en el estudio.

Figura 15. País de procedencia de las gestantes positivas para virus de la hepatitis B y C.

Figura 16. Prevalencia total de infección por virus de la hepatitis B y C y de coinfección entre ambos y con VIH.

Figura 17. Prevalencia de virus de la hepatitis B y C por rangos de edad, tomando como punto de corte 25 años.

Figura 18. Prevalencia del virus de la hepatitis B y C por rangos de edad de 5 años.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Distribución geográfica del virus de la hepatitis B y tipo de transmisión preferente.

Tabla 2. Categorías de riesgo de los fármacos antivirales en el embarazo según la FDA.

Tabla 3. Prevalencia del virus de la hepatitis B y C en mujeres gestantes por hospital participante.

Tabla 4. Epidemiología de las gestantes infectadas por virus de la hepatitis B y C.

Tabla 5. Características de los recién nacidos de gestantes positivas para virus de la hepatitis B y C.

Tabla 6. Estudio de casos y controles.

Tabla 7. Prevalencia del virus de la hepatitis B por subgrupo de estudio y hospital.

Tabla 8. Prevalencia del virus de la hepatitis C por subgrupo de estudio y hospital.

RESUMEN

Introducción

Los virus que más frecuentemente se han implicado en la etiología de las hepatitis virales son el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente 257 millones de personas padecen infección crónica por el VHB en el mundo, siendo más prevalente en países menos desarrollados como África subsahariana y el este asiático, donde afecta a más del 8% de la población. Mientras, en Estados Unidos y el norte de Europa la prevalencia es del 0,1-1%. En España, la prevalencia en población general se estima actualmente en el 0,66%, y en mujeres gestantes varía entre el 0,1-4,4%. Según un estudio, la prevalencia en gestantes autóctonas fue del 0,4%, mientras que en extranjeras del 1,65%. En mujeres embarazadas se recomienda el cribado rutinario de la infección por VHB, ya que se dispone de medidas de inmunoprofilaxis activa y pasiva contra la transmisión vertical. Sin embargo, una de las principales vías de infección por VHB a nivel mundial es la transmisión vertical, fundamentalmente en países de media y alta endemia. La carga viral elevada, que principalmente afecta a mujeres AgHBe positivo, es el factor de riesgo más importante para la transmisión vertical, por lo que en estas mujeres incluso se recomienda el tratamiento antiviral en el tercer trimestre de gestación. El principal problema de la transmisión vertical es que el 80-90% de los niños que se infectan durante el primer año de vida desarrollarán infección crónica.

Respecto al VHC, la OMS estima que afecta a 80 millones de personas globalmente, y las regiones en las que es más prevalente son Asia central y oriental, el norte de África, Oriente medio y países del este de Europa. Solo 31 países representan el 80% de las infecciones virémicas a nivel mundial, y entre ellos se encuentra España. En nuestro país la prevalencia de anticuerpos contra el VHC es del 1,7% y la de viremia del 1,2%, mientras que en mujeres gestantes la prevalencia de

anticuerpos contra el VHC se ha estimado en 0,5-1,4%, siendo virémicas el 42-72%. En España, el cribado de la infección por VHC durante el embarazo solo está recomendado en grupos de riesgo. La tasa de transmisión vertical del VHC es baja, del 1-8%, aumentando hasta el 10,8-25% en mujeres coinfectadas con VIH. Sin embargo, hasta el 90% de los niños con infección por VHC adquieren la infección por este mecanismo. Los factores asociados a la transmisión vertical son la carga viral y la coinfección con VIH.

Justificación

El estudio del VHB y el VHC en mujeres en edad fértil y gestantes en España es importante porque el aumento de la población inmigrante puede haber cambiado la prevalencia de dichos virus en nuestro país. En España, la detección del VHB se realiza en todas las gestantes. Si conocemos la carga viral en el parto, la hora la inmunoprofilaxis al recién nacido, la situación del niño a los 18 meses y si la madre ha recibido antivirales se conocerá qué pasa en nuestro medio y se obtendrán conclusiones para conocer la necesidad de poner antivirales a la gestante. Con respecto al VHC, aunque la tasa de transmisión vertical es baja, el 90% de los niños infectados han adquirido el virus por este mecanismo, aunque en muchos casos se desconocen los factores implicados. Además, los nuevos antivirales podrían emplearse para evitar la transmisión vertical del VHC.

Hipótesis

La prevalencia de la infección por VHB y VHC en mujeres en edad fértil y gestantes ha cambiado debido al incremento de la migración. En gestantes con VHB, una inmunoprofilaxis correcta en el periodo neonatal evita la transmisión vertical y,

posiblemente, en nuestro medio no es aconsejable la generalización del uso de antivirales al final de la gestación. En el caso del VHC, que no cuenta con medidas de inmunoprofilaxis, se podría plantear el tratamiento de la infección durante el embarazo para evitar la transmisión vertical.

Objetivos

Objetivo principal: conocer la prevalencia de VHB y VHC en gestantes en España y la tasa de transmisión vertical y cronificación de la infección en sus hijos, analizando los factores epidemiológicos y de la transmisión vertical, además de la influencia de la inmigración.

Objetivos secundarios:

1. Conocer si es recomendable el uso de antivirales al final de la gestación en mujeres con infección crónica por VHB y en qué situaciones, para evitar los casos de transmisión vertical a pesar de inmunoprofilaxis correcta.
2. Valorar la indicación de antivirales de acción directa en gestantes con infección crónica por VHC para evitar la transmisión de la madre al hijo.
3. Conocer la prevalencia de VHB y VHC en mujeres en edad fértil.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico de cohorte abierta prospectiva del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015. Para conocer la epidemiología, además, se realizó un estudio casos y controles prospectivo durante los años 2015-16. En el estudio de prevalencia del VHB se recogieron 21870 gestantes y en el del VHC 7659. A las mujeres infectadas se les solicitó consentimiento informado para contestar la encuesta

epidemiológica, país de origen y datos del parto y para la donación de muestras sanguíneas de la madre y de los hijos y el seguimiento del recién nacido durante 18 meses.

Para conocer la prevalencia en mujeres en edad fértil, los servicios de Microbiología aportaron datos anonimizados de todas las mujeres en edad fértil (18-42 años) a las que se determinó la infección en el año 2015. El estudio contó con 31594 mujeres para conocer la prevalencia de VHB y 24588 para el VHC.

Resultados

La prevalencia de VHB en mujeres gestantes fue de 0,42% (91/21870) y de 0,26% (20/7659) para el VHC, con una elevada proporción de mujeres extranjeras, fundamentalmente entre las infectadas por el VHB (65,7%). La vía de transmisión más frecuente del VHB a la gestante fue origen desconocido (40,3%), destacando la transmisión vertical (31,3%) entre las de origen conocido. En cuanto a los factores de riesgo de transmisión vertical a los hijos, un 67,7% de las gestantes infectadas por VHB tenía viremia y el 14,5% era AgHBe positivo. Se administró la inmunoprofilaxis correctamente a todos los niños nacidos de madre infectada por VHB. En gestantes con VHC destaca la vía de transmisión parenteral (80%), y en concreto la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). Un 40% tenían viremia y un 10% estaban coinfectadas con VIH. La lactancia materna fue menos frecuente en hijos de gestantes con VHC que en las de VHB (65% vs 86% en gestantes con VHB; $p=0,044$). Comparando con mujeres no infectadas, en las gestantes infectadas por VHB y VHC es más frecuente la coinfección por VIH y el origen extranjero. En casos VHB positivos es más frecuente el antecedente materno de infección que en sus controles (31,3% vs 1,5%; $p<0,001$), mientras que en los casos de VHC es más frecuente la ADVP (53,8%

vs 2,6%; $p < 0,001$). Las gestantes VHB positivo, y fundamentalmente las VHC positivo, tienen significativamente más hijos que sus controles.

En mujeres en edad fértil, la prevalencia de VHB fue de 0,65% (207/31594) y de 0,72% (176/24588) para el VHC, siendo mayor para ambos en mujeres mayores de 40 años.

Conclusiones

Las prevalencias de VHB y VHC obtenidas en nuestro estudio son más bajas que las documentadas previamente. En el VHB destaca la proporción de extranjeras y el antecedente familiar materno de infección, mientras que en el VHC destaca el antecedente de ADVP, que probablemente se relacione con menor seguimiento de los hijos y menor lactancia materna. Más de la mitad de las mujeres con VHB tienen viremia, y por tanto, capacidad de transmitir la infección al recién nacido, por lo que es importante la inmunoprofilaxis correcta. Con respecto al VHC, a pesar de los datos de viremia y coinfección con VIH no hubo transmisión a los hijos.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES DE LA HEPATITIS VIRALES

Los virus que más se han implicado en la etiología de las hepatitis virales son el virus de la hepatitis A, el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis D o delta (VHD), el virus de la hepatitis E, el virus de la hepatitis G y el virus TT (VTT). De ellos los más frecuentes son el VHB y el VHC.

Las manifestaciones clínicas y bioquímicas derivadas de la infección por estos virus son el resultado de un complejo proceso dirigido a eliminar el virus del organismo. La curación se inicia con la destrucción de los hepatocitos infectados.

Salvo algunas características especiales, la sintomatología es común para todos los tipos de hepatitis. La clínica es muy variable, desde la ausencia de síntomas o enfermedad leve a enfermedad grave o hepatitis fulminante (1,2). Clásicamente se diferencian cuatro períodos:

- Período de incubación: es variable según el tipo de virus. Para el VHB dura aproximadamente dos meses y para el VHC aproximadamente tres meses.
- Período prodrómico o preictérico: la duración de este período es muy variable oscilando de unos días hasta una semana. El 85% de los infectados tienen síntomas inespecíficos. Los síntomas más llamativos son los gastrointestinales, como anorexia (65%), náuseas o vómitos (60%) y más raramente diarrea. También puede aparecer un cuadro pseudogripal con fiebre no muy intensa, astenia, mialgias y cefaleas, acompañado o no de manifestaciones respiratorias. Puede haber dolor en hipocondrio derecho. Al final de este período se produce coluria, precediendo en algunos días a la ictericia.
- Período de estado o icterico: dura entre 20 y 40 días, salvo en las formas colestásicas de curso más prolongado. Al aparecer la ictericia comienzan a disminuir los síntomas prodrómicos. La ictericia aumenta progresivamente

hasta alcanza el pico máximo a los 7-10 días. Las heces pueden ser acólicas y poco consistentes, reflejando una discreta esteatorrea. El prurito no es frecuente. La exploración revela hepatomegalia (60%) lisa, blanda y algo dolorosa. La presencia de esplenomegalia es más rara. La infección por VHC suele ser subclínica, y en los lactantes la mayoría de las hepatitis son asintomáticas.

- Período de convalecencia: conforme la ictericia desaparece se experimenta una mejoría clínica, aunque es posible que la astenia y el malestar en el hipocondrio derecho se prolonguen.

En ocasiones se observan manifestaciones extrahepáticas como meningitis, infiltrado pulmonar, derrame pleural, acrodermatitis papulosa de Giannotti-Crosti, artralgias, glomerulonefritis por inmunocomplejos o periarteritis nodosa.

La evolución clínica puede ser diferente a la típica:

- Forma anictérica: es la forma más frecuente. Las manifestaciones clínicas y analíticas son similares a las ya descritas con la única excepción de la ictericia, que está ausente. Es muy frecuente en niños.
- Hepatitis colestásica: se caracteriza por una evolución particularmente prolongada con signos de colestasis como ictericia, coluria, acolia y prurito. En la analítica destaca un aumento de fosfatasa alcalina, incremento de bilirrubina directa y sales biliares.
- Hepatitis aguda grave: es la complicación más temida. Se produce por una necrosis masiva del parénquima hepático. Aunque se puede presentar en cualquier tipo de hepatitis es más frecuente por el VHB, especialmente si existe coinfección con el VHD. Se sospecha esta evolución cuando la actividad de protrombina disminuye, aparece dificultad para mantener la glucemia y signos de encefalopatía hepática.

1.2. VIRUS DE LA HEPATITIS B

1.2.1. Características virológicas del virus de la hepatitis B

Se distinguen al menos nueve genotipos de VHB, designados con las letras A a I, cada uno con distinta expresión clínica y respuesta al tratamiento (3,4). El VHB presenta una tasa de mutación elevada, de modo que en cada organismo infectado se constituye una mezcla compleja de variantes genéticas que constituyen una quasiespecie, que evoluciona a lo largo de la infección dependiendo de la presión evolutiva ejercida por factores como la respuesta inmunológica y los tratamientos antivirales (5). Esta variabilidad es la causante de la resistencia del virus a los tratamientos con antivirales (5).

El VHB se caracteriza por poseer una envoltura lipoproteica (AgHBs) que rodea a la nucleocápside (AgHBc) (6). En la nucleocápside también se encuentran proteínas solubles (AgHBe) (6). En el interior de la cápside se sitúa una doble cadena helicoidal de ADN de 3,2 kb, una ADN polimerasa y otras proteínas involucradas en la replicación (6). El ADN del VHB se replica mediante la enzima transcriptasa inversa (6). Un esquema de la estructura del VHB se representa en la figura 1.

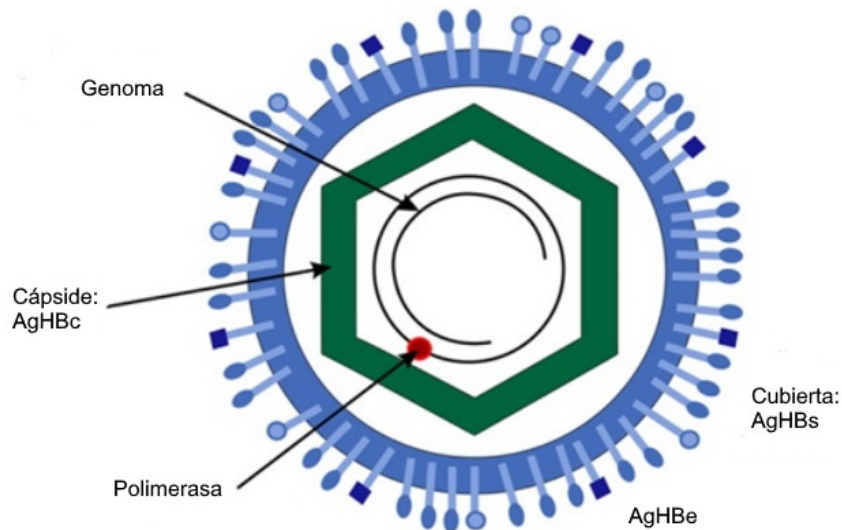


Figura 1. Representación esquemática de la estructura del virus de la hepatitis B.

Adaptada de Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics (7).

1.2.2. Epidemiología del virus de la hepatitis B

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproximadamente 257 millones de personas padecen infección crónica por el VHB en el mundo (8). El VHB es diez veces más contagioso que el VIH y representa la novena causa de muerte a nivel mundial (9). Un 20% de los afectados muere a causa de la infección, lo que supone 650000 personas cada año (4,10). El VHB es la causa del 30% de los casos de cirrosis y del 45-50% de hepatocarcinoma a nivel mundial (4,10). En países en desarrollo estas cifras son aún más elevadas, hasta el 80% de los casos de hepatocarcinoma se deben al VHB, mientras que en Europa solo justifica el 10-15% de los casos de cirrosis hepática (2,10,11). Además, dado que los pacientes suelen encontrarse asintomáticos hasta etapas tardías de la enfermedad, se estima que entre el 40-80% de las personas desconocen que padecen la infección (2).

La prevalencia de la infección por VHB es desigual en distintas regiones del mundo (figura 2) (1,8,11,12):

- Zonas de alta endemia ($\geq 8\%$): fundamentalmente países menos desarrollados. La prevalencia más alta de infección por VHB se encuentra en África subsahariana, este de Asia, algunas regiones balcánicas, islas del Pacífico y la región amazónica de Sudamérica. En gran parte de África y el sudeste asiático hasta el 35% de la población está afectada, y en los grupos de riesgo la prevalencia puede llegar al 70%.
- Zonas de media endemia (2-7%): Europa del este, el área mediterránea, Oriente Medio y el subcontinente indio. Tradicionalmente España se ha considerado zona de media endemia, pero actualmente se estima que la prevalencia de infección crónica por VHB es del 0,66% (2).
- Zonas de baja endemia ($< 2\%$): en Estados Unidos y el norte de Europa la prevalencia de VHB es del 0,1-1%. Centroamérica y Australia también son zonas de baja endemia.

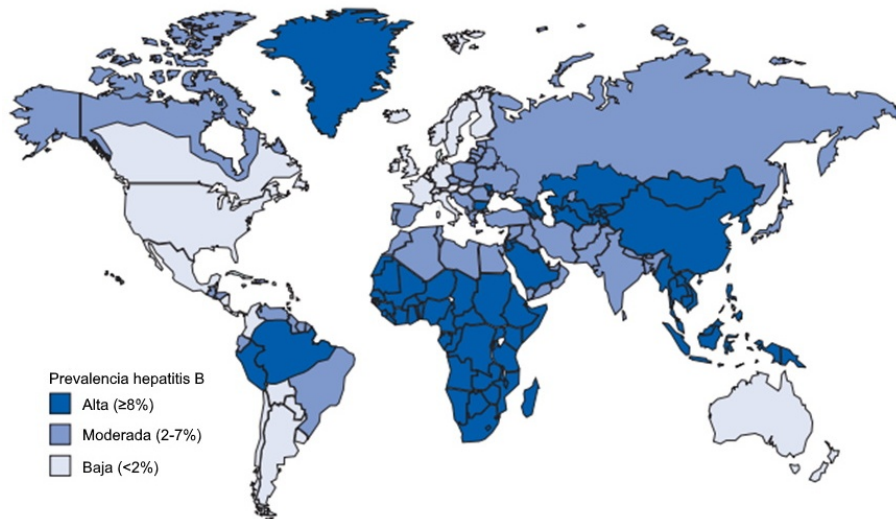


Figura 2. Distribución geográfica mundial de la infección crónica por virus de la hepatitis B (prevalencia de AgHBs), con datos de 2006.

Adaptada de: CDC recommendations for identification and Public Health management of persons with chronic hepatitis B virus infection (13).

La distribución de los genotipos también es diferente según las regiones. Los genotipos B y C son más comunes en Asia, mientras que los genotipos A y D son más frecuentes en Europa. Los genotipos F y H se localizan fundamentalmente en Centro y Sudamérica. En los Estados Unidos los más frecuentes son los genotipos A, B, C y D.

Las vías de transmisión de la infección por VHB son (1,12,14):

- Vía parenteral: la sangre transmite fácilmente la infección porque es donde existe mayor cantidad de virus. Esta vía de transmisión comprende las transfusiones de sangre y hemoderivados, trasplantes, pinchazos accidentales, tratamientos dentales, tatuajes, acupuntura y ADVP.

En la actualidad las transfusiones son muy seguras. Existen diferentes estrategias para el cribado de donantes. En la mayoría de países se utiliza el AgHBs. En otros, como en los Estados Unidos, se utiliza el AgHBs y el anti-

HbC. El cribado de rutina de anti-HbC es controvertido, ya que la especificidad es baja y los pacientes con hepatitis B curada serían excluidos. El cribado es mejorable aún más, mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Sin embargo, este es un tema de debate continuo debido a que se consigue una reducción del riesgo relativamente baja en comparación con los costes asociados. A pesar de todo, hay casos documentados de transmisión a partir de sangre infectada que escapa de los controles en el banco de sangre. La explicación más lógica es que el AgHBs circula a un nivel tan bajo que los métodos de laboratorio habituales no lo detectan. En las zonas de baja prevalencia se estima que el riesgo está entre uno a cuatro por millón de bolsas de sangre transfundidas. En zonas de alta prevalencia es mucho mayor, alrededor de uno de cada 20000.

La transmisión de la infección por el VHB también se puede producir por el trasplante de un órgano extrahepático procedente de un donante AgHBs positivo. Por lo tanto, los donantes de órganos son cribados rutinariamente para detectar AgHBs. En el caso de donantes AgHBs negativo y anti-HbC positivo hay un aumento del riesgo de infección por VHB para el receptor, y si los órganos de estos donantes se trasplantan se aconseja realizar un tratamiento preventivo de por vida.

La vía parenteral también incluye la infección nosocomial, que puede ocurrir de paciente a paciente, de paciente a trabajador de la salud y viceversa. El riesgo exacto de infección nosocomial es desconocido. El número de pacientes infectados comunicados en la literatura es probablemente una subestimación de las cifras reales, ya que muchos pacientes infectados se encuentran asintomáticos y solo se realizan pruebas en una fracción de los pacientes expuestos. Las estrategias para prevenir la transmisión nosocomial del VHB son:

- Uso de agujas y equipos desechables.
- Esterilización de instrumentos quirúrgicos.
- Medidas generales para el control de las infecciones.
- Vacunación contra el VHB de todos los trabajadores sanitarios.

Gracias a la implementación de la vacunación sistemática de los trabajadores sanitarios la incidencia de infección por VHB en este grupo es menor que en la población general. Por lo tanto, la transmisión del VHB por un trabajador de la salud a un paciente es un evento raro, mientras que el riesgo de transmisión a partir de un paciente portador del VHB a un sanitario parece ser más alto. A los trabajadores sanitarios portadores del VHB, en general, se les ha restringido el trabajar directamente con pacientes. Sin embargo, se debería evaluar la situación individual con el fin de decidir sobre las medidas necesarias. Tradicionalmente se considera que los trabajadores de la salud que son AgHBe negativo no son infecciosos, mientras que los trabajadores de la salud AgHBe positivo deberían usar doble guante y no deberían realizar ciertas actividades, considerando caso por caso.

También está descrita la transmisión intrafamiliar no sexual de tipo parenteral inadvertida. El contagio se produce por lesiones de la piel, arañazos, fluidos sanguinolentos o compartir maquinillas de afeitar o cepillos de dientes. Se da fundamentalmente entre niños pequeños.

- Sexual: son grupos de riesgo los homosexuales y los heterosexuales promiscuos. El mecanismo es la penetración del virus a través de las mucosas después del contacto íntimo, debido a la presencia del VHB en fluidos biológicos (saliva, lágrimas, semen y flujo vaginal). Hoy se conoce con certeza

que un solo contacto sexual sin protección de barrera con una persona VHB positivo puede transmitir la infección.

- Transmisión vertical: de la madre al recién nacido. El momento del contagio puede ser:
 - Transmisión prenatal: poco probable.
 - Transmisión perinatal: es el momento más habitual en el que se produce la transmisión madre-hijo. Probablemente se debe a la ingesta o paso de secreciones y sangre a través de escoriaciones en la piel o mucosas en el momento del parto.
 - Transmisión postnatal: por el contacto íntimo madre - hijo durante los primeros meses de la vida.

Existe una variación considerable en el predominio de los modos de transmisión en diferentes áreas geográficas (tabla 1) (2,11,12,14):

- En países de alta prevalencia, al estar tan extendido el virus, el mecanismo más importante de transmisión es la transmisión vertical, la horizontal temprana (durante la infancia) y la parenteral nosocomial. En los países en vías de desarrollo la mitad de los 360 millones de portadores crónicos que existen adquieren la infección en la etapa perinatal (11).
- En zonas de endemia media, la transmisión horizontal, sobre todo en la primera infancia, es considerada como la principal vía de transmisión.
- En países de baja endemia, las vías de transmisión más importantes son la sexual y la parenteral. En los países desarrollados la mayoría de los nuevos casos de infección por VHB se deben a transmisión horizontal entre adultos (11).

En estos países el virus afecta fundamentalmente a los grupos de riesgo de infección (1):

- Usuarios de drogas por vía parenteral que comparten jeringuillas u otro material de inyección.
- Reclusos o personas que viven en ambientes cerrados.
- Inmigrantes procedentes de zonas endémicas o personas que viajan a países de alta prevalencia.
- Personas con actividades sexuales de riesgo como prostitutas, transgénero u hombres que tienen sexo con hombres.
- Portadores de VIH u otras infecciones de transmisión sexual.
- Convivientes con individuos infectados por VHB.
- Hijos de madres infectadas.
- Personal sanitario en contacto con hemoderivados u otros líquidos corporales que puedan estar infectados.
- Pacientes expuestos a cuidados sanitarios que precisen hemodiálisis, transfusiones u otro contacto con hemoderivados o material potencialmente infectado. Receptores de trasplantes.
- Portadores de tatuajes o piercing.

