

## ORIGINALES

## Transmisión vertical del virus de la hepatitis C

I. Arroyo Carrera<sup>1</sup>, A. Martínez-Sapiña<sup>2</sup>, M<sup>a</sup> J. García García<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> del C. Torres Torres<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> J. González García<sup>1</sup>, V. Carretero Díaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neonatología. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud, Cáceres

<sup>2</sup>Servicio de Laboratorio. Hospital San Pedro de Alcántara. Servicio Extremeño de Salud, Cáceres

## RESUMEN

**Objetivo.** En la edad pediátrica, tras la virtual eliminación del riesgo de hepatitis C post-transfusional, es la transmisión perinatal prácticamente la única vía de contagio. Queremos conocer la tasa de transmisión madre-hijo en nuestra población.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo entre los años 1991 y 2001 de todos los recién nacidos de madres con anticuerpos al virus de la hepatitis C. El protocolo incluía control clínico y analítico al nacimiento, mes y cada 3 meses hasta confirmación posterior a la serorreversión si ésta se producía. Los anticuerpos se realizaron por ELISA III confirmados por *immunoblot* recombinante III. La detección de ARN viral por RT-PCR.

**Resultados.** Identificamos con seguimiento completo a 45 niños hijos de madres con anticuerpos del virus de la hepatitis C, de ellas 28 (62,2%) tenía coinfección por el VIH. El 80% (36 madres) eran usuarias o exusuarias de drogas por vía parenteral. Se produjo la serorreversión en 43 casos con una edad media de desaparición de los anticuerpos de 10,9 meses (rango 4-30). Se diagnosticó infección por el virus de la hepatitis C en 2 niños, tasa de transmisión vertical, 4,4% (1,2-14,8%); ambas madres tenían coinfección por VIH y uno de los niños también se infectó por este virus; tasa de transmisión, 7,1% (2-22,6%) en coinfección por VIH vs 0% (0-18,4%) en no coinfección. Destacar a un niño que no negativizó los anticuerpos hasta los 30 meses.

**Conclusión.** Estos resultados son coincidentes con la tasa de transmisión descrita en la literatura. Nuestra menor tasa de transmisión en coinfección por VIH podría explicarse por el tratamiento antirretroviral de la mayoría de las madres.

**Palabras clave.** Virus de la hepatitis C. Transmisión vertical. Factores de riesgo. VIH.

virus testing, 28 (62,2%) of them were co-infected with HIV. 36 mothers (80%) were actual or previous intravenous drug users. 43 children became seronegative at a mean age of 10.9 months (range 4-30). Hepatitis C virus infection was diagnosed in 2 children, transmission rate 4,4% (1.2-14.8%), the two mothers were HIV co-infected and one of the children became also infected by HIV; transmission rate 7,1% (2-22.6%) in HIV co-infection vs 0% (0-18.4%) with no co-infection. We remark a child who did not become antibody to hepatitis C virus negative up to 30 months of age.

**Conclusion.** These results are consistent with the transmission rate reported in literature. Our lower transmission rate in co-infection with HIV can be explained because the majority of the mothers were on retroviral therapy at pregnancy.

**Key words.** Hepatitis C virus. Vertical transmission. Risk factors. HIV.

## INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es actualmente en nuestro medio la etiología infecciosa más frecuente de enfermedad hepática crónica<sup>1,2</sup>. Desde la perspectiva pediátrica la disponibilidad de métodos eficaces de cribado sistemático para la detección del VHC en los derivados sanguíneos ha eliminado virtualmente los nuevos casos de hepatitis C post-transfusionales. Actualmente, en la edad pediátrica la transmisión madre-hijo es prácticamente la única vía de contagio y diseminación de la enfermedad<sup>1,4</sup>.

Estudios epidemiológicos en los países económicamente desarrollados ofrecen unas cifras de prevalencia de anticuerpos al VHC entre el 0,7 y el 4,4% de la población con medias entre el 1 y el 1,5%<sup>1-4</sup>; esta prevalencia no difiere entre las gestantes con respecto a la población general de su misma edad<sup>3</sup>. Los estudios españoles ofrecen cifras similares a nuestro medio, entre el 0,9 y el 1,25%<sup>5-7</sup>, lo que refleja la magnitud del problema de salud que representa.

Es difícil obtener un dato definitivo de tasa de transmisión madre-hijo por la heterogeneidad de los estudios: muchos tienen un número pequeño de casos, la definición de enfermedad y los diseños no son uniformes, y las técnicas de diagnóstico serológico

## VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS

## ABSTRACT

**Objective.** In the pediatric age after the elimination of transfusion-associated hepatitis C the perinatal transmission is virtually the only way of acquisition of the infection. We want to know the mother-to-infant transmission rate in our population.