Prevalencia	Alta ($\geq 8\%$)	Intermedia (2-7%)	Baja (<2%)
Distribución geográfica	África subsahariana Sudeste de Asia China Islas del Pacífico Cuenca del Amazonas	Cuenca mediterránea Sudamérica Europa del Este Asia Central Oriente medio Japón	Europa occidental Estados Unidos Canadá Australia Nueva Zelanda
Edad típica de infección	Perinatal Primera infancia	Primera infancia	Adultos
Forma de infección más frecuente	Materno-fetal Parenteral	Materno-fetal Parenteral Sexual	Parenteral Sexual

Tabla 1. Distribución geográfica del virus de la hepatitis B y tipo de transmisión preferente.

En áreas de baja prevalencia como Europa y los Estados Unidos, los grupos de mayor riesgo para la infección son los ADVP y los hombres que tienen sexo con hombres (15). Alrededor del 15% de las nuevas infecciones por VHB son diagnosticadas en los ADVP. El riesgo de transmisión del virus aumenta con el número de años de consumo de drogas, la frecuencia de inyección y los intercambios de equipos de preparación de drogas. En ADVP la infección por VHB está muy asociada a coinfección con VHC y VIH (11). En Estados Unidos, aproximadamente el 40% de las nuevas infecciones se considera que ocurren a través de relaciones heterosexuales, y el 25% ocurre en hombres que tienen sexo con hombres. Las medidas para prevenir la transmisión del VHB son la vacunación y el uso de métodos de barrera durante las relaciones sexuales.

Además, según una revisión sistemática de 2018 (2), los inmigrantes procedentes de zonas de alta endemia representan, de media, hasta el 48% de los casos de infección crónica por VHB en Europa. En España se estima que los inmigrantes representan el 38% de los casos de infección crónica por VHB (2), aunque este grupo de población solo constituye el 12% de la población total (16). La mitad de los inmigrantes proceden de países en vías de desarrollo (16). En zonas donde el VHB no

es endémico, la mayoría de los niños con infección crónica por VHB son inmigrantes o hijos de inmigrantes (1).

De forma general, se recomienda únicamente el cribado de infección de los grupos de alto riesgo y donantes (1,4). En países con elevada prevalencia de AgHBs, mayor del 2-5%, sí que se recomienda el cribado de población general (1). Sin embargo, dos estudios en Estados Unidos y oeste de África (17,18) han valorado el cribado poblacional universal y la provisión de tratamiento antiviral, y han demostrado que es coste-efectivo, incluso con prevalencias tan bajas como el 0,3 y el 1,5% respectivamente. Las medidas preventivas de salud pública han reducido la transmisión de la infección por VHB y el número de casos de hepatitis notificados en muchos países de la Unión Europea (2). La implementación más limitada o tardía de estas medidas justifica la elevada prevalencia de infección por VHB en el sureste asiático, África subsahariana o Europa del Este (2). El acceso amplio a medidas de cribado y tratamiento, junto con el desarrollo de medidas de prevención primaria son claves para que el VHB deje de ser una amenaza para la salud pública en las próximas décadas (2,12).

1.2.3. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B

El foco de infección es el sujeto infectado con enfermedad aguda o crónica. La transmisión depende del estado replicativo del virus: frecuente si la replicación es alta y escasa si es baja. No existen reservorios animales.

Se considera que tras la infección la destrucción de los hepatocitos infectados es llevada a efecto por los linfocitos T citotóxicos, que reconocen en la membrana de los hepatocitos infectados ciertos antígenos víricos (AgHBc y AgHBe). Pero para que estos linfocitos actúen es preciso que junto a los antígenos víricos se expresen también antígenos del sistema de histocompatibilidad de la clase HLA 1, que en

condiciones normales no aparecen. Estos antígenos HLA se expresan, posiblemente, gracias al interferón producido por el organismo tras la infección. Es muy posible que el interferón desempeñe un papel importante en la patogenia de la infección por VHB. Se sabe que el interferón utilizado con fines terapéuticos produce astenia, fiebre y manifestaciones pseudogripales, cuadro clínico que recuerda al período prodrómico de la infección, y podría corresponder a una fase de liberación de esta sustancia que inicia la puesta en marcha de la lisis de hepatocitos infectados a cargo de los linfocitos T citotóxicos. La lisis celular corresponde al período de estado con gran elevación de transaminasas. En esta fase más de la mitad de los pacientes con infección aguda por VHB ya no presentan evidencia de replicación vírica si la evolución es favorable. La patogenia de la infección se representa en la Figura 3. Si los mecanismos patogénicos descritos son ciertos, y teniendo en cuenta que el recién nacido y el lactante presentan cierto grado de inmadurez inmunológica, podría explicar la mayor tolerancia al virus en los niños con edades inferiores al año de vida, en los que están descritos tasas de cronificación muy elevadas (14). También podría justificar la mayor incidencia de hepatitis subclínicas en los niños de corta edad.

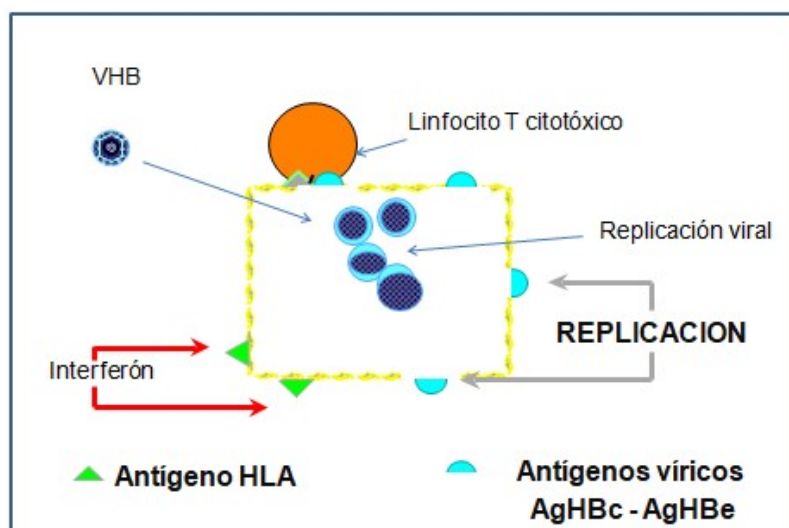


Figura 3. Patogenia de la infección por virus de la hepatitis B.

Figura de elaboración propia.

El diagnóstico de laboratorio de la infección por VHB se centra en la detección de AgHBs (14). Los marcadores serológicos de los que se dispone para el diagnóstico de la infección son (14):

- AgHBs: indica infección actual. Se detecta al principio del período de incubación y suele desaparecer al final del período de estado. Es positivo en el portador crónico asintomático y el enfermo crónico. Este antígeno purificado y obtenido por ingeniería genética es el empleado en las vacunas comercializadas.
- Anti-HBs: indica contacto con el virus, por curación de la infección o vacunación. La gammaglobulina específica que se usa en la inmunoprofilaxis de la infección por VHB contiene gran cantidad de este anticuerpo.
- Anti-HBc IgM: indica infección aguda, y es un marcador que aparece muy precozmente. Confirma el diagnóstico, es decir, en los casos positivos indica una infección aguda por el VHB. Si el anti-HBc IgM es positivo y el AgHBs negativo indica una hepatitis aguda por VHB con aclaramiento precoz del AgHBs.
- Anti-HBc IgG: indica contacto con el virus, pero no diferencia infección aguda, crónica o pasada, por lo que su interpretación depende del resto de marcadores.
- AgHBe: indica infección activa, aguda o crónica, y replicación vírica. En las formas agudas aparece en el período de estado y desaparece en la convalecencia.
- Anti-HBe: se detecta cuando desaparece AgHBe, y es signo de poca o nula replicación viral y, por tanto, bajo contagio. En algunos casos especiales indica infección por virus mutantes, esto es, pacientes anti-HBe con alta replicación pero incapaces de producir AgHBe por una mutación vírica, lo que tiene especial importancia en los pacientes con infección crónica.

- Otros marcadores de gran interés son el ADN viral y la ADN polimerasa, que indican elevada replicación viral y alta capacidad de contagio.

La infección por VHB suele tener un inicio insidioso y puede permanecer sin detectar durante años (2). La infección aguda suele ser autolimitada, con una tasa de mortalidad del 0,5–1% (1,4). La infección crónica se define como la persistencia de la infección (AgHBs positivo) más de seis meses (1,4). La evolución clínica y de marcadores serológicos de la infección aguda y crónica por VHB se representa en la figura 4.

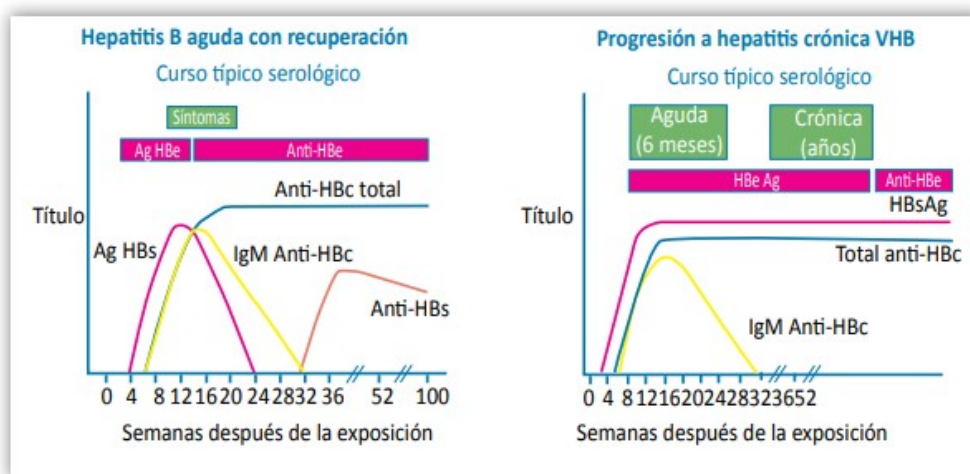
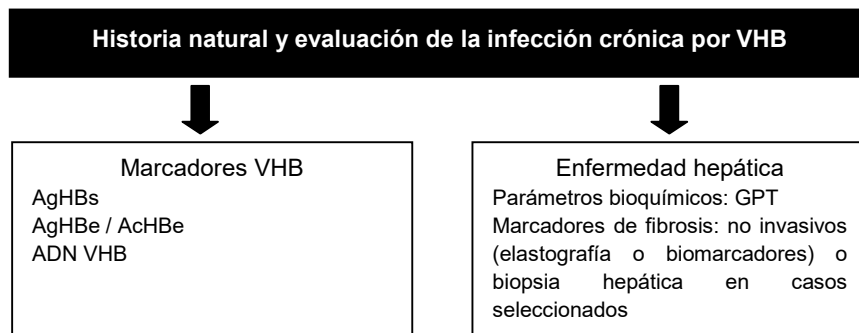


Figura 4. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis B. Evolución clínica y de marcadores serológicos.

Fuente: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/53_Hepatitis_B.pdf

Si la infección por VHB ocurre durante el primer año de vida cronifica el 80-90%, en infectados menores de seis años cronifica el 30-50%, mientras que en adultos solo cronifica un 5% de los casos (2,14,19). La infección crónica por VHB es un proceso dinámico que refleja la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmune del huésped (20). La historia natural de la infección crónica por VHB pasa por distintas fases según la presencia de AgHBe, la carga viral, las transaminasas y la presencia de inflamación hepática (Figura 5) (20).



	AgHBe positivo		AgHBe negativo	
	Infección crónica	Hepatitis crónica	Infección crónica	Hepatitis crónica
AgHBs	Elevado	Elevado / intermedio	Bajo	Intermedio
AgHBe	Positivo	Positivo	Negativo	Negativo
ADN VHB	>10 ⁷ UI/ml	10 ⁴ -10 ⁷ UI/ml	<2000 UI/ml	>2000 UI/ml
GPT	Normal	Elevada	Normal	Elevada
Enfermedad hepática	No / mínima	Moderada / grave	No	Moderada / grave
Terminología previa	Inmunotolerante	Inmunoreactivo AgHBe positivo	Portador inactivo	Hepatitis crónica AgHBe negativo

Figura 5. Historia natural y evaluación de la infección crónica por virus de la hepatitis B según marcadores del virus y de enfermedad hepática.

Adaptada de: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection (20).

En algunas personas la infección crónica permanece inactiva y no produce daño hepático significativo, mientras que en otras puede progresar a fibrosis hepática y cirrosis y aumentar el riesgo de hepatocarcinoma (4). En estudios con pacientes infectados no tratados se ha observado que el 20% desarrolla cirrosis a los 5 años y hasta un 5% es diagnosticado de hepatocarcinoma (4). La progresión a cirrosis hepática y hepatocarcinoma es muy lenta en la fase de infección crónica AgHBe negativo (portador inactivo), menos del 1% anual; mientras que en hepatitis crónica AgHBe positivo (inmunorreactivo) es del 2-10% (21). Se ha observado que, en

general, la incidencia de cirrosis es dos veces superior en individuos AgHBe negativo que AgHBe positivo (21). La progresión de la enfermedad hepática en individuos infectados por VHB, además de factores virológicos, también depende de la edad a la que se produjo la infección, el sexo, la replicación viral, el genotipo y las variantes virales, la coinfección con VHC, VHD o VIH, el consumo de alcohol o tabaco, la exposición a aflatoxina B1, factores genéticos del hospedador y comorbilidades como síndrome metabólico, diabetes y obesidad (21). Con respecto a la progresión a hepatocarcinoma, los principales factores de riesgo son la positividad para AgHBe y la viremia (21). Estudios en Europa y Norteamérica muestran que la hepatitis crónica por genotipo D tiene mayor progresión a cirrosis y hepatocarcinoma que el genotipo A, mientras que otros estudios en Asia sugieren que la progresión es mayor con el genotipo C comparado con el B (21). La progresión de cirrosis a hepatocarcinoma puede ocurrir anualmente en el 2-4 % de los pacientes (21). Por regiones, el riesgo acumulado de hepatocarcinoma a los cinco años es del 17% en el este de Asia y del 10% en Europa occidental y Estados Unidos (21). El riesgo acumulado de muerte por VHB a los cinco años es del 14% en el este de Asia y del 15% en Europa (21).

1.2.4. Profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B

Las medidas de profilaxis de la infección por VHB de que se dispone son la vacuna y la inmunoglobulina.

La vacuna contra el VHB (inmunización activa) es el principal pilar en la prevención de esta enfermedad (14). Consiste en la producción mediante recombinación genética de AgHBs en levadura. Tres dosis de vacuna producen niveles protectores de anti-HBs >10 UI/L en el 95% de los niños y en el 90% de los adultos sanos (1,14), aunque en los sujetos fumadores, obesos, inmunodeprimidos y de avanzada edad la respuesta es menor. Esta protección dura al menos 20 años y, probablemente, toda la vida, por

lo que actualmente la OMS no recomienda administrar dosis de refuerzo a las personas que hayan recibido las tres dosis (14).

La vacuna se administra vía intramuscular profunda, 3 dosis de 1 ml (20 microgramos) en los meses 0, 1 y 6. Las vacunas de tercera generación originan una rápida seroprotección después de la primera dosis, como la vacuna que usa la región PreS y S. Esto es interesante para evitar los problemas de cumplimiento que tienen las tres dosis, ya que es posible que solo dos dosis de vacuna sean suficientes. La vacuna es muy segura (14). El dolor en el lugar de la inyección y la febrícula son los efectos secundarios más frecuentes. Las complicaciones neurológicas descritas no se han confirmado en seguimientos controlados a largo plazo, no está demostrado que origine Guillen Barre. Sí se ha descrito algún caso de anafilaxia.

En España, la vacuna frente al VHB se introdujo en 1982 en grupos de riesgo, y desde 1992 se recomendó de forma generalizada (22). En 2002 todas las comunidades autónomas españolas habían incluido en su calendario vacunal la vacunación de recién nacidos (22). En estudios realizados desde la introducción de la vacuna (21) se ha observado un 91% menos de portadores de AgHBs, el descenso en la incidencia de hepatitis fulminante en niños y la reducción de hasta 50 veces la incidencia de hepatitis aguda en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Con respecto al hepatocarcinoma se ha objetivado un descenso de cuatro veces la incidencia en niños y del 80% en menores de 30 años, además de una reducción de la mortalidad por este tumor del 90% (21).

Por su parte, la gammaglobulina específica frente al VHB contiene anticuerpos frente al AgHBs (anti-HBs) en títulos superiores a 100000 mUI/ml. Se obtiene de concentrados de plasma humano que han pasado por los controles establecidos por la OMS para evitar la infección por otros agentes víricos, especialmente VIH. Confiere inmunidad durante 2-3 meses, máximo 4 meses. Después el título de anticuerpos es

inaparente. Se usa en la profilaxis post-exposición. La dosis en adultos es de 0,06 ml/kg intramuscular. En niños la dosis es de 0,5 ml intramuscular y se emplea en la prevención de la transmisión vertical.

1.2.4.1. Profilaxis pre-exposición

La profilaxis pre-exposición consiste en la vacunación con una dosis a 0, 1 y 6 meses. Está indicada en grupos de riesgo como el personal sanitario que trabaja con pacientes AgHBs positivos, convivientes de infectados, ADVP u homosexuales.

A los recién nacidos sin riesgo se les vacuna de VHB dentro del calendario vacunal a los 0, 2 y 6 meses.

Además de la vacunación, otras medidas dirigidas a prevenir la infección por VHB son la prevención de la transmisión vertical, el cribado de productos hemoderivados, la seguridad de las inyecciones y los procedimientos quirúrgicos, las medidas de reducción de daños para ADVP y el tratamiento del VHB (12,14). En 2013 se analizaron el 97% de las donaciones de sangre en el mundo para confirmar su calidad (14). El número de inyecciones con riesgos disminuyó del 39% en el año 2000 al 3% en el 2010 (14). Además, se puede prevenir la infección por VHB mediante prácticas sexuales más seguras, como limitar el número de parejas sexuales y utilizar métodos profilácticos de barrera como los preservativos (14).

1.2.4.2. Profilaxis post-exposición

Consiste en:

- Gammaglobulina específica en las primeras 12-24 horas tras el contacto.
- Vacunación a 0, 1 y 6 meses.

Está indicada en recién nacidos de madre VHB positiva, tras contacto sexual con un paciente infectado o por exposición a sangre contaminada (pinchazo, hemoderivados).

Pueden darse varias situaciones:

- Exposición al VHB en sujeto no vacunado: se recomienda la profilaxis post-exposición completa, con inmunización pasiva - activa. La primera dosis de inmunización activa se debe administrar tan pronto como sea posible. Generalmente se considera 12 horas después de la exposición como el plazo máximo para que la profilaxis post-exposición sea efectiva. Se debe administrar al mismo tiempo una dosis de inmunoglobulina si se sabe que la fuente es AgHBs positivo. Las otras dos dosis de la vacuna deben ser administradas de acuerdo con las pautas habituales.
- Exposición al VHB en sujeto vacunado que tienen documentado que respondió a la vacuna: no se necesita profilaxis posterior a la exposición.
- Exposición al VHB en sujeto vacunado que tienen documentado la ausencia de respuesta: se requieren dos dosis de inmunoglobulina administradas con un mes de diferencia.
- Exposición al VHB en sujeto vacunado que no tienen pruebas post-vacunación: debe determinarse anti-HBs tan pronto como sea posible. Si esto no es posible, o el anti-HBs es insuficiente (<10 UI/L) se requiere un segundo proceso de vacunación.

Con respecto a los hijos de madre VHB positiva, aunque se vacune de VHB a todos los recién nacidos, hay que continuar determinando a todas las gestantes el VHB, ya que si están infectadas también hay que ponerle a los hijos la gammaglobulina específica. Cuando en un recién nacido se desconoce el estado serológico de la madre y no puede conocerse en menos de 12 horas también se administra gammaglobulina y vacuna.

1.2.5. Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B

El objetivo principal del tratamiento de pacientes con infección crónica por VHB es mejorar la supervivencia y la calidad de vida, evitando la progresión de la enfermedad y, por tanto, el desarrollo de hepatocarcinoma (20). Otros objetivos del tratamiento son evitar la transmisión vertical y la reactivación de la infección y prevenir y tratar manifestaciones extrahepáticas asociadas a la infección por VHB (20).

1.2.5.1. Fármacos

Actualmente, las dos opciones de tratamiento del VHB disponibles son antivirales análogos de los nucleótidos / nucleósidos e interferón, fundamentalmente interferón pegilado (20). En Europa, los agentes antivirales análogos de nucleótidos / nucleósidos aprobados para el tratamiento de la infección crónica por VHB incluyen lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir fumarato y tenofovir alafenamida (4,20). Estos antivirales se pueden clasificar según la barrera al desarrollo de resistencias (20). Los de baja barrera son lamivudina, adefovir y telbivudina, mientras que los de alta barrera incluyen entecavir, tenofovir fumarato y tenofovir alafenamida (Figura 6) (20). En el tratamiento de la infección por VHB se emplean fundamentalmente tenofovir y entecavir, que han demostrado suprimir la replicación viral, prevenir la progresión a cirrosis, reducir el riesgo de hepatocarcinoma y de muerte relacionadas con la infección y buen perfil de seguridad (1,2,20). Además, al ser de alta barrera al desarrollo de resistencias tienen mayor eficacia a largo plazo (20). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes los tratamientos disponibles actualmente para el tratamiento de VHB no permiten la curación de la infección, por lo que potencialmente se mantienen de por vida (1). El tratamiento continuado con entecavir o tenofovir durante cinco años ha conseguido cifras de viremia indetectable del 94-98%, seroconversión de AgHBe en el 40-41% de los pacientes AgHBe positivos y pérdida de AgHBs en el 3-10% (21). La supresión viral a largo plazo también ha demostrado revertir la fibrosis y la cirrosis (21). En un estudio (23) con pacientes

tratados con tenofovir durante al menos cinco años, el 74% de los que tenían cirrosis al inicio no la presentaban en la biopsia de seguimiento.

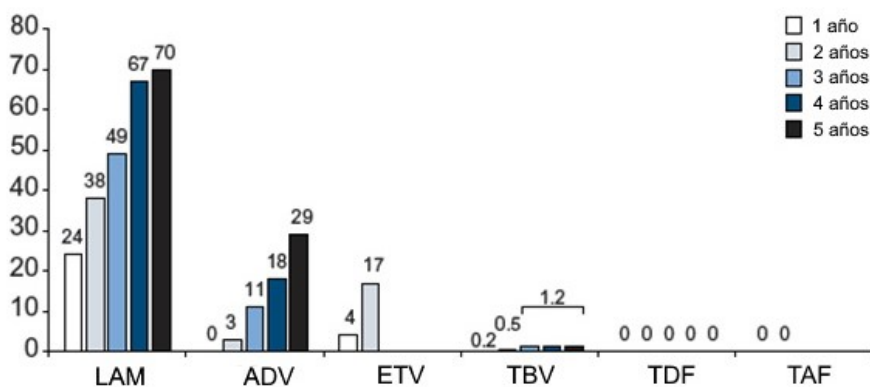


Figura 6. Incidencia acumulada de desarrollo de resistencias durante el tratamiento de la infección por virus de la hepatitis B con lamivudina (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudina (TBV), tenofovir (TDF) y tenofovir alafenamida (TAF) según datos de los estudios pivotaes en pacientes con hepatitis crónica B naïve a tratamiento.

Adaptada de: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection (20).

1.2.5.2. Indicaciones de tratamiento

Las indicaciones de tratamiento según la sociedad europea de Hepatología EASL son (20):

- Hepatitis crónica AgHBe positivo o negativo, definida por carga viral >2000 UI/ml, GPT por encima del límite superior de la normalidad y/o inflamación hepática moderada o fibrosis.
- Cirrosis hepática compensada o descompensada con carga viral detectable, independientemente de las cifras de GPT.
- Carga viral >20000 UI/ml y GPT dos veces por encima del límite superior de la normalidad, independientemente del grado de fibrosis.

- Infección crónica AgHBe positiva, definida por GPT en rango y carga viral elevada, si el paciente es mayor de 30 años, independientemente de la gravedad del daño histológico hepático.
- Infección crónica AgHBe positivo o negativo e historia familiar de hepatocarcinoma, cirrosis o manifestaciones extrahepáticas, puede ser tratado aunque no cumpla ninguna de las indicaciones previas.

1.2.6. Transmisión vertical del virus de la hepatitis B

1.2.6.1. Epidemiología del virus de la hepatitis B en la gestación

La transmisión vertical del VHB es una de las principales vías de transmisión de la infección a nivel mundial, fundamentalmente en los países de media y alta endemia (2,4,12,14). Es responsable de hasta el 50% de los casos de infección a nivel mundial (10,19), y uno de los principales factores por los que sigue habiendo un reservorio de infección en regiones como China y el sudeste asiático (4).

La prevalencia de infección crónica por VHB en mujeres embarazadas varía en las distintas regiones del mundo. En Estados Unidos se estima una prevalencia del 0,7-0,9%, lo que supone que cada año nacen más de 25000 niños con riesgo de transmisión vertical del VHB (10). Mientras, en China, la prevalencia de la infección en embarazadas es del 7,6% (24). Según un estudio (15), en los países europeos, la prevalencia de AgHBs entre embarazadas es similar o ligeramente superior a la de la población general, excepto en Grecia y España, donde la prevalencia es menor. En España, la prevalencia de AgHBs positivo en embarazadas varía entre el 0,1-4,4% (15,22,25). En un estudio realizado en Madrid (26), la prevalencia de AgHBs en gestantes autóctonas fue del 0,4%, mientras que en extranjeras fue del 1,65%.

La mayoría de mujeres embarazadas diagnosticadas de infección crónica por VHB se encuentran asintomáticas y son identificadas durante el cribado rutinario (10). Salvo

el riesgo de transmisión vertical, no hay datos suficientes de que la infección aguda o crónica por VHB se asocie con problemas durante la gestación como parto pretérmino o bajo peso (10). La infección no afecta al curso del embarazo excepto que la madre presente cirrosis o enfermedad hepática avanzada, aumentando entonces el riesgo de muerte materna y del recién nacido, hipertensión gestacional, aborto, parto pretérmino o retraso del crecimiento intrauterino (10,27). Las mujeres embarazadas con infección crónica por VHB en fase cirrótica deben ser manejadas en unidades de alto riesgo obstétrico (27).

1.2.6.2. Factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical del virus de la hepatitis B

La transmisión vertical del VHB depende del momento en el que la madre adquiere la infección y de marcadores presentes en el suero materno. En gestantes con infección aguda por VHB, cuando la infección ocurre en etapas precoces del embarazo, se asocia a un 10% de transmisión vertical, aumentando esta tasa si la infección ocurre en el tercer trimestre (19). En las portadoras crónicas el riesgo de transmisión del VHB va a depender del estado serológico materno. El principal problema de la transmisión vertical es que el 80-90% de los niños que se infectan durante el primer año de vida desarrollarán infección crónica (2,14,19).

Los recién nacidos de alto riesgo son los hijos de madre AgHBs y AgHBe positivo, en los que la transmisión ocurre en hasta el 80-90% de los casos (11). En gestantes AgHBs positivo y AgHBe negativo, la transmisión vertical ocurre en aproximadamente un 10% de los casos (28). La carga viral elevada, mayor de 200000 UI/ml, que fundamentalmente afecta a mujeres AgHBe positivo, es el principal factor de riesgo de transmisión vertical (11,29). Cuando la madre presenta en suero anti-HBe positivo, en teoría, no deberían tener carga viral, aunque existe un virus mutado incapaz de crear AgHBe pero con carga viral positiva, por lo que es posible la transmisión vertical en madres AgHBe negativo, y se estima que el riesgo de transmisión es de un 20-25%

(11). No está completamente claro si la transmisión vertical más elevada en hijos de mujeres AgHBe positivo refleja la viremia materna o factores inmunológicos (11). La transmisión de AgHBe de la madre al niño a través de la placenta podría interferir con el reconocimiento mediado por células T en el niño, permitiendo al VHB escapar del reconocimiento inmunológico (11,28).

También hay datos contrapuestos sobre el riesgo de transmisión vertical según el genotipo de VHB (11). La vacuna actual consiste en proteínas derivadas de AgHBs de los genotipos A y D, induciendo anticuerpo protectores contra un epítipo común (11). Sin embargo, un estudio (30) sugiere más riesgo de transmisión vertical con el genotipo C que el A, B o D, aunque otros trabajos no han corroborado estos hallazgos.

En otros trabajos se han descrito potenciales asociaciones genéticas con la transmisión vertical, aunque no se conocen completamente (11). Mujeres HLA DRB1*07 tienen mayor riesgo de transmisión vertical intrauterina y de ausencia de respuesta del recién nacido a la vacuna (31). La madre de un niño que se infecta crónicamente por VHB a pesar de inmunoprofilaxis adecuada tiene mayor riesgo de transmisión en sucesivos embarazos, y es desconocido si se debe a la viremia materna, el genotipo del VHB o la disfunción inmune (11). Polimorfismos de genes de citoquinas podrían estar asociados a tasas de infección intrauterina más elevadas por mecanismos que aún se desconocen (32).

La transmisión vertical puede ocurrir antes, durante y tras el parto. Se ha descrito infección intraútero, pero es infrecuente. Se desconoce el mecanismo exacto de este tipo de transmisión, aunque las hipótesis más frecuentes son transmisión de fluidos por daño placentario durante las contracciones uterinas en una amenaza de aborto, desgarro de la placenta, hemorragia anteparto o procedimientos invasivos; transmisión celular a través de la placenta; o transmisión genética a través de células germinales infectadas (4,33). La transmisión hematogena intrauterina de antígenos virales a

través de la placenta puede documentarse por la detección de AgHBs y AgHBe en sangre del cordón umbilical, en sangre del recién nacido y en el fluido gástrico del recién nacido (11). Sin embargo, la presencia de estos antígenos en el recién nacido no es un predictor ideal de la infección, ya que los antígenos aislados no son partículas infectivas (11).

Con respecto a procedimientos diagnósticos durante el embarazo como la amniocentesis, el riesgo de transmisión ocurre mucho antes del momento de la inmunoprofilaxis (10). Sin embargo, no parece que estos procedimientos eleven mucho el riesgo de transmisión vertical en mujeres con infección por VHB (10). En cualquier caso, antes de realizar el procedimiento se debe informar a la mujer de la existencia de este riesgo, fundamentalmente si presentan elevada carga viral (10).

La transmisión vertical de la infección por VHB ocurre fundamentalmente durante el parto (4). Este es el momento de mayor riesgo para la transmisión de la madre al hijo, porque se puede producir contacto con sangre o secreciones infectadas en la vagina (10,11). El desprendimiento parcial de la placenta o los traumatismos durante la instrumentación en el parto pueden favorecer la mezcla de sangre materna y fetal y aumentar el riesgo de transmisión vertical (11). No hay evidencia clara sobre si los procedimientos invasivos durante el parto, como la monitorización interna o episiotomía, aumentan el riesgo de transmisión de la infección al niño (10,11,27). Además, la disponibilidad de inmunoprofilaxis reduce estos riesgos (10). La evidencia actual no recomienda alterar las prácticas obstétricas actuales, pero se debe valorar el potencial riesgo de estos procedimientos invasivos en mujeres con carga viral elevada (10,27).

La cesárea disminuye el contacto directo del feto con secreciones infectadas o sangre del canal vaginal (11). Para que la cesárea sea efectiva debe realizarse antes de que se inicien las contracciones o antes de la rotura de membranas (11,33). Sin

embargo, no hay evidencia suficiente para recomendar la cesárea de forma rutinaria como mecanismo para evitar la transmisión vertical (10,11,33). Sí que se recomienda limpiar el tracto respiratorio, boca y piel del recién nacido tras el parto para disminuir la exposición a fluidos maternos, además de evitar procedimientos que dañen la integridad de la piel fetal, como la toma de muestras (33).

La transmisión del VHB a través de la lactancia materna es dudosa, por lo que no está contraindicada en mujeres con infección activa por VHB, aunque AgHBs, AgHBe y el ADN del virus pueden ser detectados en la leche materna (10,11,20,27,33). La transmisión postnatal se relaciona con AgHBe positivo y presencia de ADN viral en los monocitos maternos. Las grietas en el pezón constituyen un factor de riesgo. Se recomienda que el hijo de madre VHB positivo reciba una correcta inmunoprofilaxis para la lactancia materna (28,33), aunque según la OMS, incluso en áreas endémicas donde la vacuna no está disponible, los beneficios de la lactancia materna superan a los riesgos en hijos de madres AgHBs positivo (11).

1.2.6.3. Cribado de la infección por virus de la hepatitis B en mujeres gestantes y en niños

El cribado de la infección por VHB está recomendado durante el primer trimestre de gestación (20,27). El cribado universal de mujeres embarazadas es una gran oportunidad para interrumpir la transmisión vertical y disminuir la prevalencia de la infección (11). A las mujeres embarazadas en que se identifica AgHBs positivo durante el cribado se debe completar el estudio con transaminasas, carga viral y pruebas de imagen para valorar si es preciso tratamiento (27). Además del cribado universal de mujeres embarazadas se podría plantear el cribado de la pareja de la mujer para reducir el riesgo de transmisión vertical del VHB (11).

El diagnóstico de niños que han estado expuestos a VHB es problemático antes de los seis meses de vida, ya que en esa etapa la detección de AgHBs y carga viral es

inconsistente (1). La mayoría de los recién nacidos de madres infectadas por VHB no tienen viremia al nacimiento (11). Según un estudio (30), de los recién nacidos de madres AgHBe positivo, el 70% tiene AgHBe detectable y solo el 10% tiene viremia. En los niños con riesgo de estar infectados debe estudiarse AgHBs a los 12 meses de edad, y se diagnosticará infección crónica si el AgHBs permanece positivo seis o más meses (1).

1.2.6.4. Profilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B

Es posible reducir el riesgo de la transmisión vertical del VHB de varias maneras. El primer paso es la identificación de las personas en situación de riesgo. La detección de AgHBs se debe realizar en todas las mujeres en la primera visita prenatal y repetirla más tarde durante el embarazo si se considera apropiado.

La vacuna contra el VHB es segura y eficaz durante el embarazo, y las mujeres embarazadas que no estén inmunizadas deben ser vacunadas, fundamentalmente si tienen factores de riesgo para la infección como más de una pareja sexual durante los seis meses previos, tener pareja sexual AgHBs positivo, haber sido evaluadas por sospecha de infección de transmisión sexual o uso de drogas parenterales (10,11,27). Además de proteger a la embarazada, la vacunación favorece la inmunización pasiva del recién nacido (11).

Los recién nacidos de madres VHB positivo pueden ser protegidos eficazmente mediante la inmunización pasiva – activa, con tasas de protección por encima del 90% (11,12,20,27). La profilaxis de la transmisión vertical del VHB con la administración de inmunoglobulina y vacuna reduce la tasa de transmisión perinatal del 90% al 5-10% (11,20). Según un estudio (34), la eficacia de la inmunoprofilaxis combinada es del 94%, superior a la inmunoglobulina aislada (71%) y a la vacuna aislada (75%). También se recomienda administrar la inmunoprofilaxis completa si se desconoce si la madre está infectada (10).

La inmunoglobulina contra el VHB hay que administrarla tan pronto como sea posible, dentro de las primeras 12 horas, pero se puede dar hasta siete días después del nacimiento si se detecta después la seropositividad de la madre. La inmunoglobulina produce inmunización pasiva y protección temporal durante 3-6 meses, mientras hay producción activa de anticuerpos inducidos por la vacuna (28).

La OMS recomienda la vacunación de recién nacidos lo antes posible tras el parto, y a ser posible durante las primeras 24 horas de vida (1,14), completando la serie de vacunación durante el primer año de vida (11). La vacunación sistemática contra el VHB en lactantes ha aumentado en los últimos años en todo el mundo (14). En 2017, según datos de la OMS, la tasa de cobertura estimada de la tercera dosis fue del 84% (14). Esta estrategia ha demostrado un descenso marcado en la incidencia y prevalencia de hepatitis crónica por VHB en niños en regiones donde se han implementados programas de vacunación universal en la infancia (1). En regiones en las que el 8-15% de los niños solían padecer infección crónica por VHB, la vacunación ha reducido esa tasa a menos del 1% entre los niños vacunados (14).

En ocasiones, la vacuna falla en la estimulación de la producción de anticuerpos contra el VHB (33). El mecanismo es complejo y no está completamente aclarado, pero los factores involucrados incluyen inmunotolerancia por infección intrauterina; mutación del gen S del VHB; baja actividad de IL-2 y déficit de la función inmune; HLA con menor respuesta a la vacuna como HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR; y el deterioro de la vacuna (33).

El fallo de la inmunoprofilaxis combinada en la prevención de la transmisión vertical del VHB se ha atribuido a la transmisión intrauterina (33) y a viremia elevada (11,20). En un estudio (35), el fallo de la inmunoprofilaxis se relacionó con AgHBe positivo, retraso en la administración de la inmunoglobulina y vacunación incompleta, aunque no se analizaron datos de viremia materna. Otros autores (11,20) consideran que el

fallo de la inmunoprofilaxis ocurre casi exclusivamente en mujeres AgHBe positivo con carga viral >200000 UI/ml y/o AgHBs $>4-4,5$ log₁₀ UI/ml, por lo que en estos casos se recomienda profilaxis con antivirales para reducir la carga viral y aumentar la efectividad de la inmunoprofilaxis. La profilaxis también puede ser útil en mujeres AgHBe negativo con elevada carga viral y transaminasas normales (20). En un estudio aleatorizado en mujeres embarazadas AgHBs positivo con carga viral elevada >200000 UI/ml, la tasa de transmisión vertical en la semana 28 tras el parto fue 0 en hijos de madres tratadas con tenofovir, comparada con un 7% en las que recibieron placebo, con similar perfil de seguridad (36).

Se ha planteado también la administración periódica de inmunoglobulina durante el embarazo para prevenir la transmisión vertical, pero actualmente no hay datos suficientes que apoyen su empleo (33), y raramente se utiliza fuera de China (28). Las razones para no utilizarla de forma rutinaria son que la vida media de la inmunoglobulina es corta, por lo que su efecto es limitado y transitorio; que pequeñas dosis la inmunoglobulina no es eficaz para reducir la carga viral materna; y que esta práctica podría favorecer la mutación del VHB, seleccionando cepas resistentes que producirían el fallo de la inmunoprofilaxis y el aumento de resistencias al tratamiento antiviral (33).

1.2.6.5. Tratamiento del virus de la hepatitis B en mujeres gestantes y niños

En mujeres en edad fértil a las que se va a iniciar tratamiento del VHB se debe preguntar si desean quedarse embarazadas (20). Si la mujer no presenta fibrosis avanzada y desea embarazo en un futuro cercano, parece razonable retrasar el tratamiento hasta después del parto (20). En mujeres con fibrosis avanzada o cirrosis que aceptan planificar el momento de la gestación, se podría intentar tratamiento con interferón pegilado dado que la duración del tratamiento es limitada (20). Si no es

posible o falla el tratamiento con interferón pegilado, se debe iniciar tenofovir y mantenerlo durante el embarazo (20).

Si una mujer se queda embarazada inesperadamente durante el tratamiento del VHB se deben reevaluar las indicaciones del tratamiento, y se debe continuar el tratamiento de mujeres con fibrosis avanzada o cirrosis (20). Estas indicaciones también se deben aplicar también a mujeres que son diagnosticadas de infección crónica durante el embarazo (20).

Se debe informar a las mujeres sobre la seguridad del tratamiento contra el VHB durante el embarazo (tabla 2) (20). Estudios con tenofovir y telbivudina en animales y humanos no ha demostrado daño al feto y se consideran categoría B por la FDA (11,20). Los datos de seguridad de la telbivudina son limitados (11). No hay estudios prospectivos sobre el uso de tenofovir en mujeres embarazadas mono infectadas por VHB, pero sí hay evidencia en mujeres con VIH, sin que se haya observado aumento de malformaciones congénitas, fallo renal o retraso del crecimiento intrauterino (11). Tampoco hay estudios controlados adecuados sobre lamivudina, adefovir ni entecavir, que se consideran categoría C (11,20). Sin embargo, la lamivudina es uno de los tratamientos antivirales más utilizados en gestantes con infección crónica por VHB, ya que ha demostrado buen perfil de seguridad en estudios, aunque es de baja barrera y se desarrollan resistencias precozmente, por lo que no es una elección óptima si la madre tiene indicación de tratamiento a largo plazo tras el embarazo (10,11,33). El interferón pegilado está contraindicado durante la gestación por su efecto antiproliferativo (20). En caso de emplearlo en mujeres en edad fértil se requiere el uso de métodos anticonceptivos efectivos (20).

Categoría	Descripción	Fármaco
A	Estudios adecuados en mujeres embarazadas no ha demostrado riesgo. Probablemente seguros.	
B	Estudios en animales no han mostrado evidencia de daño al feto, aunque no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. No existen pruebas de riesgo en humanos.	Tenofovir Telbivudina
C	Estudios en animales han mostrado algún efecto adverso y no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. No se puede descartar existencia de riesgo.	Lamivudina Adefovir Entecavir
D	Estudios adecuados en mujeres embarazadas han demostrado algún riesgo para el feto, sin embargo, probable beneficio del tratamiento mayor a riesgos potenciales.	
X	Estudios adecuados en animales o mujeres han demostrado que producen anomalías fetales. Riesgo mayor a beneficio. No administrar durante el embarazo.	Interferón pegilado

Tabla 2. Categorías de riesgo de los fármacos antivirales en el embarazo según la FDA.

El primer y el segundo trimestre de gestación son más importantes que el tercero para el desarrollo de los órganos fetales, por lo que se recomienda el inicio del tratamiento antiviral en el tercer trimestre para minimizar su efecto en el desarrollo fetal (33). Entre los fármacos de los que se disponen datos de seguridad es de elección el tenofovir, porque tiene mejor perfil de resistencias (10,11,20).

Las mujeres embarazadas infectadas que no tienen tratamiento o que lo suspenden deben ser monitorizadas estrechamente hasta seis meses tras el parto para detectar reagudizaciones y seroconversión (11,27). Se ha descrito que en torno al 25% de las mujeres embarazadas con infección crónica tienen reagudizaciones en el posparto, con o sin seroconversión de AgHBe (19,27). Las reagudizaciones suelen ser leves y de resolución espontánea, aunque existen casos de fallo hepático agudo en el periparto (19,27). Se han estimado tasas de seroconversión de hasta un 17% (27).

En mujeres embarazadas que no cumplen criterios de tratamiento pero que tienen carga viral >200000 UI/ml o AgHBs >4 log₁₀ UI/ml, en el segundo trimestre se debe

considerar profilaxis con tenofovir desde la semana 24-28 de gestación para prevenir la transmisión vertical (20,27), ya que se ha observado que cuando la carga viral materna es $>9 \log_{10}$ copias/ml casi el 30% de los recién nacidos se infectan (21). Sin embargo, la duración del tratamiento profiláctico no está bien definida. La sociedad europea EASL (20) recomienda mantener el tratamiento hasta 12 semanas después del parto porque podría controlar el pico de transaminasas que se puede producir en el postparto. Mientras, la sociedad americana AASLD (27) postula que no hay evidencia de que los antivirales protejan contra estas reagudizaciones. Una ventaja asociada a interrumpir el tratamiento en el momento del parto es que la ficha técnica de los antivirales no recomienda su empleo durante la lactancia (20,27). Se dispone de ensayos clínicos que sí apoyan la seguridad del tratamiento durante la lactancia (27), aunque se necesita mayor evidencia (33). El tenofovir se ha detectado en la leche materna, pero su biodisponibilidad oral es limitada y el lactante solo está expuesto a pequeñas concentraciones (9).

En niños, el curso de la infección crónica por VHB suele ser leve y la mayoría no cumplen los criterios estándar de tratamiento (20). En aquellos que cumplen criterios de tratamiento se puede emplear entecavir, tenofovir, tenofovir alafenamida o interferón pegilado (20).

1.3. VIRUS DE LA HEPATITIS C

El VHC fue identificado y caracterizado en 1989, después de múltiples investigaciones para la detección del genoma del virus de la hepatitis "no-A, no-B", reconociéndose como la causa principal de este tipo de hepatitis.

1.3.1. Características virológicas del virus de la hepatitis C

El VHC se ha clasificado dentro del género hepacivirus de la familia flaviviridae y tiene un diámetro de 50-60 nm (37). El genoma del VHC consiste en un ARN monocatenario de unos 9401-9481 nucleótidos de longitud, que dan lugar a una poliproteína precursora de 3011-3030 aminoácidos. Los extremos 5' y 3' del genoma son regiones no codificantes. La secuencia del extremo 5' (5'UTR) es la mejor conservada de todo el genoma del virus, siendo la homología del 95% en la mayoría de los aislados. Esta es la razón para su utilización en la técnica de PCR o reacción en cadena de la polimerasa. El genoma termina en la región 3' no codificante, de oscuro significado. Estas dos regiones no codificantes flanquean una región de lectura abierta (ORF), en la que están codificadas las proteínas estructurales del core y la envoltura y las no estructurales (figura 7) (37):

- En el extremo 5' de la ORF están los genes que codifican las proteínas estructurales de la nucleocápside y las proteínas de la envoltura (E1 y E2).
- En el extremo 3' se sitúan genes que codifican proteínas no estructurales: NS1 regula la respuesta inmune, NS2 y NS3 codifican una helicasa y una proteasa, de NS4 se desconoce su función, NS5A media la resistencia al interferón y NS5B codifica una ARN polimerasa necesaria para el control de la replicación que es diana de los fármacos antivirales.

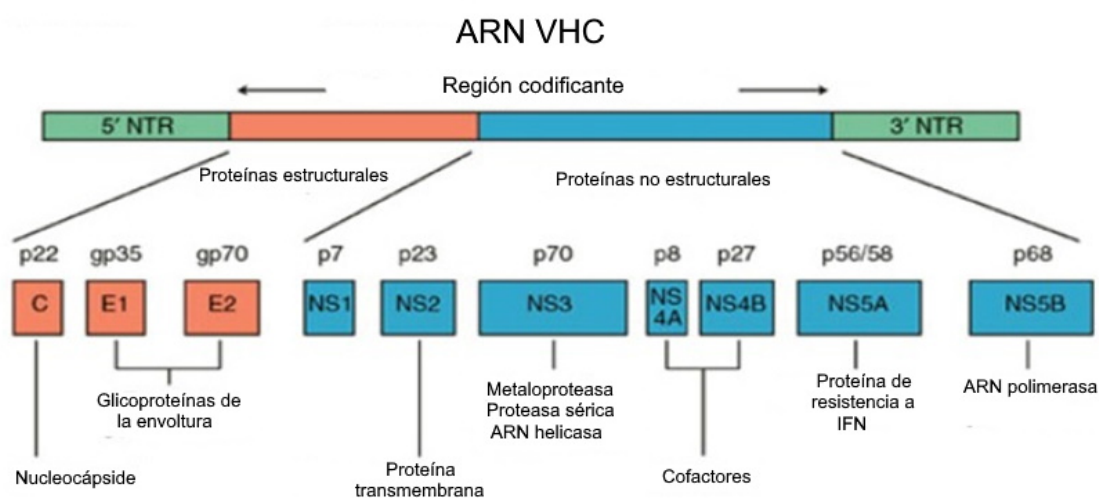
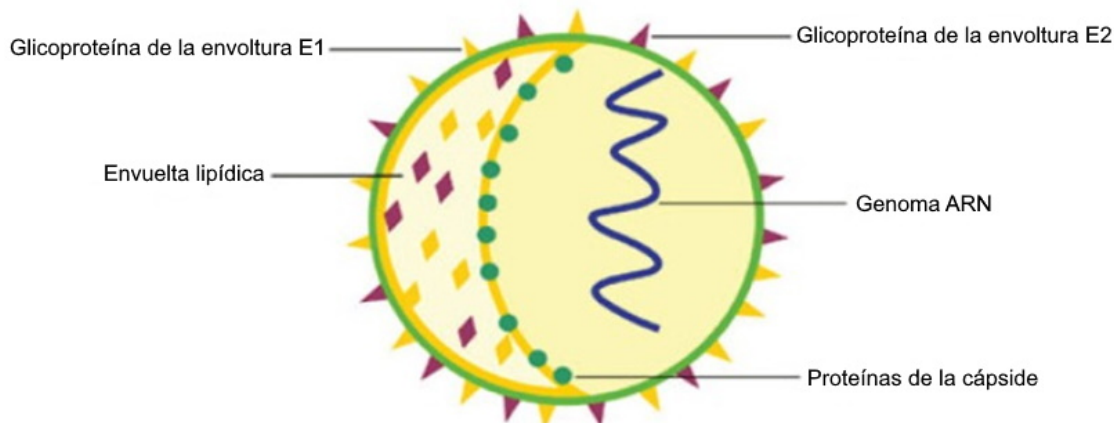


Figura 7. Estructura y organización del genoma del virus de la hepatitis C.