**Patients and methods.** Prospective follow-up study between 1991 and 2001 of all babies born of mothers with antibodies to hepatitis C virus. Children were clinically and laboratory evaluated at birth, one month, and at three months intervals up to a confirmation after serological negativization of the antibodies if this occurred. Antibodies testing was performed with third generation ELISA, confirmed with third generation recombinant immunoblotting. RNA of the virus was analyzed with RT-PCR.

**Results.** We identified with a complete follow-up 45 children whose mothers were positive in the antibodies to hepatitis C

co no son las mismas. Las cifras de la literatura oscilan entre un 0 y un 25%, con tasas ponderadas cercanas al 5%<sup>1-4, 8-12</sup>.

Sería también de gran importancia conocer los factores que influyen en esta transmisión para así intentar adoptar medidas tendentes a disminuirla. En el momento actual se han identificado dos factores que se correlacionan con la transmisión, la carga viral y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1-4</sup>.

## OBJETIVO

Queremos conocer la tasa de transmisión madre-hijo del VHC en nuestra población; para ello hemos seguido una serie de recién nacidos (RN), hijos de madres con anticuerpos al VHC, la mayoría de ellas presentaban coinfección por el VIH.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los años 1991 y 2001 hemos seguido prospectivamente en nuestro Hospital a todos los RN de madres anti-VHC positivas identificadas; no se trata de un estudio poblacional puesto que el protocolo de seguimiento de la gestación en nuestra Área de Salud no incluye, según las recomendaciones actualmente aceptadas, la realización rutinaria de serología del VHC sino sólo en aquellas gestantes con riesgo de infección: serología VIH positiva, usuarias o exusuarias de drogas por vía parenteral, pareja sexual actual o previa usuaria o exusuaria de drogas por vía parenteral, origen geográfico de un área endémica, transfusión de derivados sanguíneos previa a 1992, hemodiálisis actual o previa, fertilización *in vitro* de donante anónimo, presencia de *piercing* o tatuajes y afectación analítica de la función hepática.

El protocolo de seguimiento de los RN incluyó hasta el año 2000, control clínico y analítico al nacimiento, al mes, a los 3 meses y, posteriormente, cada 3 meses (6, 9, 12, 15 y 18) hasta una revisión posterior a la seroconversión, si ésta se producía, que confirmaba la misma; desde el año 2000 el protocolo incluía el mismo control clínico y analítico que se realizaba al nacimiento, al mes, 3 meses, 10 meses y 18 meses si la seroconversión no se había producido.

El control analítico incluía determinación de anticuerpos al VHC por ELISA de tercera generación (Vitros® Anti-HCV assay, Ortho-Clinical Diagnostics, Amersham, Reino Unido) confirmados por *immunoblot* recombinante de tercera generación (Deciscan® HCV Plus, Bio-Rad, Marnes La Coquette, Francia).

La detección del ARN-viral se realizó por RT-PCR (Cobas Amplicor®, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basilea, Suiza). También se determinó la función hepática, que incluía transaminasas, glutámico oxalacético y pirúvico (GOT y GPT).

## RESULTADOS

Identificamos con seguimiento completo a un total de 45 RN hijos de madres con anticuerpos al VHC; en la mayoría de los casos no disponíamos de datos de viremia materna, motivo por el que no analizamos este factor. 28 de las madres (62,2%) tenían coinfección por el VIH. Se identificó una probable vía de contagio en el 86,7% de estas madres, 36 casos (80%) eran usuarias o exusuarias de drogas por vía parenteral, en 3 casos (6,7%) el compañero sexual tenía anticuerpos al VHC, y en los 6 casos restantes (13,3%) no se identificó ningún factor de riesgo de transmisión.

En 43 niños se produjo la serorreversión con una edad media de desaparición de los anticuerpos de 10,9 meses (rango 4-30). Se diagnosticó infección por el VHC en 2 casos correspondiente a una tasa de transmisión madre-hijo del 4,4% (intervalos de confianza al 95% 1,2-14,8%); en uno de los casos se obtuvo positividad del ARN viral al mes de vida y en el otro a los 9 meses; los controles posteriores de RT-PCR fueron negativos en ambos niños así como los previos a los 9 meses en el segundo y al nacimiento en ambos. Los anticuerpos (ELISA e *immunoblot*) mantienen su positividad hasta los 5<sup>1/2</sup> años en el primer caso y hasta los 4<sup>1/2</sup> años en el segundo. Las madres de los dos niños infectados por el VHC presentaban coinfección por el VIH y uno de los niños también se infectó por el VI; esta madre, cuya infección por VIH y VHC era conocida, no se controló la gestación y dejó de tomar zidovudina, monoterapia con que estaba previamente, durante la misma.