Adaptada de: Bacon BR, *et al.* New therapies for hepatitis C virus infection (38).

El VHC muestra gran variabilidad genética debido a su elevada tasa de replicación y a la capacidad reducida de la polimerasa del virus para corregir errores de la replicación (39). Esta variabilidad genómica es diferente dependiendo de la región del genoma estudiada. Las regiones más conservadas y menos variables son la 5'UTR, el core, NS3 y NS4. En cambio, las más variables son E1, E2, NS2 y NS5, que permiten mecanismos de escape a la respuesta inmune. La región E2/NS1 se denomina hipervariable. Como consecuencia de esta variabilidad existen hasta siete genotipos y

más de 67 subtipos de VHC, que muestran variaciones en cuanto a patogenicidad, respuesta al tratamiento, pronóstico y distribución geográfica (39,40).

1.3.2. Epidemiología del virus de la hepatitis C

El VHC afecta al 2-3% de la población mundial (41,42). Según la OMS se estima que 110 millones de personas han tenido contacto con el VHC y tienen anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) (1,43–45). De ellos, aproximadamente 80 millones tienen infección crónica virémica, con una prevalencia de viremia del 1,1% (1,43–45). La mayoría de estas infecciones virémicas son en adultos, definidos como mayores de 15 años, en los que la prevalencia de viremia se estima en el 1,4%, lo que representa 62-89 millones de personas (45).

Un número considerable de las personas con infección crónica desarrollarán cirrosis o carcinoma hepatocelular, de modo que cada año mueren 399000 personas por VHC (44). Con tratamiento antiviral adecuado más del 95% de los infectados podrían curarse (44).

El VHC está presente en todas las regiones del mundo (figura 8) (1,8,12,44):

- Las regiones más afectadas (prevalencia mayor del 3,5%) son Asia central y oriental, el norte de África, Oriente medio y países del este de Europa.
- La prevalencia es moderada (1,5-3,5%) en el sur y sudeste asiático, África subsahariana, Caribe, Oceanía, Australasia y Europa. En Europa se estima que 7,4 millones de personas son anti-VHC positivo, aunque la prevalencia varía entre Europa occidental (0,9%) y del este (3,3%) (46).
- La prevalencia es baja (<1,5%) en América del Norte, Pacífico asiático y América Latina.

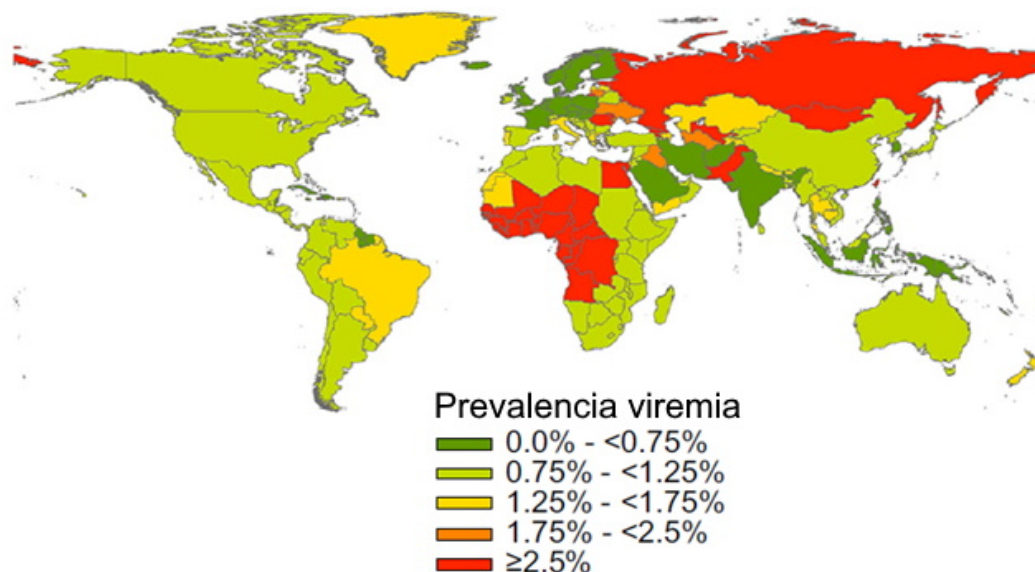


Figura 8. Prevalencia de infección virémica por virus de la hepatitis C, con datos obtenidos de notificaciones y estimaciones.

Adaptada de: Gower E, *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection (45).

La mitad de los casos mundiales de infección por VHC corresponden a seis países, por orden de prevalencia, China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia (45). Solo 31 países representan el 80% de las infecciones virémicas a nivel mundial, y entre ellos se encuentra España (figura 9) (45). En España, la prevalencia de anti-VHC se estima en el 1,7% y un 68,6% tienen viremia, lo que supone una prevalencia de infección virémica del 1,2% (45,47). Sin embargo, se piensa que dos tercios de las infecciones no están diagnosticadas (46,48).

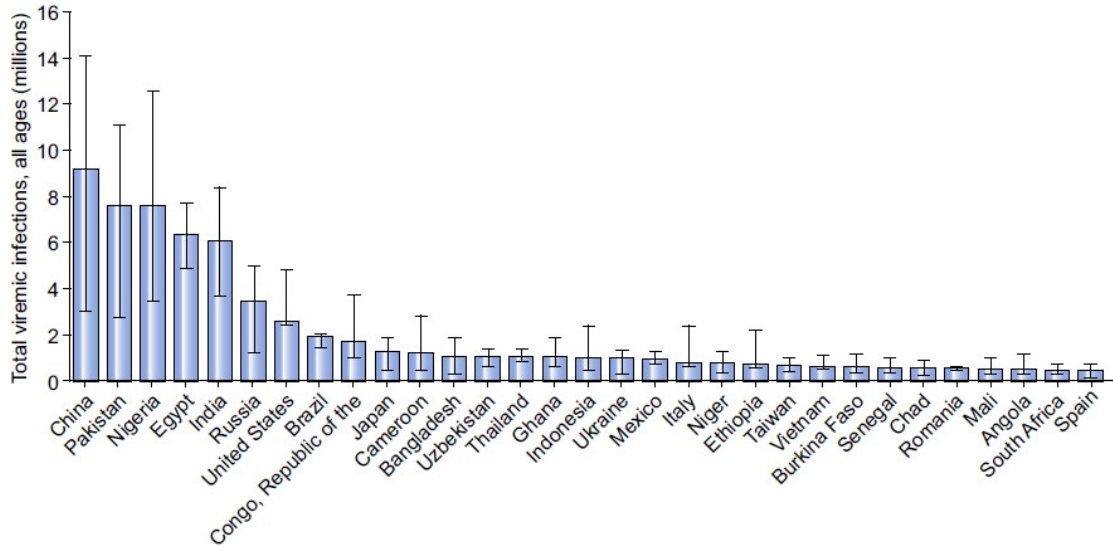


Figura 9. Países que representan el 80% de las infecciones virémicas por el virus de la hepatitis C.

Fuente: Gower E, *et al.* Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection (45).

Las vías de transmisión de la infección por el VHC son (1,44,49):

- Parenteral: a través las transfusiones u otros productos sanguíneos, infección nosocomial durante procedimientos médicos, quirúrgicos o dentales, ADVP, acupuntura, piercing, tatuajes y uso de material no desechable.

Antes de la exclusión de donantes anti-VHC positivo, el 10-20% de los individuos que recibían sangre se infectaban. El riesgo relativo era 0,45% por unidad transfundida. Después de la introducción en los bancos de sangre del cribado de anti-VHC, el riesgo calculado es de 1/100000 unidades transfundidas. Este riesgo residual se debe probablemente al periodo ventana entre la infección y la aparición de anticuerpos. También se ha demostrado la transmisión parenteral a través de preparados de inmunoglobulinas.

La infección por pinchazos accidentales con agujas infectadas depende de la cantidad de sangre que contenga la aguja, de la concentración del virus y de la profundidad del pinchazo. Se estima que menos de un 2% se infectan por este mecanismo. A pesar de todo es fundamental que el personal sanitario extreme las precauciones.

- Vertical: aunque es posible la infección intrauterina, la transmisión ocurre fundamentalmente en el momento del parto.
- Transmisión sexual: el riesgo de transmisión es muy bajo, mucho menos frecuente que para el VHB. Se calcula una proporción de infección menor del 5%. El ARN-VHC no ha sido claramente demostrado en el semen, secreciones vaginales, orina, heces y saliva, aunque el uso de preservativo previene la infección. Los factores de riesgo son múltiples parejas sexuales, trauma durante el acto sexual, fallo del preservativo, ADVP y coinfección VIH. El riesgo es el mismo en homosexuales que en heterosexuales.
- Transmisión desconocida: a pesar del estudio exhaustivo de las vías de contagio de la infección por VHC, en hasta el 40% de los casos no se conoce el mecanismo de transmisión.

Dependiendo del país, la infección por VHC puede concentrarse en algunos grupos de riesgo (44), en los que la prevalencia puede ser cercana al 10% (50,51). Los grupos de población con mayor riesgo de infección por el VHC son (1,48):

- Usuarios de drogas, fundamentalmente si son por vía parenteral, aunque también no inyectables.
- Reclusos y personas residentes en entornos cerrados.
- Inmigrantes procedentes de zonas endémicas o personas que viajan a países de alta prevalencia.

- Personas con actividades sexuales de riesgo como prostitutas, transgénero, múltiples parejas sexuales u hombres que tienen sexo con hombres.
- Portadores de VIH.
- Hijos de madres infectadas.
- Personal sanitario en contacto con hemoderivados que puedan estar infectados.
- Pacientes expuestos a cuidados sanitarios que precisen transfusiones u otro contacto con hemoderivados o material potencialmente contaminado.
Receptores de trasplantes.
- Portadores de tatuajes o piercing.

En países en los que las medidas de control de infecciones son insuficientes, la infección por el VHC suele tener una amplia distribución entre la población general, y se atribuye a inyecciones poco seguras y a prácticas médicas como hemodiálisis, intervenciones quirúrgicas, atención dental o transfusiones de sangre sin control (44,46,49). Según datos de la OMS de 2010, un 5% de las inyecciones realizadas a nivel mundial en el ámbito de de la salud emplearon dispositivos de inyección sin esterilizar o reutilizados (49). Se ha estimado que las inyecciones realizadas sin una seguridad suficiente causan 315000 nuevas infecciones por VHC cada año (49). La exposición a transfusiones de sangre y procedimientos médicos antes de la identificación y cribado del VHC ha sido uno de los principales mecanismos de infección en América del Norte y Europa, y aún queda un reservorio de individuos de mayor edad que se contagiaron por este mecanismo (1). En España, la detección de anticuerpos anti-VHC en los hemoderivados desde 1990 ha conseguido que la transmisión asociada a trasfusión se haya erradicado prácticamente (50). Según una revisión española de 2006 (52), en nuestro país existen dos picos de edad de mayor

prevalencia. Uno de estos picos lo representan los nacidos entre 1956-1971, que podría estar relacionado con el uso de drogas por vía parenteral (52). El segundo pico se encuentra entre pacientes nacidos antes de 1946, en relación con el empleo de jeringuillas de vidrio o transfusiones sanguíneas antes de establecer el cribado sistemático del virus en sangre en 1990 (52).

La ADVP es actualmente la vía de transmisión más prevalente en países desarrollados (39). A nivel mundial, solo los usuarios de drogas por vía parenteral representan el 23% de las nuevas infecciones y el 33% de las muertes causadas por el VHC (44,49). Se estima que el 67% de los consumidores de drogas inyectables están infectados por el VHC (1,12). En Europa, los grupos de mayor riesgo para la infección por VHC incluyen, además de ADVP, presos y hombres que tienen sexo con hombres (15).

En cuanto a niños y adolescentes, se piensa que globalmente hay 3,5 millones de niños menores de 15 años que padecen infección crónica por VHC (43). En países desarrollados, el VHC es la primera causa de hepatopatía crónica en niños (53). La transmisión vertical es la principal ruta de infección, pero hay países en los que todavía ocurre infección nosocomial (43). En general, la prevalencia de infección en niños es mayor en países en vías de desarrollo y menor en países desarrollados, probablemente por los factores de riesgo de nuevas infecciones: ADVP en países desarrollados vs infección nosocomial en países en vías de desarrollo (45,52).

El VHC y el VIH tienen mecanismos de transmisión similares, por lo que los portadores de VIH, en particular ADVP y hombres que tienen sexo con hombres, tienen mayor riesgo de infección (1). Se estima que a nivel mundial 2,3 millones de personas están coinfectadas por VHC y VIH, de los cuales 1,2 millones son usuarios de drogas por vía parenteral (1). En Estados Unidos se cree que el 6% de los portadores de VHC está coinfectado con VIH (54).

Otro grupo de riesgo son los inmigrantes procedentes de áreas endémicas (46). En Europa la distribución de casos de infección crónica entre inmigrantes es desigual entre países (46). En países como Chipre y Liechtenstein se estima que este grupo de población representa más del 80% de los casos de infección crónica por VHC, mientras que en otros países de mayor prevalencia de VHC como Rumanía la población inmigrante no es tan relevante (46). En España se estima que los inmigrantes representan en torno al 10% de los casos de VHC (46).

La mayoría de las infecciones están causadas por los genotipos 1 a 4, mientras que los casos por los genotipos 5 a 7 son menos frecuentes y limitados a áreas geográficas específicas (39). A nivel mundial, el genotipo más frecuente es el 1 (46%), seguido del 3 (22%) y del 2 y 4 (13% cada uno) (45). El subtipo 1b representa el 22% de todos los casos de infección (45). Hay variaciones significantes entre regiones con respecto a los genotipos más prevalentes (Figura 10) (45). El genotipo 1 predomina en Australasia, Europa, América Latina y Norteamérica (53-71%), mientras que en Asia el 40% de los casos se deben al genotipo 3 (45). El genotipo 4 es el más común (71%) en el norte de África y Oriente Medio, aunque cuando se excluye a Egipto el genotipo más frecuente en estas regiones es el 1 (46%) (45). En Europa occidental predomina el genotipo 1b (42,4%), seguido de 1a (22,5%), 3 (18,6%), 4 (10,6%) y 2 (4,6%) (39). En España, la distribución por genotipos es 1b (43,8%), 1a (25,5%), 3 (16,6%), 4 (8%), y el menos frecuente es el 2 (3,1%) (45).

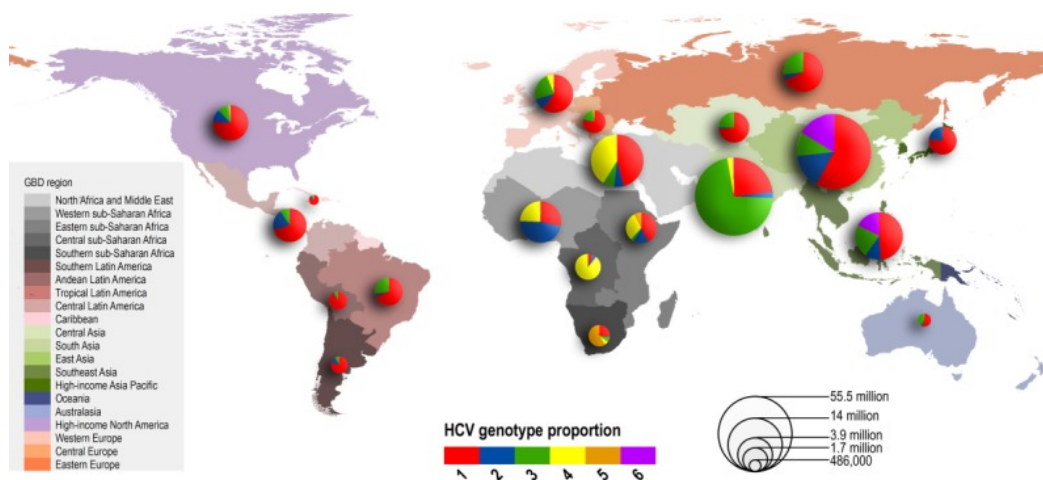


Figura 10. Distribución global y prevalencia relativa de los distintos genotipos del virus de la hepatitis C.

Fuente: Messina JP, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis

C virus genotypes (55).

En individuos coinfectados con VIH, en los que la vía de transmisión suele ser ADVP, predominan los genotipos 1a, 3 y 4 (39). Mientras, la transfusión se asocia a infecciones por genotipos 1b y 2, y las infecciones nosocomiales suelen ser por el genotipo 1b (39). Con respecto a la inmigración, en un estudio en España (39), en individuos procedentes de África predominaban las infecciones por genotipo 2 y en nativos de Europa Oriental y Asia los genotipos 1b y 3.

Las estrategias de cribado de infección por VHC deben definirse en cada región de acuerdo a su epidemiología (43). En regiones de alta prevalencia de anti-VHC ($\geq 2-5\%$), la OMS recomienda que se ofrezca el cribado de la infección a todos los adultos (44). En el resto se recomienda el cribado de grupos de riesgo (1). Desde la comercialización de los antivirales de acción directa no se dispone de estudios para evaluar si es coste-efectivo el cribado poblacional de VHC (1). Sin embargo, en un estudio desarrollado en Egipto (56) con regímenes basados en interferón pegilado y ribavirina, sí se demostró que el cribado poblacional es coste-efectivo.

1.3.3. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C

El VHC es la causa principal de hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular, así como en la primera indicación de trasplante hepático en nuestro medio. El mecanismo patogénico se supone similar al del VHB.

La infección por el VHC puede ser aguda o crónica (57). La infección aguda por VHC se define como la aparición de viremia con conversión de ARN-VHC negativo a ARN-VHC positivo. La infección aguda es asintomática en la mayoría de casos, solo un 25% manifiesta síntomas inespecíficos como astenia, anorexia, náuseas e ictericia (47,57,58). La forma fulminante es muy rara. El ARN se puede detectar en el suero en casi todos los pacientes entre la primera y la segunda semana post-exposición. La seroconversión aparece entre los 2-6 meses post-exposición (período ventana) o más tarde en ciertos grupos de riesgo, por lo que la detección de anticuerpos es menos fiable que la detección de ARN para el diagnóstico precoz durante el periodo agudo. En torno al 20% de los pacientes con hepatitis aguda consiguen la resolución espontánea, aunque el aclaramiento viral, ya sea espontáneo o tras tratamiento antiviral, no protege de la reinfección (1,57)

En el 80% de los casos la infección crónica, definida por la persistencia del ARN-VHC durante un periodo superior a 6 meses tras el comienzo de la infección. La historia natural en pacientes infectados crónicamente por VHC y que adquirieron el virus siendo adultos indica que el 10-20% desarrollan cirrosis hepática, y en dos o tres décadas, el 1-5% desarrollará cáncer de hígado. La progresión de la infección se ve favorecida por otros factores de riesgo como el uso continuado de drogas intravenosas, abuso de alcohol, obesidad, esteatosis, edad avanzada, factores genéticos y coinfección con VIH (47). El genotipo 3 se ha asociado a una progresión más rápida de la enfermedad, aumentando el riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. La historia natural de la infección por VHC se resume en la figura 11.

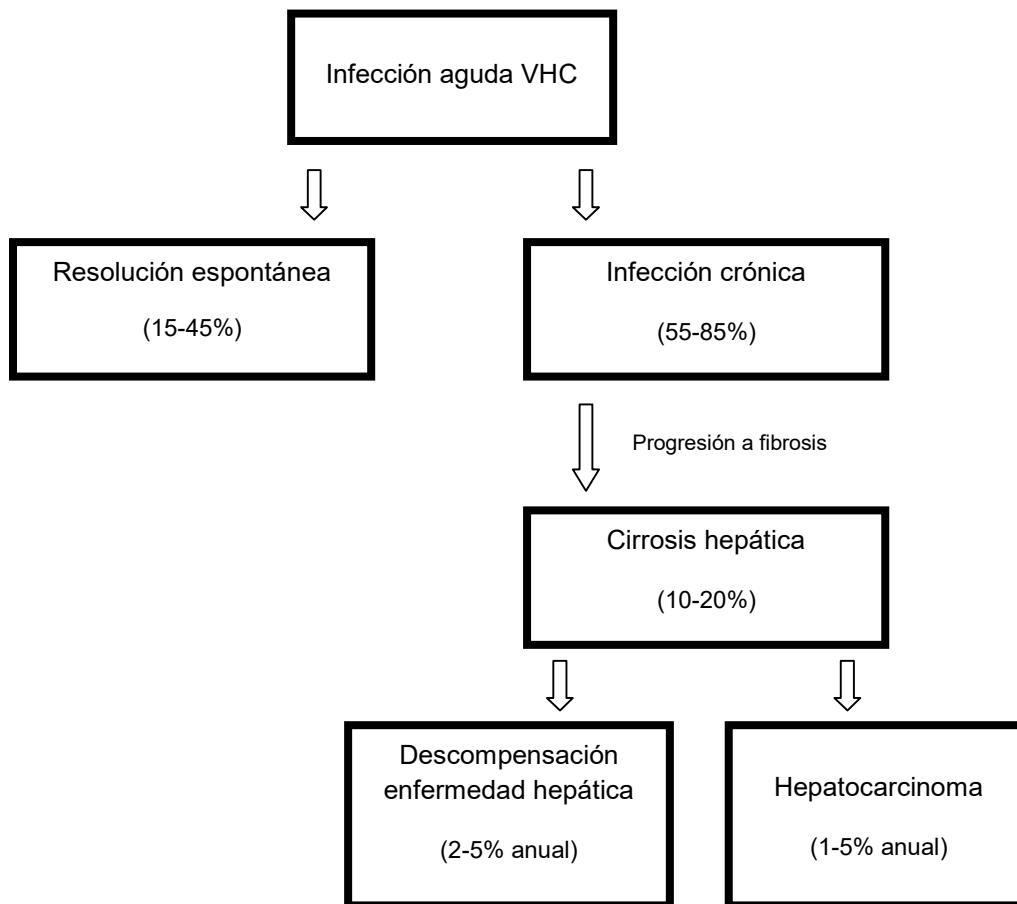


Figura 11. Historia natural de la infección por virus de la hepatitis C.

Figura de elaboración propia.

Los pacientes con infección crónica tienen pocos o ningún síntoma. Suelen ser diagnosticados durante el estudio de hipertransaminasemia o exámenes rutinarios en donantes (57). La mayoría refieren síntomas inespecíficos e intermitentes como astenia (70%), molestias en hipocondrio derecho, prurito (30%), coluria (20%) y náuseas (20%). A veces se describen dolores musculares o articulares, febrícula, pérdida de peso o cuadros depresivos.

Las manifestaciones extrahepáticas de la infección por VHC son más frecuentes en comparación con el VHB, e incluyen (47):

- La más frecuente es la crioglobulinemia mixta (30-50%), que en la mayoría de los casos es asintomática, y rara vez (2%) da lugar a un síndrome de artralgias,

fenómeno de Raynaud y púrpura. Está producida por el depósito de inmunocomplejos en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño. Se detecta por la presencia de crioglobulinas, anticuerpos antinucleares y factor reumatoide.

- La glomerulonefritis y la neuropatía asociada a la crioglobulinemia son raras, pero pueden ser graves e incluso fatales. La resolución de la infección va seguida de la desaparición de la crioglobulinemia y de la vasculitis.
- La porfiria cutánea tarda también se ha demostrado que está asociada al VHC, y se caracteriza por fragilidad de la piel, vesículas, hiperpigmentación cutánea e hirsutismo.
- Otras enfermedades tienen una relación más dudosa con el VHC, como los linfomas malignos de bajo grado, la tiroiditis autoinmune y el liquen plano.
- Se considera que la asociación es improbable con síndrome de Sjögren, aplasia medular, poliarteritis nudosa, eritema nudoso y fibrosis pulmonar idiopática.

Para el diagnóstico de la infección por VHC se determina anti-VHC mediante ELISA-3, que utiliza mezclas de antígenos y tiene una sensibilidad y una especificidad elevada. Los casos positivos por ELISA-3 deben ser confirmados mediante la determinación del ARN-VHC por PCR (43,57). El anti-VHC IgM no está presente en todos los pacientes, y aquellos que lo tienen positivo pueden tener una infección crónica, por lo que no es muy útil para el diagnóstico. No hay ninguna prueba específica que determine si la hepatitis es aguda o crónica. El diagnóstico de infección aguda solo se puede realizar con seguridad si se puede demostrar la seroconversión reciente (43). El aclaramiento viral raramente ocurre 4-6 meses después de adquirir la infección, por lo que pasado este tiempo se puede diagnosticar la infección crónica por

VHC (figura 12) (43). Dado que la infección aguda es paucisintomática, frecuentemente pasa desapercibida, lo que dificulta el diagnóstico precoz (47).

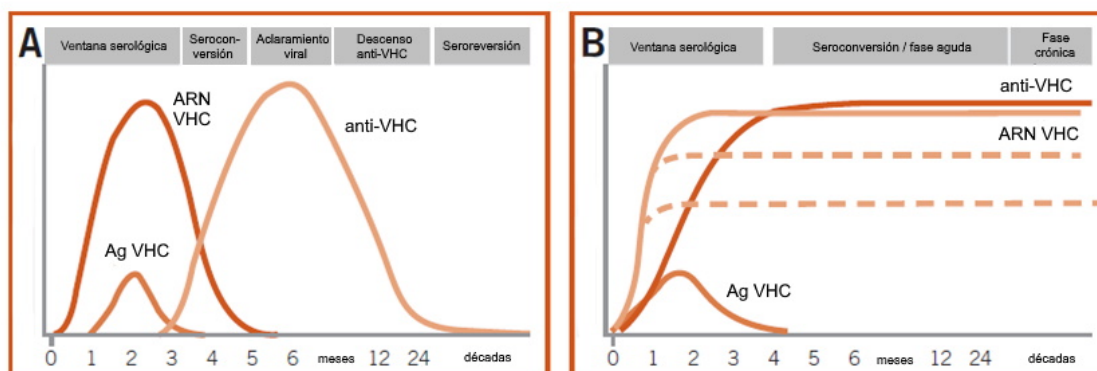


Figura 12. Evolución de marcadores de la infección por virus de la hepatitis C aguda (A) y crónica (B).

Adaptada de: World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing (1)

Con respecto a la historia natural de la infección por VHC en niños, el aclaramiento viral espontáneo es más frecuente que en adultos, y ocurre en torno al 40% de los casos, fundamentalmente si la infección es por genotipo 3 (53,59,60). Mientras, la cronificación es más frecuente cuando el genotipo es el 1 (53). Según algunos autores (59,60), niveles elevados de ALT durante el primer año de vida también se asocian con mayor aclaramiento viral. Entre los factores que intervienen en el aclaramiento viral espontáneo en niños, además del genotipo viral, se encuentra el polimorfismo del IFNL3 (IL28B) (53,61). El genotipo CC de la IL28B está asociado con el aclaramiento viral espontáneo en niños infectados por VHC (53). Otras publicaciones (62) también han mostrado un efecto sinérgico entre el genotipo de la IL28B y el del receptor de LDL (LDLr) en la respuesta virológica sostenida al tratamiento y en la cinética viral durante la primera semana de tratamiento en pacientes con VHC coinfectados con VIH. Además, el VHC entra en el hepatocito unido a lípidos de membrana mediante el receptor LDLr (63), por lo que el genotipo de LDLr puede influir en la entrada del virus al hepatocito. De hecho, pacientes infectados por VHC y genotipo LDLr-CC presentan

menor carga viral que los genotipos no-CC (63). También se ha encontrado relación entre la carga viral del VHC y las cifras de colesterol y triglicéridos en suero (64).

En general se considera que los niños infectados por VHC permanecen asintomáticos (43). El 80% de los niños presentan histología normal y cambios leves en transaminasas (65). Más raramente la enfermedad hepática avanza desde etapas precoces a cirrosis hepática y hepatocarcinoma (43). Se estima que solo el 1-2% de los niños desarrolla cirrosis hepática (43), aunque hay algunos estudios (66,67) que indican que en niños está aumentado el riesgo de fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular.

1.3.4. Profilaxis de la infección por virus de la hepatitis C

En ausencia de vacuna no existe ninguna medida profiláctica eficaz para el sujeto sano susceptible. El desarrollo de una vacuna frente al VHC es difícil ya que el genoma del VHC tiene mucha variabilidad genética. Para la obtención de una vacuna eficaz habría que determinar si los anticuerpos desarrollados protegen frente a todos los subtipos. Por otra parte, no se conoce bien la región del genoma del VHC que provoca la aparición de anticuerpos neutralizantes, ni su posible capacidad inmunogénica, lo que hace difícil la elección para sintetizar una proteína para vacunar.

La prevención de la infección por VHC depende de disminuir el riesgo de exposición (1). Se recomienda el cribado de hemoderivados, el empleo de material de punción estéril, el uso de material sanitario desechable y el empleo de doble guante por sanitarios infectados (1). Frente al foco de infección la única medida es la educación sanitaria.

1.3.5. Tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C

El objetivo del tratamiento es curar la infección para prevenir complicaciones hepáticas y extrahepáticas relacionadas con la infección, evitar la muerte, mejorar la calidad de vida, evitar el estigma asociado a la infección y prevenir la transmisión de la misma (43).

1.3.5.1. Fármacos

Los antivirales de acción directa han revolucionado el tratamiento de la infección por VHC, con regímenes de corta duración, buena tolerancia y tasas de curación de hasta el 90% (1,12,49,68). Estos antivirales han permitido también disminuir los efectos adversos de regímenes previos basados en interferón (1,68). Además, actualmente se dispone de pautas de tratamiento pangotípicas, lo que ha reducido la importancia del conocimiento del genotipo viral a estudios epidemiológicos (1,49).

1.3.5.2. Indicaciones de tratamiento

Todos los pacientes con infección por VHC que deseen tratarse y no tengan contraindicación son candidatos a tratamiento (43). El objetivo final del tratamiento es la respuesta viral sostenida, definida como una carga viral indetectable en suero o plasma a las 12 o 24 semanas tras el fin del tratamiento (43).

Con respecto al tratamiento de la infección por VHC en niños, actualmente no se recomienda en menores de 12 años (43,69). El empleo de antivirales de acción directa en este grupo de edad está aún pendiente de aprobar (43,69). En niños de 12 años o más infectados por VHC genotipo 1, 4, 5 o 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada Child A, está aprobada una combinación de sofosbuvir y ledipasvir durante 12 semanas (43). En niños de 12 años o más infectados por VHC genotipo 2 o 3, sin cirrosis o con cirrosis compensada Child A, se pueden probar regímenes autorizados en adultos, con cautela ya que no se dispone de suficientes datos de seguridad para población infantil (43).

1.3.6. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C

1.3.6.1. Epidemiología del virus de la hepatitis C en la gestación

Según algunos autores, la prevalencia de anti-VHC en gestantes se considera similar a la de la población general (1-8%) (53), pero otros muestran que la infección crónica por VHC tiene una distribución específica por edad y sexos. Estudios europeos sugieren que el 60% de los infectados tienen más de 65 años y que la infección es más frecuente en hombres (15). En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos (70), la prevalencia de VHC en hombres fue del 1,56% mientras que en mujeres del 0,75%. En otro estudio realizado en Navarra (57) con pacientes que iban a ser sometidos a cirugía, la prevalencia de infección por VHC fue de 0,94%, siendo significativamente superior en los hombres que en las mujeres (1,25% vs 0,62%; $p=0,0049$).

Se estima que en Estados Unidos y Europa occidental la prevalencia de infección por VHC en gestantes es del 1-2%, mientras que en África subsahariana y Egipto es de hasta el 10-40% (58,69). En España la prevalencia de anti-VHC en gestantes se encuentra entre 0,5-1,4% (25,42,71), aunque solo el 42-72% de ellas tiene viremia (58). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el VHB y el VIH, el cribado de VHC durante el embarazo solo está recomendado en grupos de riesgo, por lo que las cifras de prevalencia de VHC en gestantes pueden estar sobreestimadas (58).

Tras el inicio del cribado de hemoderivados, la transmisión vertical ha ganado importancia como fuente de transmisión de la infección por VHC en niños, hasta el 90% de los niños adquieren la infección por esta vía (42,58,69). La prevalencia de niños anti-VHC positivo varía geográficamente (58). Se considera que es del 0,2-0,4% en Europa y Estados Unidos, mientras que en algunos países africanos como Egipto y Camerún es de hasta el 12-14% (58). Por otra parte, no todos los niños infectados están diagnosticados (58), en Estados Unidos se estima que solo están identificados el 5-15% de los menores infectados (72).

La infección aguda por VHC no es muy frecuente en el embarazo, siendo más habitual la infección crónica (58). La infección crónica no suele afectar al curso de la gestación (58). En ausencia de cirrosis, la mayoría de las gestantes infectadas por VHC no presentan complicaciones obstétricas (58). Sin embargo, se han publicado estudios que indican mayor riesgo de parto prematuro, rotura anticipada de membranas, recién nacidos de bajo peso y colestasis, sin que se pueda descartar que la mayor presencia de ADVP entre gestantes con VHC sea un factor de confusión (73–76). Hasta el 20% de las gestantes con VHC desarrollan colestasis gravídica (74).

1.3.6.2. Factores de riesgo relacionados con la transmisión vertical del virus de la hepatitis C

La tasa de transmisión vertical del VHC es más baja que la del VHB, en torno al 1-8%, aunque aumenta hasta el 10,8-25% en mujeres coinfectadas con VIH (1,42,49). La cronificación de la infección ocurre en el 80% de los casos.

La transmisión vertical se relaciona con la carga viral y la coinfección con VIH (53,77,78). La transmisión de la madre al feto ocurre en mujeres con viremia, y el principal determinante es la carga viral en el momento del parto (58). En un estudio (53), la carga viral materna era mayor de 600000 UI/ml en el 86% de los niños que se infectaron por transmisión vertical, aunque no se ha establecido un punto de corte para predecir o excluir la transmisión vertical (53). No existe la posibilidad de tratamiento antiviral durante la gestación, siendo la única recomendación el tratamiento de la mujer previo al embarazo cuando sea posible (58). No obstante, con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa, el escenario puede cambiar drásticamente, ya que se abre la posibilidad a que aquellas embarazadas con mayor riesgo de transmisión puedan ser tratadas durante el último trimestre de la gestación, reduciendo la carga viral o incluso eliminando el virus antes de que den a luz, el momento de máximo riesgo de transmisión (58).

En mujeres coinfectadas con VIH se cree que la transmisión vertical de ambos virus es menos frecuente que la infección del niño por solo uno de ellos (79). La coinfección con VIH se ha asociado a carga viral del VHC más elevada debido a la inmunosupresión que causa el VIH (80,81), aunque el tratamiento efectivo del VIH reduce la tasa de transmisión vertical del VHC a cifras similares a las de gestantes mono infectadas por VHC (82). La ADVP materna, aunque muy asociada a la coinfección con VIH, parece ser un factor de riesgo independiente para la transmisión vertical del VHC (42). Puede estar mediado por la infección de células mononucleares de sangre periférica (42). También hay algún trabajo (83) que sugiere que la transmisión vertical tiene más riesgo si el descendiente es de sexo femenino que masculino.

La transmisión de la infección de la madre al hijo se puede producir en tres momentos: intrauterina, intraparto o posnatal (58). Se cree que antes del parto la placenta hace de barrera entre la madre y el feto (58), evitando el contacto sanguíneo entre ambos, aunque parece más frecuente en mujeres infectadas por VHC genotipo 1 (84). El momento de mayor riesgo es el parto, porque las contracciones uterinas pueden favorecer el contacto de sangre entre la madre y el niño; y por contaminación en el canal del parto (58). La transmisión postparto también se considera poco frecuente (58).

Múltiples factores epidemiológicos, del parto y de la lactancia se han estudiado en relación con la transmisión vertical, pero solo la carga viral y la coinfección con VIH tienen suficiente evidencia científica (42,58). A pesar de todo, estos factores no justifican todos los casos de transmisión vertical del VHC (58). La rotura prematura de membranas mantenida durante más de seis horas parece que aumenta el riesgo de transmisión vertical por mayor exposición del feto al virus en el canal del parto (42,58). El tipo de parto no está relacionado con la transmisión, por lo que no se recomienda la cesárea de rutina (42,44,53,58,68). Tampoco está claro que la amniocentesis aumente

el riesgo, pero se recomienda evitarla en mujeres infectadas por VHC (58). No se recomienda evitar la lactancia materna para prevenir la transmisión vertical del VHC (44,58,68). En caso de coinfección con VIH se deben de seguir las recomendaciones indicadas para el VIH, y si la gestante no ha sido tratada o los antivirales no han sido eficaces, se recomienda parto por cesárea y evitar la lactancia materna (58).

1.3.6.3. Cribado de la infección por virus de la hepatitis C en mujeres gestantes y niños

El cribado de VHC durante el embarazo es controvertido. Hay zonas en las que se recomienda el estudio de VHC de todas las mujeres embarazadas, pero en nuestro medio solo está recomendado en población de alto riesgo como usuarias de drogas intravenosas, mujeres con conductas sexuales de riesgo, portadoras de VIH o mujeres procedentes de países de alta prevalencia (1,58). Los argumentos empleados para no recomendar el cribado universal son la ausencia de medidas profilácticas durante la gestación y la baja tasa de transmisión vertical. Sin embargo, el embarazo es una gran oportunidad para la detección precoz de la infección por VHC, ya que hasta el 40% de las gestantes con infección por VHC no presentan ningún factor de riesgo para la infección identificable o no se investiga adecuadamente a las que lo tienen, y si no se aumenta el cribado de mujeres embarazadas habrá niños expuestos que no serán diagnosticados (68,75). Dadas las dificultades del cribado basado en factores de riesgo se debería plantear el cribado universal durante el embarazo, fundamentalmente en áreas de alta prevalencia (69). En un estudio británico (85) con 35000 mujeres seguidas durante diez años, se demostró que el cribado de VHC durante el embarazo es coste-efectivo si se compara con el diagnóstico tardío, cuando la hepatopatía ha progresado.

Todos los hijos de madres anti-VHC positivas deberían ser seguidos para descartar transmisión vertical y, en concreto, se debería seguir de forma más estrecha a los hijos

de madres virémicas (53). Sin embargo, muchos niños expuestos no son estudiados y muchos casos de VHC en niños no son detectados. En un estudio americano (69) solo en el 30% se investigó la transmisión vertical. El retraso diagnóstico influye en una atención más tardía, con mayor probabilidad de enfermedad no reversible como cirrosis hepática o hepatocarcinoma (69). A este retraso diagnóstico también contribuye que el cribado de VHC no es universal durante el embarazo, por lo que la madre puede desconocer el diagnóstico (69).

El diagnóstico de infección por VHC en menores de 18 meses se puede realizar únicamente mediante la determinación por PCR del ARN viral, porque los anticuerpos maternos pasan de forma pasiva y permanecen en el niño durante 12-18 meses (1,69). Si no hay infección se negativizan posteriormente, en cambio si el niño se infecta permanecerán positivos por tiempo indeterminado. Por otra parte, parece ser que en los primeros meses los niños presentan carga viral indetectable y que, en caso de infección, el ARN no es positivo hasta que pasan al menos 2-4 meses del nacimiento (53,58). Además, en los primeros 18 meses de vida son comunes las fluctuaciones en la viremia que podrían provocar falsos negativos y falsos positivos (aclaramiento viral espontáneo) (69). El aclaramiento viral es más frecuente en niños que en adultos, y se puede producir durante los dos - tres primeros años de vida, por lo que se recomienda monitorizar a los niños hasta esa edad y no tratarlos para conocer si persiste la viremia y la infección ha cronicado (42,69).

1.3.6.4. Profilaxis de la transmisión vertical del virus de la hepatitis C

Actualmente no hay intervenciones de salud pública para disminuir el riesgo de transmisión vertical del VHC (1). Sin embargo, identificar mujeres embarazadas infectadas permitiría evitar procedimientos que promueven la mezcla de sangre materna y fetal, como la amniocentesis, y podría disminuir el riesgo de transmisión vertical (1,42). Por otra parte, identificar y tratar a mujeres en edad reproductiva antes

de que se queden embarazadas también ayudaría a disminuir la transmisión de la madre al niño (1). Si los antivirales de acción directa demostraran ser seguros y efectivos durante el embarazo se podrían emplear también para prevenir la transmisión vertical (1).

1.3.6.5. Tratamiento del virus de la hepatitis C en mujeres gestantes y niños

La transmisión vertical está muy relacionada con la carga viral en el momento del parto (58). Sin embargo, a diferencia de otras infecciones como VHB y VIH, todavía no hay posibilidad de tratamiento antiviral durante la gestación (58). Actualmente se recomienda el tratamiento previo al embarazo en mujeres en edad fértil en que se conozca la infección, con el objetivo de mejorar la salud materna y reducir el riesgo de transmisión vertical (58,68). El uso de interferón-pegilado y ribavirina durante la gestación están contraindicados por sus efectos teratogénicos (86). El tratamiento con antivirales de acción directa durante el embarazo tampoco se recomienda porque no se dispone de evidencia suficiente sobre su eficacia y seguridad (42,68).

1.4. ELIMINACIÓN DE LAS HEPATITIS VÍRICAS

El objetivo de la OMS es la eliminación de la amenaza que suponen las hepatitis virales a nivel mundial (12,46). La necesidad de contar con una estrategia global contra estas enfermedades se debe a la magnitud y la complejidad que implica la pandemia de hepatitis y al creciente reconocimiento de la enorme carga que estas enfermedades suponen para la salud pública (12). Las hepatitis virales son la octava causa de mortalidad a nivel mundial (21). Sin las medidas preventivas adecuadas, solo el VHB, podría ser la causa de 20 millones de muertes entre 2015 y 2030 (12).

La OMS aspira a conseguir que globalmente se ponga freno a la transmisión de las hepatitis virales, y que todas las personas con estas enfermedades tengan acceso a medidas de prevención, atención y tratamientos seguros, asequibles y eficaces (12). Actualmente se dispone de una gran oportunidad para intervenir (12). Son fundamentales medidas de prevención primaria de nuevas infecciones como el cribado de hemoderivados, y de prevención secundaria como el cribado universal para aumentar los casos diagnosticados y tratarlos, evitando así la transmisión y la aparición de nuevas infecciones (46).

Desafortunadamente, teniendo las herramientas necesarias para lograr la erradicación viral no se conseguirá el objetivo a no ser que se establezcan políticas públicas eficaces (21). Los modelos desarrollados para la eliminación de las hepatitis virales se basan en las prevalencias estimadas de infección (87). Sin embargo, en algunas regiones, fundamentalmente de África subsahariana, los datos epidemiológicos disponibles se basan en modelos de extrapolación (87). Además, solo un pequeño porcentaje de los infectados por VHB y VHC sabe que tiene la infección o tiene acceso al tratamiento, y aún hay países que no han incluido programas de vacunación universal contra el VHB en niños (21).

Por ello, la OMS ha desarrollado programas para ayudar a los países a elaborar sus propios planes de acción nacional (21). Conseguir que estos planes nacionales se implementen requiere de la cooperación de los gobiernos, los agentes sanitarios y los individuos infectados (21). La OMS considera que el camino hacia la erradicación de las hepatitis virales pasa por el desarrollo de políticas públicas cuyos ejes deben ser (21):

- Aumentar la concienciación, promover colaboraciones y movilizar recursos.
- Políticas basadas en la evidencia.
- Prevenir la transmisión.
- Cribado, diagnóstico y tratamiento.

Entre los objetivos que la OMS se ha fijado para 2030 se encuentran (12):

- Cobertura sanitaria universal con un enfoque de salud pública.
- Reducción de los casos de infección por hepatitis víricas de los 6-10 millones actuales a menos de 1 millón de casos (figura 13).
- Diagnóstico del 90% de los casos de infección crónica por VHB y VHC.
- Reducción del 90% de los nuevos casos de infección crónica por VHB y VHC (figura 13), lo que equivaldría a una prevalencia de AgHBs en población infantil del 0,1%.
- Tratamiento del 80% de las personas infectadas por VHB y VHC que son candidatas al mismo.
- Reducción de un 65% del número de personas que mueren por VHB y VHC, de las 1,4 millones de personas actuales a menos de 500000 muertes (figura 13).

- Cobertura del 90% de las medidas de prevención de la transmisión vertical del VHB.
- Cobertura del 90% de la vacunación del VHB en la infancia, recibiendo la pauta completa con tres dosis.
- Cribado de hepatitis virales en el 100% de las donaciones de sangre para garantizar su seguridad.

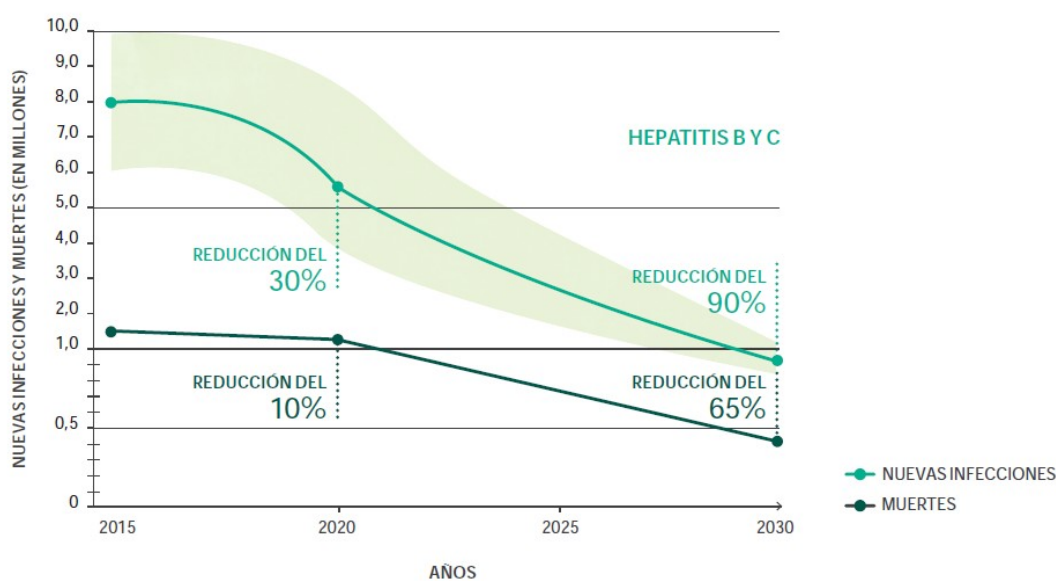


Figura 13. Metas para la reducción de nuevos casos y muertes por infección crónica por virus de la hepatitis B y C.

Fuente: Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas (12).

Las estrategias de prevención integrales para el VHB y VHC deberían incluir, además de la garantía de seguridad de los productos sanguíneos, prácticas de inyección seguras, servicios de reducción de daños para las personas que se inyectan drogas y fomento de las relaciones sexuales sin riesgo (12).

Las medidas para combatir la infección por VHB incluyen el tratamiento de pacientes con infección crónica, evitar la transmisión e inmunizar individuos susceptibles (21). De todas estas medidas, la vacuna es la más efectiva en la prevención de la infección (21). Dado que la vacunación de todos los grupos de riesgo no es fácil de conseguir, el acceso universal a la vacuna de los recién nacidos es una estrategia más factible y coste-efectiva (21). En todo el mundo, 183 países han implementado programas de vacunación (21). Sin embargo, hasta tres cuartos de los portadores de VHB desconocen que están infectados, por lo que uno de los retos actuales es introducir políticas públicas efectivas para reducir esta cifra (21).

Entre los asuntos pendientes en la erradicación del VHB también se encuentra avanzar en el conocimiento sobre cómo prevenir la transmisión vertical, el manejo de los no respondedores a la vacuna, obtener más información sobre si se necesita dosis de recuerdo de la vacuna y el tratamiento de la infección (1,21). La capacidad del virus para integrarse en el genoma del hospedador ha sido una de las principales barreras para el desarrollo de un tratamiento curativo exitoso, pero se están desarrollando nuevos tratamientos con el fin de dar respuesta a este problema (87). En cualquier caso, conseguir la erradicación del VHB en individuos crónicamente infectados puede ser difícil de conseguir, pero una “cura funcional” es un reto más asequible (21). Los fármacos disponibles actualmente únicamente actúan sobre la transcriptasa inversa, pero para lograr esta “cura funcional” se necesitan antivirales con distintas dianas terapéuticas en el ciclo de replicación viral que se combinen con inmunoterapia para restablecer la respuesta inmune (21).