Estos datos representan una tasa de transmisión en hijos de madres con coinfección por el VIH del 7,1% (intervalos de confianza al 95%, 2-22,6%) vs 0% (intervalos de confianza al 95%, 0-18,4%) en madres sin coinfección por el VIH.

Hay que destacar a un niño que no presentó negativización de los anticuerpos al VHC (ELISA) hasta los 30 meses de edad con negativización del *immunoblot* a los 24 meses; el patrón de desaparición de bandas había sido progresivo, aunque más lento en el tiempo; el ARN-viral siempre fue negativo y la función hepática, normal. El estudio básico de inmunidad (cifras de leucocitos, linfocitos, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas, cuantificación de la

respuesta de anticuerpos de superficie del virus de la hepatitis B después de la vacunación) del paciente fue normal y serorvirtieron los anticuerpos del VIH; la madre presentaba coinfección a los 9 meses de edad.

## DISCUSIÓN

Nuestros resultados son coincidentes con la tasa de transmisión madre-hijo referida en la literatura<sup>1-4, 8-12</sup> (4,4% vs 5%) con mayor tasa en la coinfección por VIH<sup>1-3, 8, 12</sup> (7,1% en nuestra serie vs 19,4% en la literatura<sup>8</sup>). La discordancia entre nuestra cifra y la media de la literatura podría explicarse porque la mayoría de nuestras madres estaban tratadas con triple terapia antirretroviral; esta situación, que reduce la inmunosupresión relacionada con el VIH, podría estar interrelacionada produciendo una disminución de la viremia del VHC dado que es conocido el aumento de la carga viral en la coinfección por VIH<sup>13-14</sup>.

Esta disminución de la tasa de transmisión en coinfección por VIH está descrita en una amplia cohorte por Conte et al.<sup>4</sup> donde todas las mujeres con coinfección estaban con terapia antirretroviral; en dicha serie no hay incremento de la tasa asociada a coinfección por VIH.

Por lo tanto, los tratamientos antirretrovirales no sólo están relacionados con la disminución de la tasa de transmisión del VIH, sino que probablemente sean responsables de la disminución de la transmisión del VHC en coinfección.

En nuestra serie no hemos podido analizar la carga viral materna como factor asociado a la transmisión por disponer de este dato en un número pequeño de los casos. Prácticamente todos los estudios<sup>3,4, 8, 10-18</sup> describen que la tasa de transmisión se correlaciona con la carga viral, tanto más alta cuanto mayor es la concentración de ARN sérico del VHC, y es cercana al 0% en los casos de viremia negativa<sup>3,4, 8, 10-18</sup>, factor pronóstico muy importante en la práctica clínica, puesto que en esta situación se encuentran un 30-40% de las mujeres<sup>3-4</sup>. Esta determinación debe realizarse en toda mujer con anticuerpos positivos al VHC.

No hay evidencia de un aumento de la tasa de transmisión asociada al parto vaginal<sup>2-3</sup>; los resultados de la literatura son discordantes con estudios a favor de esta asociación<sup>14,15, 19</sup> y estudios en contra<sup>4, 20,21</sup>. En el momento actual no hay datos que indiquen la realización de cesárea electiva como medio de disminuir la tasa de transmisión madre-hijo del VHC a no ser que haya coinfección por el VIH. En nuestros dos niños infectados el parto había sido vaginal.

El estudio colaborativo italiano también ofrece datos respecto a que la existencia de transmisión madre-hijo en una ocasión no incrementa el riesgo de transmisión a futuros hijos<sup>22</sup>.

La lactancia materna no está considerada un factor de riesgo para la transmisión aunque el VHC ha sido detectado en la leche materna y en el calostro<sup>23-24</sup>. En los estudios no hay diferencia en la tasa de transmisión en los niños alimentados con y sin leche materna<sup>3,8</sup>. Las recomendaciones actuales no contraindican la lactancia materna en mujeres con serología positiva al VHC<sup>1-3</sup>. Existe un estudio<sup>25</sup> en que se correlaciona la transmisión con la lactancia materna aunque estas tres madres tenían sintomatología clínica activa de hepatitis y alta carga viral. Podría ser prudente evitar la lactancia materna en estas situaciones concretas. Nuestros dos niños infectados en madres con coinfección por VIH no recibieron lactancia materna.