Con respecto al VHC, la existencia de un tratamiento antiviral efectivo con tasas de curación por encima del 90%, facilita que actualmente sea posible la eliminación del VHC (45,46). Los ADVP, los hombres que tienen sexo con hombres y los presos son grupos de especial riesgo para la infección por VHC (68). El uso de drogas parenterales representa la mayoría de las nuevas infecciones por VHC, y el aumento

en el uso de opioides se han convertido en un factor determinante en la perpetuación de la epidemia (68). La prevalencia de VHC en presos se encuentra entre el 17-23%, muy por encima del 1% en población general (68). Más del 90% de estos presos se reinsertan en la población general, donde pueden transmitir la infección y desarrollar complicaciones hepáticas y extrahepáticas de la infección (68). Las infecciones agudas por VHC también están aumentando entre los infectados por VIH (68). Conseguir la eliminación del VHC depende de diagnosticar y tratar los infectados en estos grupos y establecer medidas de prevención de nuevas infecciones y reinfecciones (68). Con estrategias centradas en el cribado, el tratamiento de pacientes infectados y la prevención de nuevas infecciones se podría eliminar la infección por VHC en 15-20 años (45).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El estudio de los virus VHB y VHC en las mujeres en edad fértil y en gestantes en España es importante por los siguientes aspectos:

- El aumento de la población inmigrante en los últimos años es manifiesto, y puede haber cambiado la prevalencia de dichos virus en nuestro país. En los años 2002-2005, la prevalencia de VHB en gestantes era del 0,8% y la de VHC estaba entre el 0,5-1,5%.
- En nuestro país se aplica la profilaxis post-exposición para evitar la transmisión vertical en recién nacidos de madre VHB positivo, pero últimamente se está preconizando administrar antivirales a la madre en el tercer trimestre de la gestación si presentan una alta carga viral. Dado que la detección del VHB se realiza en todas las gestantes, si conocemos la carga viral en el parto, la hora de la inmunoprofilaxis al recién nacido, la situación del niño a los 18 meses y si la madre ha recibido antivirales o no, se conocerá qué pasa en nuestro medio y así se obtendrán conclusiones para conocer la necesidad o no de poner antivirales a la gestante y en qué situaciones.
- Con respecto al VHC, aunque la tasa de transmisión vertical del VHC es baja, el 90% de los niños infectados han adquirido el virus por este mecanismo. En muchos casos se desconocen los factores implicados. No obstante, a medida que aumenta el conocimiento sobre el VHC será posible profundizar en dichos factores y también actuar de forma preventiva en la transmisión vertical.
- Aunque la prevención farmacológica de la transmisión vertical del VHC no era posible ya que el interferón pegilado alfa y la ribavirina están contraindicados durante el embarazo y el período neonatal, la situación ha cambiado con el

desarrollo de agentes antivirales de acción directa. Estos antivirales han demostrado su eficacia, y podrían emplearse en el tratamiento de mujeres en edad fértil e incluso en la última etapa de la gestación si se demuestra su seguridad, como se ha efectuado para evitar la transmisión vertical del VIH y el VHB en mujeres con alta carga viral.

- Para poder estudiar la transmisión vertical de estos virus es imprescindible hacerlo de forma prospectiva y con una metodología común. En nuestro país, los datos son escasos, ya que es complicado y minucioso el seguimiento a largo plazo de los hijos y es complejo su análisis. De otro lado, la baja prevalencia en gestantes y la baja tasa de transmisión requiere el estudio de un número de partos importante, que solo se puede conseguir con un estudio multicéntrico como el que se plantea.

2.2. HIPÓTESIS

- “La prevalencia de la infección por VHB y VHC en mujeres en edad fértil y gestantes ha cambiado debido al incremento de la migración”.
- “Una inmunoprofilaxis correcta del VHB en el periodo neonatal evita la transmisión vertical y, posiblemente, en nuestro medio no es aconsejable la generalización del uso de antivirales al final de la gestación”.
- “En el caso del VHC, que no cuenta con medidas de inmunoprofilaxis, se podría plantear el tratamiento de la infección materna durante el embarazo para evitar la transmisión vertical”.

2.3. OBJETIVOS

Para verificar las hipótesis anteriores hemos realizado el trabajo que se presenta en esta Tesis y que resumimos enunciando sus objetivos.

2.3.1. Objetivo principal

Conocer la prevalencia de VHB y VHC en gestantes en España y la tasa de transmisión vertical y cronificación de la infección en sus hijos, analizando los factores epidemiológicos y de la transmisión vertical, además de la influencia de la inmigración.

2.3.2. Objetivos secundarios

1. Conocer si es recomendable el uso de antivirales al final de la gestación en mujeres con infección crónica por VHB y en qué situaciones, para evitar los casos de transmisión vertical a pesar de inmunoprofilaxis correcta.
2. Valorar la indicación de antivirales de acción directa en gestantes con infección crónica por VHC para evitar la transmisión de la madre al hijo.
3. Conocer la prevalencia de VHB y VHC en mujeres en edad fértil.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio multicéntrico de cohorte abierta prospectiva del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015.

Para conocer la epidemiología, además, se realizó un estudio casos y controles prospectivo durante los años 2015-16.

3.2. ÁMBITO DE ESTUDIO

Los hospitales españoles participantes fueron:

- Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid
- Hospital Universitario La Paz de Madrid
- Hospital Universitario San Cecilio de Granada
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada
- Hospital Universitario Central de Asturias de Oviedo
- Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería
- Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga
- Hospital Regional Universitario de Málaga

El centro Coordinador fue el Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

3.3. SUJETOS DE ESTUDIO

Para dar respuesta al objetivo principal y a los objetivos secundarios 1 y 2

En el estudio de prevalencia del VHB se recogieron 21870 gestantes, cuyos datos fueron aportados por los investigadores de cada hospital participante, obtenidos mediante base de datos anonimizada de los Servicios de Microbiología, ya que la determinación forma parte de la práctica clínica habitual en la gestación. En el momento del parto a las mujeres AgHBs positivas se les solicitó consentimiento informado para participar en el estudio, contestando la encuesta epidemiológica, país de origen y datos del parto. Además, se solicitó consentimiento para la donación de muestras sanguíneas de la madre y de los hijos y seguimiento del recién nacido durante 18 meses. En la figura 14 se muestra en diagrama de flujo de las gestantes con VHB.

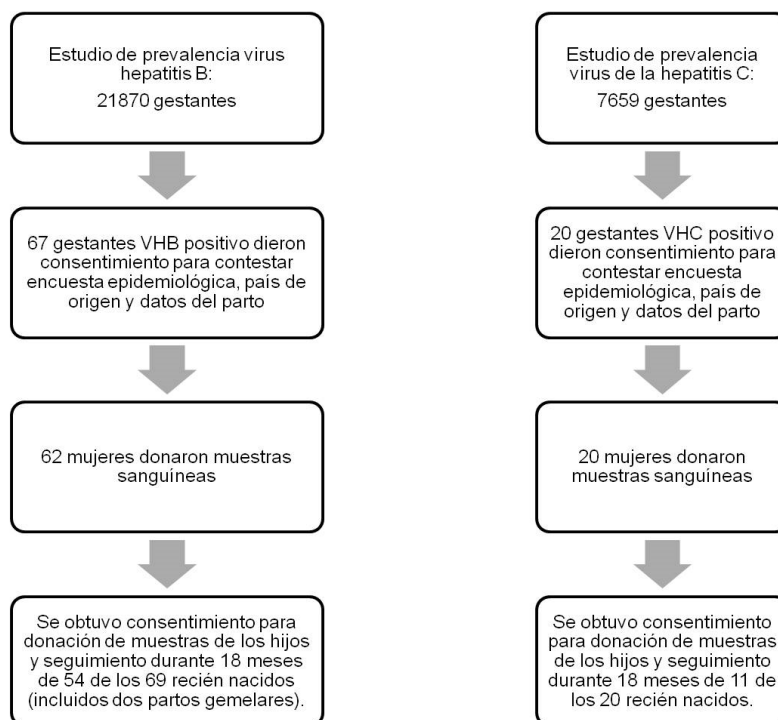


Figura 14. Diagrama de flujo de las mujeres gestantes participantes en el estudio.

Figura de elaboración propia.

Para el estudio del VHC, al no estar incluido en la práctica clínica habitual, se solicitó consentimiento informado a las gestantes para el análisis del virus. Aceptaron la determinación del virus 7659 gestantes, y se realizó en la visita al hospital de la doce semana para la detección de cromosomopatías. A las mujeres ELISA anti-VHC positivo se les volvió a solicitar consentimiento en el momento del parto para la recogida del protocolo de estudio: encuesta epidemiológica, país de origen y datos del parto. Además, se solicitó consentimiento para la donación de muestras sanguíneas de la madre y de los hijos y seguimiento del recién nacido durante 18 meses. En la figura 14 se muestra en diagrama de flujo de las gestantes con VHC.

El estudio epidemiológico se completó con un diseño de casos y controles prospectivo, en el que por cada caso positivo se incluyeron dos casos negativos de igual edad que el caso positivo ± 2 años, con fecha de parto en los días cercanos al parto del caso índice. Dieron consentimiento para participar 67 gestantes con VHB y 39 con VHC. Se incluyeron como controles, tras dar consentimiento informado, 136 gestantes para el VHB y 76 para el VHC.

3.3.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión en el subgrupo de mujeres gestantes fueron mujeres gestantes atendidas en las consultas de Obstetricia de los hospitales participantes a las que se les ha realizado las pruebas de ELISA AgHBs y/o anti-VHC.

Los criterios de inclusión en el estudio epidemiológico y de factores de riesgo de la transmisión vertical fueron gestantes AgHBs y/o anti-VHC positivo que dieron su consentimiento para participar, donar muestras biológicas al Biobanco del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, tanto propias como del hijo, y para el seguimiento del hijo durante 18 meses.

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pérdida del seguimiento de la madre o del hijo.
- Niños con factores de riesgo de infección por VHB o VHC diferentes al de la transmisión vertical, como transfusión de hemoderivados o cirugía mayor.

Para dar respuesta al objetivo secundario 3

Los Servicios de Microbiología de los hospitales participantes (Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Hospital Regional Universitario de Málaga, Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid y Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería) aportaron los datos mediante base de datos anonimizada de todas las mujeres en edad fértil (18-42 años) a las que se determinó AgHBs y/o anti-VHC en el año 2015. El estudio contó con 31594 mujeres para conocer la prevalencia de VHB y 24588 para el VHC.

3.4. VARIABLES DE ESTUDIO

Estudio de prevalencia en mujeres gestantes

- AgHBs: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Anti-VHC: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.

Estudio epidemiológico

- Edad de la gestante: variable cuantitativa.
- País de procedencia de la gestante: variable cualitativa.
- Factores de riesgo de la infección en la gestante. Los antecedentes de exposición considerados fueron transfusión, ADVP, tatuaje, piercing, cirugía,

tratamiento odontológico, pareja infectada, conducta sexual de riesgo, antecedentes de infección en madre y hermanos de la gestante y coinfección con VIH. Variables cualitativas, categorizadas como sí, no o desconocido.

- Conocía la infección previamente a la gestación: variable cualitativa, categorizada como sí o no.
- Tipo de transmisión de la infección en la gestante: variable cualitativa, categorizada como vertical, parenteral, sexual o desconocida.

Factores de riesgo de transmisión vertical

- AgHBe en gestantes AgHBs positivo: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Anti-HBe en gestantes AgHBs positivo: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Carga viral para gestantes AgHBs y anti-VHC positivo: variable cuantitativa.
- Las gestantes VHB positivas se catalogaron clínicamente según la guía de práctica clínica de la EASL (20) en infección crónica AgHBe positivo (AgHBe positivo y DNA $>10^7$ UI/ml), hepatitis crónica AgHBe positivo (AgHBe positivo y DNA 10^4 - 10^7 UI/ml), infección crónica AgHBe negativo (AgHBe negativo y DNA <2000 UI/ml) y hepatitis crónica AgHBe negativo (AgHBe negativo y DNA >2000 UI/ml).
- Fecundación in vitro: variable cualitativa, categorizada como sí o no.
- Tratamiento antiviral del VHB durante la gestación: variable cualitativa, categorizada como sí o no.
- Tipo de parto: variable cualitativa categorizada como espontáneo, cesárea o instrumental.
- Edad gestacional: variable cuantitativa.

- Horas de bolsa rota: variable cuantitativa
- Peso del recién nacido: variable cuantitativa.
- Test de Apgar del recién nacido: variable cuantitativa
- Tipo de lactancia: variable cualitativa, categorizada como materna o artificial.

Análisis de las diferencias entre VHB y VHC

Para conocer las diferencias entre ambos virus, la variable dependiente fue caso VHB positivo frente a VHC positivo considerando al resto de variables independientes.

Estudio de casos y controles

Para conocer las diferencias entre gestantes con VHB o VHC y controles sin la infección, la variable dependiente fue caso VHB o VHC positivo frente a control VHB o VHC negativo, considerando al resto de variables independientes.

Estudio de prevalencia en mujeres en edad fértil

- AgHBs: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Anti-VHC: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Anti-VIH: variable cualitativa, categorizada como positivo o negativo.
- Edad: variable cuantitativa.

3.5. MÉTODOS

La determinación serológica de AgHBs, anti-VHC y anti-VIH se realizó mediante *ELISAs* comerciales en uso en cada uno de los laboratorios de los hospitales participantes.

La determinación de la carga viral de VHB y/o VHC se realizó mediante COBAS TaqMan (cut-off <12 UI/ml, <15 UI/ml Roche Diagnostics, respectivamente, distinguiendo: no se detecta, < cut-off pero no cuantificable y > del cut-off y cuantificable). En las gestantes VHB positivas se determinó también el AgHBe y anti-HBe.

3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico las variables cuantitativas continuas se han descrito como media y desviación típica, y en casos de distribución no normal, como media y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se han descrito mediante frecuencia absoluta y relativa. Se han calculado las prevalencias y su intervalo de confianza al 95%. Para estudiar las diferencias entre grupos se ha llevado a cabo un análisis bivalente, utilizando el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher para las variables cualitativas y t de Student o Mann-Whitney para las continuas. La normalidad de los datos se ha contrastado con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se ha considerado significativo un valor $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19.

3.7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo se ajustó a las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013. Todos los pacientes involucrados fueron informados verbalmente y por escrito de las características del estudio. Todos estos pacientes dieron su consentimiento informado y firmado para participar. El estudio fue aprobado en primer lugar por el Comité Ético de Investigación Provincial de Granada (comité ético del investigador principal) y posteriormente por los Comités de Ética de cada hospital participante, y en todas las fases se ha respetado lo establecido por la Ley de Protección de Datos.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES GESTANTES

Las gestantes incluidas en la cohorte prospectiva para el estudio del VHB fueron 21870 mujeres, 91 de ellas presentaron el AgHBs positivo con una prevalencia de 0,42% (IC95% 0,33-0,50). La cohorte de gestantes para el estudio del VHC comprende 7659 mujeres, de las cuales 20 fueron anti-VHC positivo con una prevalencia de 0,26% (IC95% 0,15-0,38). La distribución por hospitales participantes se muestra en la tabla 3.

VHB	Casos positivos	Mujeres (n)	Prevalencia (%)	IC95%
HU12OCT	18	4224	0,42	0,22-0,62
HULP	17	2901	0,59	0,31-0,86
HUSC – HUVN	9	2262	0,39	0,14-0,66
HUCA	1	2362	0,04	0,01-0,12
HUT	13	2037	0,64	0,29-0,98
HUVR	29	5903	0,49	0,32-0,67
HUVV	4	2181	0,18	0,004-0,362
Total	91	21870	0,42	0,33-0,50
VHC	Casos positivos	Mujeres (n)	Prevalencia (%)	IC95%
HULP	7	2901	0,24	0,06-0,42
HUSC – HUVN	2	903	0,22	0,01-0,53
HUCA	5	1713	0,29	0,04-0,55
HUT	3	1671	0,18	0,01-0,38
HUVV	3	471	0,64	0,01-1,34
Total	20	7659	0,26	0,15-0,38

Tabla 3. Prevalencia del virus de la hepatitis B y C en mujeres gestantes por hospital participante.

HU12OCT: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). HULP: Hospital Universitario La Paz (Madrid).

HUSC: Hospital Universitario San Cecilio (Granada). HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

(Granada). HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). HUT: Hospital Universitario

Torrecárdenas (Almería). HUVV: Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga).

La prevalencia de VHB en las gestantes difería significativamente entre los hospitales participantes ($p=0,013$), siendo más baja en el Hospital Universitario Central de Asturias y más alta en Hospital Universitario La Paz, el Hospital Universitario Torrecárdenas y el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Con respecto al VHC, la prevalencia de anti-VHC en gestantes entre hospitales no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,52$).

4.2.EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

De las 67 mujeres incluidas en el estudio, 31 (46,3%) conocían la infección previamente al embarazo. Ninguna estaba coinfectada con VHC, y había un caso (1,5%) de coinfección con VIH. En cuanto al país de nacimiento, 22 (32,8%) eran españolas, seguidas en frecuencia por las procedentes de China y países del Este de Europa (Figura 15). Los factores de riesgo de la infección en las gestantes se muestran en la tabla 4. La transmisión fue considerada por vía parenteral en 14 mujeres (20,9%), vertical en 21 (31,3%), sexual en 3 (4,5%) y de origen desconocido en 27 (40,3%). De las mujeres en las que la transmisión se consideró vertical, 13 (61,9%) eran extranjeras.

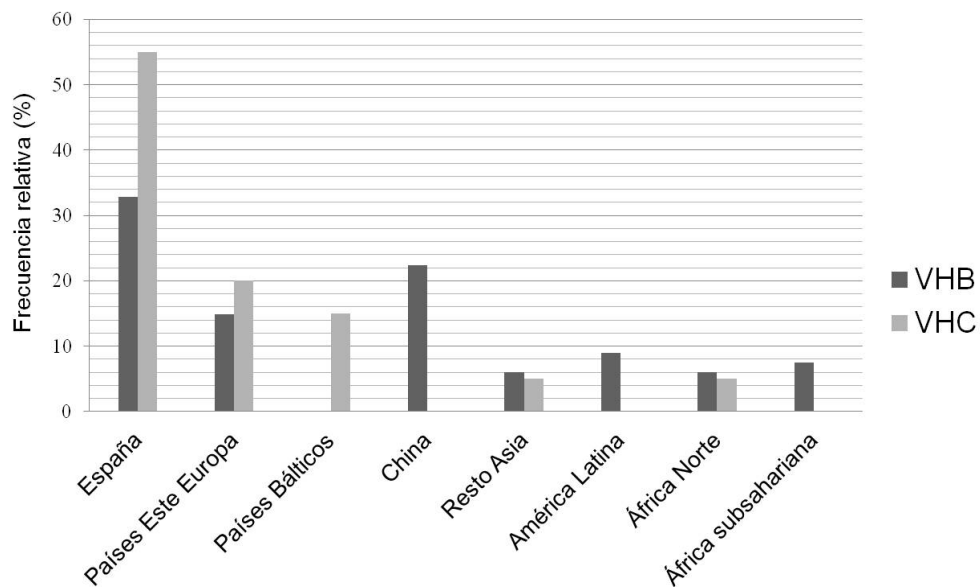


Figura 15. País de procedencia de las gestantes positivas para virus de la hepatitis B y C.

Figura de elaboración propia.

	VHB n=67	VHC n=20	P
Edad de la madre	33 [28-37]	34 [32,2-35,7]	0,106
Conocía infección	31 (46,3%)	13 (65%)	0,128
Coinfección con VIH	1 (1,5%)	2 (10%)	0,125
País procedencia			
España	22 (32,8%)	11 (55%)	0,070
Otros	44 (65,7%)	9 (45%)	
Transfusión	1 (1,5%)	3 (15%)	0,043
ADVP	0 (0%)	9 (45%)	<0,001
Tatuaje	6 (9%)	2 (10%)	1
Piercing	3 (4,5%)	1 (5%)	1
Cirugía	13 (19,4%)	6 (30%)	0,383
Tratamiento odontológico	4 (6%)	1 (5%)	1
Pareja infectada	3 (4,5%)	3 (15%)	0,143
Conducta sexual de riesgo	3 (4,5%)	3 (15%)	0,148
Antecedentes familiar*	21 (31,3%)	0 (0%)	0,001
Origen desconocido	27 (40,3%)	4 (20%)	0,066

Tabla 4. Epidemiología de las gestantes infectadas por virus de la hepatitis B y C.
Antecedente familiar: infección por VHB de la madre o algún hermano de la gestante. ADVP: adicción a drogas por vía parenteral.

De las 62 mujeres AgHBs positivo que donaron muestras, tenían viremia 42 (67,7%). El AgHBe fue positivo en nueve (14,5%), una con embarazo gemelar fue catalogada de hepatitis crónica con carga viral en el parto de 2070 UI/ml. De las ocho gestantes que tenían infección crónica AgHBe positivo, seis fueron tratadas durante la gestación: tres consiguieron una carga viral en el parto indetectable y en las otras tres la carga viral máxima fue 1448 UI/ml. Las dos gestantes AgHBe positivo no tratadas tenían una carga viral $>10^8$ UI/ml. Dos de estas gestantes AgHBe positivo eran españolas, cinco de origen chino, una de Centroamérica y una de África subsahariana. Los diez hijos completaron el seguimiento y ninguno se infectó. De las 53 (85,5%) gestantes AgHBe negativo, 40 tenían infección crónica y 13 hepatitis crónica.

Ninguna gestación fue mediante fertilización in vitro. El parto fue espontáneo en 47 (72,3%), cesárea en 13 (20%), dos de ellas cesáreas programadas, y parto instrumental en 5 (7,7%). Los datos de los 69 recién nacidos están resumidos en la tabla 5. Solo uno de los niños de bajo peso tenía antecedente materno de tratamiento antiviral. De los 30 recién nacidos en que se analizó la carga viral del VHB al nacimiento, en dos resultó positiva, con controles posteriores negativos. El 100% de los niños recibió la inmunoprofilaxis antes de las doce horas de vida, con una media de $3,4 \pm 3$ horas. Los diez hijos de las gestantes AgHBe positivas recibieron la inmunoprofilaxis en las primeras tres horas de vida. Ninguno de los 54 niños que acabaron el seguimiento está infectado.

	VHB n=69	VHC n=20	P
Prematuro*	8 (11,6%)	4 (20%)	0,265
Peso medio (g)	3194,7 \pm 681	2998,8 \pm 582	0,248
Horas de bolsa rota	7 \pm 8	12 \pm 17	0,212
Test de Apgar	9 [5-10]	9 [6-10]	0,834
Lactancia materna	55 (86%)	13 (65%)	0,044

Tabla 5. Características de los recién nacidos de gestantes positivas para virus de la hepatitis B y C.

*Prematuro: edad gestacional menor de 37 semanas.

4.3. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE TRANSMISIÓN VERTICAL DE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Conocían la infección previamente al embarazo 13 (65%) mujeres. Ninguna estaba coinfectada con VHB y había dos casos (10%) de coinfección con VIH. Los países de origen más frecuentes fueron España en 11 casos (55%) y países del este de Europa en 4 (20%) (Figura 15). Los factores de riesgo de la infección en la gestante se muestran en la tabla 4. El mecanismo de transmisión fue considerado vía parenteral en 16 mujeres (80%) y de ellas, nueve tenían el antecedente de ADVP. No se conoce la vía de transmisión en 4 (20%).

El ARN-VHC fue positivo en ocho (40%) de las 20 gestantes, con una carga viral media de $1,9 \times 10^5$ UI/ml ($4,4 \times 10^5$ - $3,5 \times 10^6$ UI/ml). La distribución de genotipos fue 1b (25%), 3 (25%), 4c (12,5%) y desconocida en el 37,5%.

Ninguna gestación fue mediante fertilización in vitro. El parto fue espontáneo en 12 mujeres (60%), cesárea en cuatro (20%) y parto instrumental en cuatro (20%). Los datos de los 20 recién nacidos están resumidos en la tabla 5. De las ocho gestantes con viremia, cinco niños terminaron el seguimiento y ninguno está infectado.

4.4. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C

Como se observa en la tabla 4, hay una tendencia a que la infección por VHB sea más frecuente en extranjeras frente al VHC (65,7% vs 45%; $p=0,07$), igual sucede con la vía de infección materna de origen desconocido (40,3% vs 20%; $p=0,066$). La transmisión vertical fue muy importante en el VHB (31,3% vs 0; $p=0,001$), mientras que para el VHC era la ADVP (45% vs 0; $p<0,001$). El antecedente de transfusión también fue significativamente mayor en el VHC (15% vs 1,5%; $p=0,043$).

Con respecto a los recién nacidos no existían diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas, solamente la lactancia materna fue significativamente inferior en mujeres con VHC (65% vs 86%; $p=0,044$) (Tabla 5).

4.5. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS ENTRE LAS GESTANTES POSITIVAS PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C Y GESTANTES NO INFECTADAS

Los resultados de las diferencias encontradas entre las gestantes VHB positivas y negativas se muestran en la tabla 6. El VIH se detectó en el 1,5% de las gestantes infectadas por VHB, mientras que en las gestantes negativas para el VHB en el 0,7%. Respecto al país de procedencia, el 65,7% eran extranjeras entre los casos frente a 14,7% de los controles ($p=0,001$), predominando entre las gestantes VHB positivo el origen de China (22,4% vs 0 en los controles), este de Europa (14,9% vs 3,7% en controles) y África (13,5% vs 3,6% en los controles). El 31,3% de las gestantes VHB positivo tenían antecedente de infección en la madre y/o hermanos, significativamente superior al 1,5% de controles ($p=0,001$). El número de hijos fue significativamente mayor en las gestantes con VHB que los controles ($p=0,038$).

En el análisis de casos con VHC y controles sin la infección, como se observa en la tabla 6, había significativamente más mujeres con VIH en los casos (7,7% vs 0; $p=0,037$). Respecto a la procedencia de las mujeres, el 30,8% de las anti-VHC positivas eran extranjeras frente al 15,8% de las negativas ($p=0,042$), predominando las mujeres procedentes del este de Europa (23,1% vs 3,9% en los controles). El consumo de drogas por vía parenteral fue mayor en los casos (53,8% vs 2,6%; $p<0,001$), existe mayor frecuencia de pareja VHC positiva (12,8% vs 0; $p=0,003$) y tenían significativamente más hijos que los controles sin VHC (Mediana casos 1 [P25 0 - P75 2,25] vs mediana controles 0 [P25 0 - P75 1]; $p = 0,017$).

	VHB			VHC		
	Caso 67 (33%)	Control 136 (67%)	P	Caso 39 (33,9%)	Control 76 (66,1%)	P
Coinfección VIH	1 (1,5%)	1 (0,7%)	1	3 (7,7%)	0	0,037
País procedencia agrupado						
España	22 (32,8%)	116 (85,3%)	0,001	25 (64,1%)	64 (84,2%)	0,042
Otros	44 (65,7%)	20 (14,7%)		12 (30,8%)	12 (15,8%)	
Transfusión	1 (1,5%)	2 (1,5%)	1	3 (7,7%)	2 (2,6%)	0,328
ADVP	0 (0%)	0 (0%)	-	21 (53,8%)	2 (2,6%)	<0,001
Tatuaje	6 (9%)	27 (19,9%)	0,089	6 (15,4%)	10 (13,2%)	0,662
Piercing	3 (4,5%)	16 (11,8%)	0,14	1 (2,6%)	4 (5,3%)	1
Cirugía	13 (19,4%)	47 (34,6%)	0,035	10 (25,6%)	19 (25%)	0,817
Tratamiento odontológico	4 (6%)	9 (6,6%)	1	1 (2,6%)	4 (5,3%)	1
Pareja VHB / VHC	3 (4,5%)	1 (0,7%)	0,092	5 (12,8%)	0	0,003
Conducta sexual riesgo	3 (4,5%)	5 (3,7%)	0,705	5 (12,8%)	3 (3,9%)	0,111
Antecedente familiar materno VHB / VHC	21 (31,3%)	2 (1,5%)	<0,001	0	1 (1,3%)	1
Nº hijos Mediana [P25-P75]	2 [1-3]	1 [0-1,75]	0,038	1 [0-2,25]	0 [0-1]	0,017

Tabla 6. Estudio de casos y controles

4.6. PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B Y C EN MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Las mujeres incluidas en la cohorte prospectiva para el estudio del VHB fueron 31594, 207 de ellas presentaron AgHBs positivo con una prevalencia de 0,65% (IC95% 0,57-0,74). Sin incluir a las gestantes, se recogieron 9724 casos de mujeres en edad fértil, en las que la prevalencia fue 1,19% (IC95% 0,98-1,41). Los datos de prevalencia por cohorte de mujeres y la distribución por hospitales participantes se muestran en la tabla 7.

Prevalencia VHB	Casos positivos	Número pacientes	Prevalencia (%)	IC95%
Mujeres gestantes				
HU12OCT	18	4224	0,42	0,22-0,62
HULP	17	2901	0,59	0,31-0,86
HUSC – HUVN	9	2262	0,39	0,14-0,66
HUCA	1	2362	0,04	0,01-0,12
HUT	13	2037	0,64	0,29-0,98
HUVR	29	5903	0,49	0,32-0,67
HUVV	4	2181	0,18	0,004-0,362
Total	91	21870	0,42	0,33-0,50
Mujeres en edad fértil no gestantes				
HUSC – HUVN	9	2572	0,35	0,12-0,57
HRU	55	3971	1,39	1,02-1,75
HUVV	52	3181	1,63	1,19-2,07
Total	116	9724	1,19	0,98-1,41
Total por hospital				
HU12OCT	18	4224	0,42	0,22-0,62
HULP	17	2901	0,59	0,31-0,86
HUSC – HUVN	18	4834	0,37	0,20-0,54
HUCA	1	2362	0,04	0,01-0,12
HUT	13	2037	0,64	0,29-0,98
HUVR	29	5903	0,49	0,32-0,67
HRU	55	3971	1,39	1,02-1,75
HUVV	56	5362	1,04	0,77-1,32
Total	207	31594	0,65	0,57-0,74

Tabla 7. Prevalencia del virus de la hepatitis B por subgrupo de estudio y hospital.
 HU12OCT: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). HULP: Hospital Universitario La Paz (Madrid).
 HUSC: Hospital Universitario San Cecilio (Granada). HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves
 (Granada). HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). HUT: Hospital Universitario
 Torrecárdenas (Almería). HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). HUVV: Hospital
 Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). HRU: Hospital Regional Universitario de Málaga.

Con respecto al VHC, las mujeres incluidas en la cohorte prospectiva fueron 24588, 176 de ellas presentaron anti-VHC positivo con una prevalencia de 0,72% (IC95% 0,61-0,82). Sin incluir a las gestantes, se recogieron 16929 casos de mujeres en edad

fértil, en las que la prevalencia fue 0,92% (IC95% 0,78-1,06). La distribución por cohorte y hospitales participantes se muestra en la tabla 8.

Prevalencia VHC	Casos positivos	Número pacientes	Prevalencia (%)	IC95%
Mujeres gestantes				
HULP	7	2901	0,24	0,06-0,42
HUSC – HUVN	2	903	0,22	0,01-0,53
HUCA	5	1713	0,29	0,04-0,55
HUT	3	1671	0,18	0,01-0,38
HUVV	3	471	0,64	0,01-1,34
Total	20	7659	0,26	0,15-0,38
Mujeres en edad fértil no gestantes				
HU12OCT	81	9215	0,88	0,69-1,07
HUSC – HUVN	16	1412	1,13	0,58-1,69
HUT	7	782	0,89	0,23-1,56
HRU	24	3407	0,70	0,42-0,98
HUVV	28	2113	1,33	0,84-1,81
Total	156	16929	0,92	0,78-1,06
Total por hospital				
HU12OCT	81	9215	0,88	0,69-1,07
HULP	7	2901	0,24	0,06-0,42
HUSC – HUVN	18	2315	0,78	0,42-1,14
HUCA	5	1713	0,29	0,04-0,55
HUT	10	2453	0,40	0,15-0,65
HRU	24	3407	0,70	0,42-0,98
HUVV	31	2584	1,20	0,78-1,62
Total	176	24588	0,72	0,61-0,82

Tabla 8. Prevalencia del virus de la hepatitis C por subgrupo de estudio y hospital.

HULP: Hospital Universitario La Paz (Madrid). HUSC: Hospital Universitario San Cecilio (Granada). HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada). HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo). HUT: Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería). HUVV: Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga). HU12OCT: Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid). HRU: Hospital Regional Universitario de Málaga.

Se dispone de datos de determinación conjunta de AgHBs y anti-VHC para 9402 mujeres, y solamente 2 de ellas presentaron coinfección, con una prevalencia de 0,021% (IC95% 0,008-0,0051). Además, se determinó la coinfección con VIH, siendo la prevalencia de coinfección VHB / VIH del 0,028% (IC95% 0,011-0,067) y la de VHC / VIH del 0,024% (IC95% 0,023-0,072) (Figura 16).

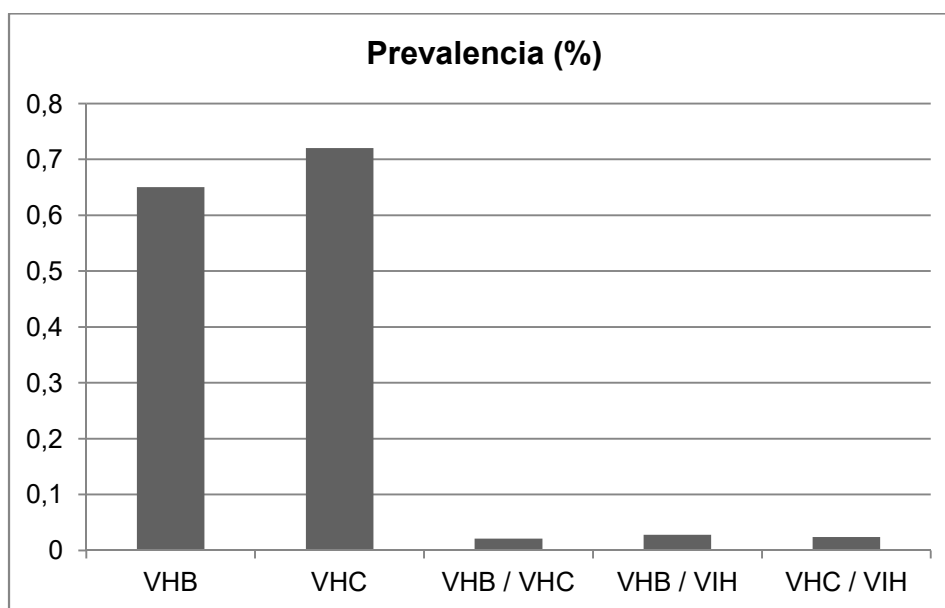


Figura 16. Prevalencia total de infección por virus de la hepatitis B y C y de coinfección entre ambos y con VIH.

Figura de elaboración propia.

Con respecto a la edad, en la cohorte para el estudio de prevalencia del VHB se disponía de la edad de 21331 mujeres. Había 18443 mujeres mayores de 25 años, entre las cuales 148 casos positivos, lo que supuso una prevalencia de 0,8% (IC95% 0,67-0,93). Por otra parte, hubo 2888 menores de 25 años, de las cuales 11 eran casos positivos, con una prevalencia del 0,38% (IC95% 0,16-0,61). Los datos están resumidos en la figura 17.

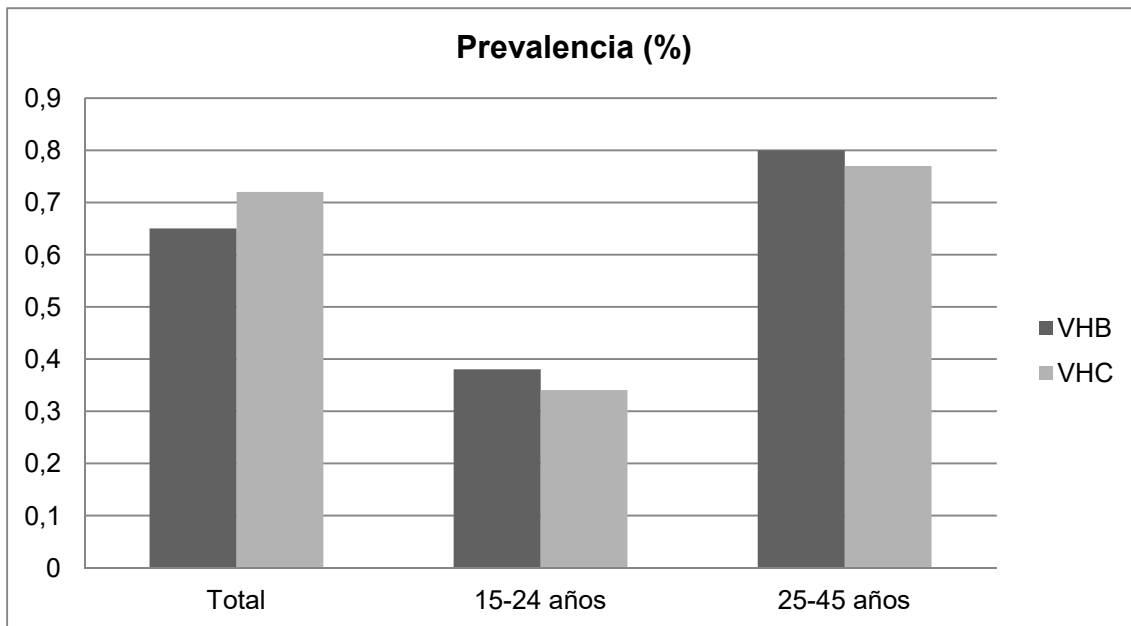


Figura 17. Prevalencia del virus de la hepatitis B y C por rangos de edad, tomando como punto de corte 25 años.

Figura de elaboración propia.

En la cohorte para el estudio de prevalencia del VHC, se disponía de la edad de 23742 mujeres, de ellas 20292 mujeres eran mayores de 25 años, entre las cuales había 157 casos positivos, lo que supuso una prevalencia de 0,77% (IC95% 0,65-0,89). Por otra parte, había 3450 menores de 25 años, de las cuales 12 eran casos positivos, por tanto con una prevalencia 0,34% (IC95% 0,15-0,54). Los datos están resumidos en la figura 17.

Al analizar la edad en los rangos menos de 20 años, 20-25 años, 26-30 años, 31-35 años, 36-40 años y más de 40 años, la prevalencia aumenta para ambos virus a partir de los 40 años de edad (Figura 18).

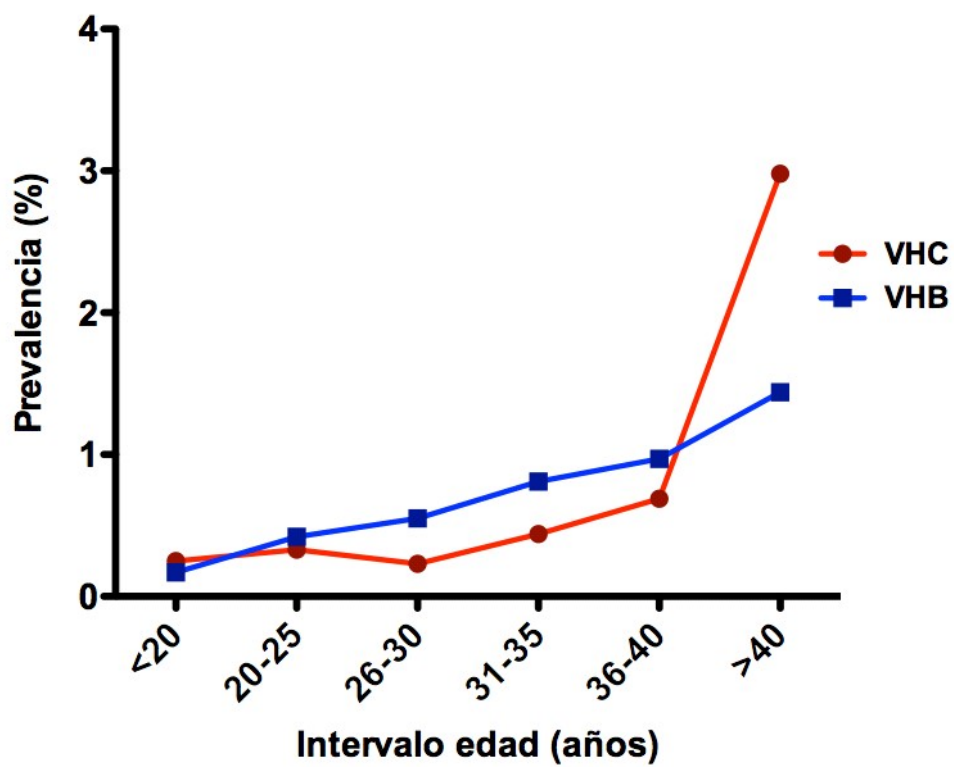


Figura 18. Prevalencia del virus de la hepatitis B y C por rangos de edad de 5 años.

Figura de elaboración propia.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio, la prevalencia de VHB en mujeres gestantes fue de 0,42% (91/21870) y de 0,26% (20/7659) para el VHC, con una elevada proporción de mujeres extranjeras, fundamentalmente entre las infectadas por el VHB. La vía de transmisión más frecuente del VHB a la gestante fue de origen desconocido, destacando la transmisión vertical entre las de origen conocido. En cuanto a los factores de riesgo de transmisión vertical a los hijos, un 67,7% de las gestantes infectadas por VHB tenía viremia y el 14,5% era AgHBe positivo. Se administró la inmunopprofilaxis correctamente a todos los niños nacidos de madre infectada por VHB. En gestantes con VHC destaca la vía de transmisión parenteral, y en concreto la ADVP. Un 40% tenían viremia y un 10% estaban coinfectadas con VIH. La lactancia materna fue menos frecuente en hijos de gestantes con VHC. Comparando con mujeres no infectadas, en las gestantes infectadas por VHB y VHC es más frecuente la coinfección por VIH y el origen extranjero. En casos VHB positivos es más frecuente el antecedente materno de infección que en sus controles, mientras que en los casos de VHC es más frecuente la ADVP. Las gestantes VHB positivo, y fundamentalmente las VHC positivo, tienen significativamente más hijos que sus controles. En mujeres en edad fértil, la prevalencia de VHB fue de 0,65% (207/31594) y de 0,72% (176/24588) para el VHC, siendo mayor para ambos en mujeres mayores de 40 años.

En nuestro estudio, la prevalencia de AgHBs positivo en gestantes tiene variaciones significativas entre los hospitales participantes. La prevalencia máxima se ha encontrado en el Hospital Universitario Torrecárdenas de Almería (0,64%), este hospital cubre a una zona de población de gran emigración de África del norte y área subsahariana. Mientras, los datos de prevalencia de anti-VHC son bastante concordantes entre los hospitales participantes, excluyendo al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, que mostró una prevalencia mayor aunque su tamaño muestral es muy pequeño.

Comparando con mujeres fértiles, no solo gestantes, tanto el VHB como el VHC son más prevalentes en mujeres fértiles que en gestantes. Esto se podría justificar porque el grupo de mujeres en edad fértil en las que se analiza si están infectadas está constituido principalmente por mujeres con factores de riesgo para la infección, mientras que las gestantes son mujeres sanas a priori. Por tanto, estudios con estimaciones basadas en datos proporcionados por los servicios de Microbiología pueden estar sesgados, aportando valores por encima de los reales. Este hecho también explicaría que en el análisis por hospitales la prevalencia más alta de VHB sea en el Hospital Regional Universitario de Málaga y en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga, y la de VHC en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y en el Hospital 12 de Octubre de Madrid, ya que estos hospitales aportan mayoritariamente datos de mujeres en edad fértil no embarazadas. Con respecto a la edad, la prevalencia de la infección por ambos virus es mayor en mujeres de más de 40 años, más aun para el VHC, lo que apunta a que fueron contagiadas antes de la instauración de la vacuna del VHB y de que se realizara cribado de VHC en hemoderivados, ambas medidas instauradas en la década de los 90.

En población general, la prevalencia de VHB en España es de 0,66% (0,34-0,97) (2), superior a la encontrada por nosotros en gestantes. En un estudio realizado por nuestro grupo (88), en el HUSC de Granada durante los años 1986-89 en el que se incluyeron 4450 gestantes, la prevalencia de VHB fue de 1,53% (IC 95% 1,14-1,92). Después de treinta años, la prevalencia en Granada ha bajado al 0,39%. El estudio de Salleras *et al.* (89), realizado en gestantes de Cataluña en 2009, y tomado como referencia para España por el ECDC (15), muestra una prevalencia muy baja del 0,1%.

Según nuestros resultados, el 65,7% de las gestantes positivas para el VHB son extranjeras, destacando la procedencia de China y este de Europa, como se ha objetivado en estudios previos (16,26). En un estudio realizado en Madrid (26), por países de origen, el mayor porcentaje de seropositividad se encontró en gestantes

procedentes de Rumanía y otros países del este de Europa (23,7%), seguidas por las de origen chino (20,3%) y África subsahariana (18,6%). La tendencia de los últimos años indica un descenso de la prevalencia de VHB en España. Probablemente si únicamente se tuviera en cuenta a población autóctona, excluyendo inmigrantes, la prevalencia sería aun menor.

En los casos analizados en nuestro estudio, la vía de transmisión de la infección por VHB a la gestante más frecuente es desconocida y la vía conocida más frecuente es la transmisión vertical (31,3%), aunque hay gestantes con varios factores de riesgo para la infección. Clínicamente tenían viremia y, por tanto, podían transmitir la infección, el 67,7%. El 14,5% tenían AgHBe positivo, lo que implica mayor riesgo de transmisión a los hijos, sin embargo, solamente seis mujeres recibieron antivirales en la gestación, por lo que no todos los hospitales tratan a este grupo de gestantes como recomiendan las guías de práctica clínica (20). Un estudio previo realizado en Granada con 4169 gestantes (16) encontró 27 mujeres infectadas por VHB, y solamente hubo un caso (3,7%) de AgHBe positivo en una mujer asiática.

El 100% de los 69 recién nacidos recibieron la inmunoprofilaxis antes de las doce horas de vida, y en concreto los 10 hijos de las gestantes AgHBe positivas la recibieron en las primeras 3 horas. Ningún niño de los 54 que completaron el seguimiento se ha infectado, incluidos los dos hijos de madres con AgHBe positivo y alta carga viral que no fueron tratadas, lo que demuestra la importancia de la administración de la inmunoprofilaxis al recién nacido de forma precoz y correcta.

Con respecto al VHC, la prevalencia encontrada en las gestantes de nuestro estudio es 0,26%, y solamente en el 40% el ARN-VHC fue positivo. Estudios previos en población general encuentran una prevalencia más alta, del 1,7% (0,4-2,6), siendo el ARN-VHC positivo en el 68,6% (45). Sin embargo, los estudios con mujeres muestran una prevalencia menor que en población general. En un estudio de Estados

Unidos (70) la prevalencia en hombres fue 1,56% versus 0,75% en mujeres. En otro estudio (69) con 87924 embarazadas, también estadounidense, la prevalencia de VHC fue 1,2%. En Navarra, en un estudio (57) con 7314 pacientes que iban a ser sometidos a distintos tipos de cirugías, la prevalencia fue 0,94%, mayor en hombres que en mujeres (1,25% vs 0,62%; $p=0,0049$). En un estudio previo (78) efectuado entre 1993-95 con 3003 gestantes en el HUSC de Granada, la prevalencia de anti-VHC fue de 19 gestantes (0,63%), y tenían viremia 14 (74%). La prevalencia de 0,26% obtenida en nuestro estudio es bastante menor a estos datos.

Un 55% de las gestantes con VHC son españolas, seguidas en frecuencia por los países del Este de Europa (20%), como en estudios previos (90). Según otras publicaciones (45), el 80% de los casos mundiales con viremia positiva se encuentran en 31 países, entre los que se encuentra España, pero más de la mitad de las infecciones pertenecen a China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia. El mecanismo de transmisión conocido más frecuente fue la vía parenteral, y en concreto, el antecedente de ADVP, aunque en el 20% no se conoce el origen de la infección, lo que podría justificar el cribado del VHC en el embarazo, ya que una estrategia de cribado del VHC durante la gestación en caso de factores de riesgo puede dejar de diagnosticar casos en los que no se detectan dichos factores de riesgo. En otros estudios (39,50,69) se han encontrado datos similares: la infección es significativamente más frecuente en caucásicas menores de 30 años, destacando los países del este europeo, y siendo el antecedente de consumo de drogas un factor de riesgo importante. Los genotipos más frecuentes fueron el 1b y 3, seguido del 4, concordante con otras publicaciones (39). En dos mujeres (10%) había coinfección con VIH, lo que determina mayor riesgo de transmisión vertical del VHC (53).