En el momento actual, en que no hay estrategias que nos permitan disminuir la tasa de transmisión: los posibles riesgos sobre el feto contraindican los tratamientos maternos que disminuyen la carga viral, sin indicación de cesárea electiva, existencia de vacuna ni profilaxis pasiva, es difícil justificar el cribado universal de todas las gestantes para el VHC aunque idealmente podría ofrecerse a todas ellas<sup>1-3</sup>. Sin embargo, debido al problema de salud asociado al VHC, es aceptada una estrategia de cribado selectivo en aquellas situaciones asociadas a riesgo de infección<sup>1-3</sup>, que al menos son las especificadas previamente en material y métodos, criterio que utilizamos en nuestra población. En el futuro se podrán identificar datos clínicos y/o analíticos asociados con un aumento de la transmisión madre-hijo y si estas mujeres podrían beneficiarse de modificaciones en la conducta obstétrica. La investigación biomédica también nos podrá ofrecer métodos efectivos de quimioprofilaxis así como nuevos fármacos que puedan utilizarse durante la gestación.

Aunque no hay total unanimidad con respecto a los criterios de la infección perinatal por VHC<sup>1-3</sup> está establecido como uno de ellos la presencia de anticuerpos al VHC a partir de los 18 meses de edad. Sin embargo, uno de nuestros pacientes no presentó negativización de los anticuerpos al VHC determinados por ELISA de tercera generación hasta los 30 meses de edad con dos confirmaciones de negativización posteriores; el *immunoblotting* se negativizó a los 24 meses con positividad a los 18 y 21 meses aunque sólo para una banda, con un patrón de desaparición habitual y progresivo pero más lento en el

tiempo. La RT-PCR de material viral fue siempre negativa así como su función hepática. El paciente no presentaba ninguna inmunodeficiencia identificada como demuestran sus estudios de inmunidad y serorvertieron los anticuerpos al VIH, madre con coinfección, a los 9 meses de edad.

Este paciente no infectado por transmisión madre-hijo y con serorreversión tan tardía de los anticuerpos maternos hace dudar que deba establecerse de manera tan categórica los 18 meses como cifra límite de desaparición de los anticuerpos para establecer el diagnóstico de la enfermedad por transmisión perinatal. Aunque esta circunstancia es muy poco frecuente, está descrita previamente en la literatura<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101:481-485.
- CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998; 47:1-39.
- Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36:S106-S113.
- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31:751-755.
- Romero-Gómez M, Suárez-García E, Casanovas J, Nogales MC, Vargas J, Otero MA, et al. Influencia del embarazo en la infección crónica por el virus C de la hepatitis. *Med Clin (Barc)* 1998; 111:641-644.
- Salleras L, Bruguera M, Vidal J, Plans P, Domínguez A, Navas E, et al. Seroepidemiología de la infección por el virus de la hepatitis C en las mujeres embarazadas de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:721-724.
- Esteban JI, Esteban R, Viladomiu R, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, et al. Prevalence of virus C in risk groups of Spain. *Lancet* 1989; 2:294-297.
- Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001; 34: 223-229.
- Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, Dooley S, Hall WW, Beckett M, et al. Outcome of infants born to hepatitis C infected women. *Ir J Med Sci* 2001; 170:103-106.
- Ceci O, Mardiotto M, Marelllo F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33:570-575.
- Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, et al. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: result from a multicenter study of 1372 mother-infants pairs. *J Infect Dis* 2002; 185:567-572.
- Rubio Quevedo C, Holgado Carballo MA, García Suárez A, Martín de Lara I, Moltó Ripoll L. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C. *An Esp Pediatr* 2001; 54: 27-31.
- Zanetti A, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo M, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345:289-291.
- Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devold DE, et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102:355-359.
- Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182:1511-1544.
- Dal Molin G, D'Agaro P, Ansaldi F, Ciana G, Fertz C, Alberico S, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors. *J Med Virol* 2002; 67:137-142.
- Raptopoulou-Gigi M, Orphanou E, Lalla TH, Lita A, Garifallos A. Prevalence of hepatitis C virus infection in a cohort of pregnant women in northern Greece and transmission of HCV from mother to child. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:263-266.
- Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997; 4:395-409.
- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904-907.
- Hillemanns P, Dannecker C, Kimmig R, Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79:543-547.
- Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on Hepatitis C Virus Infection. *BMJ* 1998; 317:437-441.
- Resti M, Bortolotti F, Azzari C, Giacchino R, Zancan L, Gussetti N, et al. Transmission of hepatitis C virus from

- infected mother to offspring during subsequent pregnancies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30:491-493.
23. Bernard O. Mother-to-infant transmission of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg* 1998; 61:192-194.
  24. 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; 19:511-516.
  25. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol* 1998; 29:191-197.
  26. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27:108-117.