El 20% de los recién nacidos de gestantes infectadas por VHC fueron prematuros, y este dato es superior al esperado en la población general. Solamente el 65% de los niños recibieron lactancia materna, muy por debajo de los hijos de madre VHB

positivas (86%) y del resto de la tendencia actual en la población. Ambos aspectos pueden estar influenciados posiblemente más por el antecedente de ADVP que por el VHC per se (75). Probablemente este también sea el motivo por el que no todos los hijos de madres virémicas terminaran el seguimiento.

Entre las diferencias encontradas entre las gestantes con infección por VHB destaca la transmisión vertical como vía de transmisión y el mayor número de ellas que dan lactancia materna a sus hijos, con una tendencia a mayor número de extranjeras, frente a las mujeres con VHC en las que predomina la ADVP y el antecedente de transfusión. El hecho de que en el VHB predomine la transmisión vertical y en el VHC la transmisión parenteral justifica que, aunque compartan vías de transmisión, no sea muy frecuente la coinfección entre ambos virus.

Comparando los casos de mujeres gestantes infectadas por VHB y sus controles apareados por edad destaca en el grupo de casos la procedencia extranjera y el antecedente familiar de infección. Estos hallazgos corroboran la hipótesis de que un aumento de la inmigración puede derivar en un aumento de la prevalencia de infección por VHB. Del análisis de la comparación entre los casos de mujeres gestantes VHC positivo y sus controles apareados por edad destaca en el grupo de casos mayor número de infecciones por VIH, mayor número de extranjeras, mayor consumo de drogas por vía parenteral y mayor porcentaje de parejas portadoras de VHC. Factores epidemiológicos como antecedente quirúrgico, tratamiento odontológico, piercing o tatuaje no son significativamente distintos entre casos y controles, por lo que actualmente podrían ser menos importantes en la transmisión del VHB y del VHC. Además, las mujeres VHC positivo tienen más hijos, lo que podría explicarse porque el consumo de drogas se relaciona con mayor promiscuidad sexual y relaciones sexuales sin protección.

La principal limitación de este estudio ha sido la determinación del VHC en las gestantes, ya que el cribado durante la gestación no es universal en España, e investigarlo requería de consentimiento informado escrito. Por este motivo el tamaño muestral para estudiar la prevalencia de VHC ha sido menor que el de VHB. Además, no participaron todos los hospitales españoles invitados. Igualmente, el seguimiento de los hijos de madres positivas estuvo condicionado, ya que muchos de ellos eran dejados en adopción y cambiaron de lugar de residencia.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

El análisis y discusión crítica del conjunto de observaciones y resultados experimentales contenidos en este estudio nos han permitido obtener las siguientes conclusiones:

Conclusiones referentes al objetivo principal

Objetivo: *“Conocer la prevalencia de VHB y VHC en gestantes en España y la tasa de transmisión vertical y cronificación de la infección en sus hijos, analizando los factores epidemiológicos y de la transmisión vertical, además de la influencia de la inmigración”.*

- **Conclusión 1:**

Las prevalencias de infección por VHB y VHC obtenidas en nuestro estudio en gestantes son más bajas que las documentadas previamente en población general.

- **Conclusión 2:**

Entre las gestantes infectadas por VHB destaca la proporción de extranjeras y el antecedente familiar materno de infección. Probablemente, si únicamente se tuviera en cuenta a población autóctona, excluyendo inmigrantes, la prevalencia sería aun menor.

- **Conclusión 3:**

Entre las gestantes infectadas por VHC destaca el antecedente de ADVP, que probablemente se relacione con pérdida de seguimiento de sus hijos y menor lactancia materna.

- **Conclusión 4:**

En el 20% de las mujeres VHC positivo no se conoce el origen de la infección, lo que podría justificar el cribado universal del VHC durante la gestación, ya que la estrategia actual en España de estudiar el virus solo si existen factores de riesgo podría dejar casos sin diagnosticar.

Conclusiones referentes a los objetivos secundarios

Objetivo: *“Conocer si es recomendable el uso de antivirales al final de la gestación en mujeres con infección crónica por VHB y en qué situaciones, para evitar los casos de transmisión vertical a pesar de inmunoprofilaxis correcta”.*

- **Conclusión 5:**

Ningún hijo de madre AgHBs positivo de los que completaron el seguimiento se ha infectado, incluidos los hijos de madres con AgHBe positivo y alta carga viral que no fueron tratadas, lo que demuestra la importancia de la administración de la inmunoprofilaxis al recién nacido de forma precoz y correcta. De otro lado, el tratamiento en las gestantes con alta carga viral no está generalizado en España.

Objetivo: *“Valorar la indicación de antivirales de acción directa en gestantes con infección crónica por VHC para evitar la transmisión de la madre al hijo”.*

- **Conclusión 6:**

A pesar de los datos de viremia y coinfección con VIH no hubo transmisión del VHC a los hijos. Con la política sanitaria actual quizás sería más recomendable tratar a las mujeres infectadas antes de la gestación en la medida de lo posible.

Objetivo: “Conocer la prevalencia de VHB y VHC en mujeres en edad fértil”.

▪ Conclusión 7:

Los datos obtenidos en el subgrupo de gestantes son más fiables que los del subgrupo de mujeres en edad fértil, ya que en las embarazadas se estudia la infección en todas las mujeres mientras que en mujeres fértiles solo se estudia si hay factores de riesgo de la infección.

▪ Conclusión 8:

La prevalencia de VHB y VHC es más alta en mujeres mayores de 40 años, lo que apunta a que fueron contagiadas antes de la instauración de la vacuna del VHB y de que se realizara cribado de VHC en hemoderivados.

CONCLUSIÓN FINAL

En conclusión, las prevalencias de VHB y VHC obtenidas en nuestro estudio son más bajas que las documentadas previamente. En el VHB destaca la proporción de extranjeras y el antecedente familiar materno de infección, mientras que en el VHC destaca el antecedente de ADVP, que probablemente se relacione con menor seguimiento de los hijos y menor lactancia materna. Más de la mitad de las mujeres con VHB tienen viremia, y por tanto, capacidad de transmitir la infección al recién nacido, por lo que es importante la inmunoprofilaxis correcta. Con respecto al VHC, a pesar de los datos de viremia y coinfección con VIH no hubo transmisión a los hijos.

PERSPECTIVAS FUTURAS

El objetivo de la OMS es la eliminación de la amenaza que suponen las hepatitis virales a nivel mundial. Para ello es fundamental diagnosticar los casos no conocidos y potenciar las medidas preventivas para reducir el número de nuevos casos.

Una vez se conozcan la prevalencia de las infecciones por VHB y VHC y las posibles vías de transmisión y los factores implicados en la misma, en concreto en la transmisión vertical, se podrían mejorar las actuales guías clínicas y, sobre todo, en un futuro no muy lejano, abrir la posibilidad de tratamiento profiláctico durante la gestación en las madres infectadas y el tratamiento temprano de niños con infección crónica para evitar la progresión de la enfermedad, fundamentalmente en el caso del VHC en el que no existen otras medidas de inmunoprofilaxis.

Además, en el caso del VHB, discernir si la inmunoprofilaxis del recién nacido es suficiente o si se requieren estrategias más agresivas, como el tratamiento antiviral durante la gestación.

7. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES

7. ARTÍCULO Y COMUNICACIONES

Hasta la fecha, derivados de este proyecto de investigación han sido presentados los siguientes artículos y comunicaciones:

Artículos

- Ruiz Extremera A, Díaz Alcázar MM, Muñoz Gámez JA, Cabrera Lafuente M, Martín E, Arias Llorente RP, Carretero P, Gallo Vallejo JL, Romero Narbona F, Salmerón Ruiz MA, Alonso Díaz C, Maese Heredia R, Cerrillos L, Fernández Alonso AM, Camarena C, Aguayo J, Sánchez Forte M, Rodríguez Maresca M, Pérez Rivilla M, Quiles Pérez R, Muñoz de Rueda P, Expósito Ruiz M, García F, García F, Salmerón J. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. PLoS One 2020;15(5):e0233528. doi: 10.1371/journal.pone.0233528.

Comunicaciones

- Díaz Alcázar MM, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Escobar J, Quiles Pérez R, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Martín E, Gallo Vallejo JL, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Fernández Alonso A, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. HBV and HCV prevalence among Spanish pregnant women, risk factor associated with vertical transmission. 2016 ENA Granada Postgraduate School: "Role of early nutrition on non-communicable diseases development". ENA Granada Postgraduate School, Early Nutrition Academy. Granada, 4-5 de mayo de 2016. Comunicación póster oral.

- Ruiz Extremera A, Muñoz Gámez JA y Grupo nacional para el estudio de las hepatitis virales durante la gestación e infancia (Quiles Pérez R, Díaz Alcázar MM, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Martín E, Gallo Vallejo JL, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Fernández Alonso A, Rodríguez Maresca M, Salmerón J). HBV and HCV prevalence among Spanish pregnant women, risk factor associated with vertical transmission. 64 Congreso de la Asociación Española de Pediatría (AEP). Valencia, 2-4 de junio de 2016. Comunicación oral. Premio Mención Especial Mejores Comunicaciones Comunicación Libre presentada en formato oral de la sección Infectología Pediátrica.

- Díaz Alcázar MM, Muñoz Gámez JA, Salmerón Escobar J, Quiles Pérez R, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena M, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Martín E, Gallo Vallejo JL, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo Lucas, Fernández Alonso A, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. Prevalencia de VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas. Factores de riesgo asociados con transmisión vertical. LXXV Congreso anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Santiago de Compostela, 18-19 de junio de 2016. Comunicación póster. Rev Esp Enf Digest 2016;108(Supl. I):243-244.

- Díaz Alcázar MM, Muñoz Gámez JA, Salmerón Escobar J, Fernández Alonso A, Sánchez Forte M, Martín E, Gallo Vallejo JL, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Quiles Pérez R, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. Prevalencia de VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas. Factores asociados a la transmisión vertical. XLVII Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD). Granada, 27-29 de octubre de 2016. Comunicación póster. RAPD online 2016;39(5):286.
- Díaz Alcázar MM, Muñoz Gámez JA, Salmerón Escobar J, Fernández Alonso A, Sánchez Forte M, Martín E, Gallo Vallejo JL, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Quiles Pérez R, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. Epidemiología del VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas. XLVII Reunión anual de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD). Granada, 27-29 de octubre de 2016. Comunicación póster. RAPD online 2016;39(5):284
- Muñoz Gámez JA, Salmerón Escobar J, Ruiz Extremera A. Hepatitis B and C prevalence and epidemiology among women in Spain. The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) liver meeting 2016. Boston (EEUU), 11-15 de noviembre de 2016. Comunicación póster. Hepatology 2016;64 (Suppl 1):387.

- Díaz Alcázar MM. Prevalencia de los virus de la hepatitis B y C en una cohorte de mujeres españolas en edad fértil y embarazada. I Jornada internacional de actualización del conocimiento en Ciencias de la Salud. Granada, 20 de enero de 2017. Comunicación póster. Trabajo premiado como primer accésit.
- Muñoz Gámez JA, Díaz Alcázar MM, Salmerón Escobar J, Fernández Alonso A, Sánchez Forte M, Martín E, Gallo Vallejo JL, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Quiles Pérez R, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. Prevalencia y epidemiología del VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas y en edad fértil. 42 Congreso anual de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Madrid, 15-17 de febrero de 2017. Comunicación póster. Gastroenterol Hepatol 2017;40(Espec Congr 1):79.
- Díaz Alcázar MM, Muñoz Gámez JA, Salmerón Escobar J, Fernández Alonso A, Sánchez Forte M, Martín E, Gallo Vallejo JL, Arias Lorente RP, Cabrera Lafuente M, Camarena C, Salmerón Ruiz MA, Alonso C, Alba C, Romero Narbona F, Maese Heredia R, Escudero Ruiz de Lacanal L, Rueda Fernández I, Dayaldasani Khialani A, Quiles Pérez R, Carretero P, García García Federico, García García Fernando, Cerrillo L, Rodríguez Maresca M, Ruiz Extremera A. Prevalencia y epidemiología del VHB y VHC en mujeres españolas embarazadas y en edad fértil. LXXVI Congreso anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD). Madrid, 9-11 de junio de 2017. Comunicación oral. Rev Esp Enf Digest 2017;109 (Supl. I):67-68.

8.FINANCIACIÓN

8. Financiación

Este estudio ha recibido financiación de:

- Ciberehd, Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. ISCIII, Proyecto del Plan Nacional I+D+i 2013-2016 (PI13/01925), Cofinanciación Fondos FEDER.
- Proyecto Gilead Fellowship Program (GLD14-00292 y GLD15-00307).

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Guidelines on hepatitis B and C testing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf;jsessionid=961E937D3FC82FA2D8BA5597CC457D79?sequence=1>.
2. Ahmad AA, Falla AM, Duffell E, Noori T, Bechini A, Reintjes R, *et al*. Estimating the scale of chronic hepatitis B virus infection among migrants in EU / EEA countries. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):34-48.
3. Fung SK, Lok ASF. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection ? *Hepatology* 2004;40(4):790-2.
4. World Health Organization. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. World Health Organization; 2015. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/154590/9789241549059_eng.pdf?sequence=1.
5. Rodríguez-Frías F, Jardi R. Molecular virology of the hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(Suppl 7):2-10.
6. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. En: Mandell FL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Segunda edición. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.1652-84.
7. Kramvis A. The clinical implications of hepatitis B virus genotypes and HBeAg in pediatrics. *Rev Med Virol* 2016;26(4):285-303.
8. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>.

9. Cetin S, Cetin M, Turhan E, Dolapcioglu K. Seroprevalence of hepatitis B surface antigen and associated risk factors among pregnant women. *J Infect Dev Ctries* 2018;12(10):904-9.
10. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:6-14.
11. Bleich LM, Swenson ES. Prevention of neonatal hepatitis B virus transmission. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(9):765-72.
12. World Health Organization. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021. Hacia el fin de las hepatitis víricas [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250578/WHO-HIV-2016.06-spa.pdf;jsessionid=DF904ECE24E25173AFB1936957FF3B6F?sequence=1>.
13. Centers for disease Control and Prevention. Testing Asian Americans and Pacific Islanders for Hepatitis B [Internet]. Atlanta: US Department of Health and Human Services. Centers for disease Control and Prevention; 2013. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/pdfs/hepb-api.pdf>.
14. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis B [Internet]. Datos y cifras. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
15. Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, *et al*. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2017;145(14):2873-85.
16. Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A, Navarro JM. Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28(10):694–97.

17. Eckman MH, Kaiser TE, Sherman KE. The cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis B infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1294-306.
18. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, Shimakawa Y, Suso P, Tamba S, *et al.* Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling. *Lancet Glob Health* 2016;4(8):e568-78.
19. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009;29(Suppl 1):133-9.
20. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-98.
21. Locarnini S, Hatzakis A, Chen D, Lok A. Review Strategies to control hepatitis B: public policy, epidemiology, vaccine and drugs. *J Hepatol* 2015;62(1):S76–86.
22. Arístegui Fernández J, Díez-Domingo J, Mares Bermudez J, Martinon Torres F. Vacunación frente a la hepatitis B. Impacto de los programas de vacunación tras 20 años de su utilización en España. ¿Es tiempo de cambios? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33(2):113–8.
23. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, *et al.* Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381(9865):468-75.
24. Shi G, Zhang SX. Meta-analysis on the positive rate of hepatitis B surface antigen among pregnant women in China. *Chin Prev Med* 2013;1:26–30.
25. Ruiz-Extremera A, López-Garrido MA, Barranco E, Quintero MD, Ocete-Hita E, Muñoz de Rueda P, *et al.* Activity of hepatic enzymes from week sixteen of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(6):2010-6.

26. López-Fabal F, Gómez-Garcés JL. Marcadores serológicos de gestantes españolas e inmigrantes en un área del sur de Madrid durante el periodo 2007-2010. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(2):108-11.
27. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, *et al.* Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B : AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67(4):1560-99.
28. Wen WH, Lai MW, Chang MH. A review of strategies to prevent mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):317-30.
29. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, *et al.* An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):452-9.
30. Wang S, Peng G, Li M, Xiao H, Jiang P, Zeng N, *et al.* Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(1):106-13.
31. Xu YY, Yu JY, JW Zhong, Song HB, Liu HH, Jia LL, *et al.* Association between the frequency of class II HLA antigens and the susceptibility to intrauterine infection of hepatitis B virus. *Int J Biol Sci* 2008;4(2):111-5.
32. Zhu QR, Ge YL, Gu SQ, Yu H, Wang JS, Gu XH, *et al.* Relationship between cytokines gene polymorphism and susceptibility to hepatitis B virus intrauterine infection. *Chin Med J (Engl)* 2005;118(19):1604-9.
33. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol* 2016;77:32-9.
34. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983;2(8359):1099-102.

35. Wu TW, Lin HH, Wang LY. Chronic hepatitis B infection in adolescents who received primary infantile vaccination. *Hepatology* 2013;57(1):37-45.
36. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, *et al.* Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med* 2016;374(24):2324-34.
37. Choo QL, Richman KH, Han JH, Berger K, Lee C, Dong C, *et al.* Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(6):2451-5.
38. Bacon BR, Khalid O. new therapies for hepatitis C virus infection. *Mo Med* 2011;108(4):255-9.
39. Acero Fernández D, Ferri Iglesias MJ, Buxó Pujolràs M, López Nuñez C, Serra Matamala I, Queralt Molé X. Changes in the epidemiology and distribution of the hepatitis C virus genotypes in North-Eastern Spain over the last 35 years. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(1):2-11.
40. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, Chan SW, McOmish F, Irvine B, *et al.* Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993;74(Pt 11):2391-9.
41. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013;57(4):1333-42.
42. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):765-73.
43. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018;69(2):461-511.
44. Organización Mundial de la Salud. Hepatitis C [Internet]. Datos y cifras. 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.

45. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;61(S):45–57.
46. Falla AM, Ahmad AA, Duffell E, Noori T, Veldhuijzen IK. Estimating the scale of chronic hepatitis C virus infection in the EU/EEA: a focus on migrants from anti-HCV endemic countries. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):42-55.
47. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. [Internet] Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Available from: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf.
48. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat* 2014;21(Suppl 1):34-59.
49. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para la atención y el tratamiento de las personas diagnosticadas de infección crónica por el virus de la hepatitis C [Internet]. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254621/9789241549981-eng.pdf;jsessionid=961E937D3FC82FA2D8BA5597CC457D79?sequence=1>.
50. Alonso López S, Agudo Fernández S, García del Val A, Martínez Abad M, López Hermosa Seseña P, Izquierdo MJ, *et al.* Seroprevalencia de hepatitis C en población con factores de riesgo del suroeste de la Comunidad de Madrid. *Gastroenterol Hepatol* 2016;39(10):656-62.
51. Mühlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, Sroczynski G, Zeuzem S, Siebert U. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009;9:34.

52. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc)* 2006;127(3):113-7.
53. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Salmerón-Ruiz MA, de Rueda PM, Quiles-Pérez R, Gila-Medina A, *et al.* Genetic variation in interleukin 28B with respect to vertical transmission of hepatitis C virus and spontaneous clearance in HCV-infected children. *Hepatology* 2011;53(6):1830-8.
54. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, *et al.* The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341(8):556-62.
55. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015;61(1):77-87.
56. Kim DD, Hutton DW, Raouf AA, Salama M, Hablas AA, Seifeldin IA, *et al.* Cost-effectiveness model for hepatitis C screening and treatment: implications for Egypt and other countries with high prevalence. *Glob Public Health* 2015;10(3):296-317.
57. Aguinaga A, Díaz González J, Pérez García A, Barrado L, Martínez Baz I, Casado I, *et al.* The prevalence of diagnosed and undiagnosed hepatitis C virus infection in Navarra, Spain, 2014–2016. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36(6):325–31.
58. Muñoz-Gámez JA, Salmerón J, Ruiz-Extremera A. Hepatitis C during pregnancy, vertical transmission and new treatment possibilities. *Med Clin (Barc)* 2016;147(11):499-505.
59. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, *et al.* Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134(7):1900-7.
60. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, *et al.* Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;70(3):373-7.

61. Ruiz-Extremera A, Muñoz-Gámez JA, Abril-Molina A, Salmerón-Ruiz MA, Muñoz-de-Rueda P, Pavón-Castillero EJ, *et al.* Variation of transaminases, HCV-RNA levels and Th1 / Th2 cytokine production during the post-partum period in pregnant women with chronic hepatitis C. *PLoS One* 2013;8(10):e75613.
62. Pineda JA, Caruz A, Di Lello FA, Camacho A, Mesa P, Neukam K, *et al.* Low-density lipoprotein receptor genotyping enhances the predictive value of IL28B genotype in HIV / hepatitis C virus - coinfecting patients. *AIDS* 2011;25(11):1415-20.
63. Rivero-Juarez A, Camacho A, Caruz A, Neukam K, Gonzalez R, Di Lello FA, *et al.* LDLr genotype modifies the impact of IL28B on HCV viral kinetics after the first weeks of treatment with PEG-IFN / RBV in HIV / HCV patients. *AIDS* 2012;26(8):1009-15.
64. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, Hsieh MY, Huang JF, Lee LP, *et al.* Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels : a community-based study. *J Hepatol* 2008;49(1):9-16.
65. Pawlowska M. Pegylated IFN- α -2a and ribavirin in the treatment of hepatitis C infection in children. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(3):343-8.
66. Indolfi G, Guido M, Azzari C, Resti M. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(10):1225-35.
67. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection : Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol* 2016;22(4):1382-92.
68. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis c virus infection. *Clin Infect Dis* 2018;67:1477–92.

69. Chappell C, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics* 2018;141(6):1-14.
70. Hall EW, Rosenberg ES, Sullivan PS. Estimates of state-level chronic hepatitis C virus infection, stratified by race and sex, United States, 2010. *BMC Infect Dis* 2018;18:224-38.
71. Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillén JJ, González-Cuevas A, Latorre C. Prevalence of hepatitis C virus in pregnant women and vertical transmission. *Med Clin* 2002;118(12):452-4.
72. Delgado-Borrego A, Smith L, Jonas MM, Hall CA, Negre B, Jordan SH, *et al.* Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J Pediatr* 2012;161(5):915-21.
73. Locatelli A, Roncaglia N, Arreghini A, Bellini P, Vergani P, Ghidini A. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106(5):498-500.
74. Paternoster DM, Fabris F, Palù G, Santarossa C, Bracciante R, Snijders D, *et al.* Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81(2):99-103.
75. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(Suppl 1):38-51.
76. Safir A, Levy A, Sikuler E, Sheiner E. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome. *Liver Int* 2010;30(5):765-70.
77. Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Torres C, De Rueda PM, Giménez F, Robles C, *et al.* Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in

- transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(6):511–6.
78. Salmerón J, Giménez F, Torres C, Ros R, Palacios A, Quintero D, *et al.* Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90(12):841-50.
79. Pappalardo BL. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003;32(5):727-34.
80. Bailey JR, Dowd KA, Snider AE, Osburn WO, Mehta SH, Kirk GD, *et al.* CD4 + T-cell-dependent reduction in hepatitis C virus-specific neutralizing antibody responses after coinfection with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2015;212(6):914-23.
81. Feuth T, Arends JE, Fransen JH, Nanlohy NM, van Erpecum KJ, Siersema PD, *et al.* Complementary role of HCV and HIV in T-cell activation and exhaustion in HIV / HCV coinfection. *PLoS One* 2013;8(3):e59302.
82. Kanninen TT, Dieterich D, Ascutti S. HCV vertical transmission in pregnancy: new horizons in the era of DAAs. *Hepatology* 2015;62(6):1656-8.
83. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005;192(11):1872-9.
84. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML, European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(2):F156-60.
85. Selvapatt N, Ward T, Bailey H, Bennett H, Thorne C, See LM, *et al.* Is antenatal screening for hepatitis C virus cost-effective? A decade's experience at a London centre. *J Hepatol* 2015;63(4):797-804.
86. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol* 2010;9(Suppl):92-7.
87. Nayagam S, Thursz M, Sicuri E, Conteh L, Wiktor S, Low-beer D, *et al.*

- Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2013;16(12):1399–408.
88. Del Castillo G, Ruiz-Extremuera A, López F, Tomás J, Jiménez F, Salmerón FJ. Prevalencia del VHB en mujeres gestantes. *Inmunoprofilaxis. Rev Soc Andal Pat Digest* 1989; 12:447–50.
89. Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain). *J Clin Virol* 2009; 44(4):329–32
90. Ramos JM, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Enfermedades importadas y no importadas en la población inmigrante. Una década de experiencia desde una unidad de enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29(3):185–92.

