

Transmisión vertical del virus de la hepatitis C

C. Rubio Quevedo, M.^aA. Holgado Carballo, A. García Suárez, I. Martín de Lara y L. Moltó Ripoll

Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil Virgen de las Nieves. Granada.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 27-31)

Objetivos

Los estudios sobre la transmisión vertical del virus de la hepatitis C (VHC) son escasos a pesar de ser la causa más frecuente de hepatitis C en niños. Se pretende fundamentalmente conocer la tasa de transmisión vertical del VHC en recién nacidos de riesgo y el efecto de los posibles factores de riesgo.

Métodos

Durante un período de 18 meses (de julio de 1997 a enero de 1999) se efectuó seguimiento prospectivo a 35 niños hijos de madres seropositivas mediante controles de anticuerpos anti-VHC con ELISA de tercera generación, ARN-VHC por RT-PCR de forma cualitativa y enzimograma hepático.

Resultados

Del total de 35 niños objeto del estudio, el 100 % tuvieron anticuerpos (Ac) VHC positivos al nacimiento. La edad media de negativización fue de 6 meses. En 2 niños (5,7%) se detectó infección por el virus C. Uno de ellos era hijo de una madre con coinfección VHC y VIH. De las 35 gestantes seropositivas se identificó un factor de riesgo de transmisión percutánea para el VHC (adicción a drogas por vía parenteral o transfusiones previas) en 19 (54%) y 9 (26%) tenían coinfección por VIH.

Conclusiones

El presente estudio concuerda con otros que determinan una tasa de transmisión vertical del VHC alrededor de un 5%, con un mayor riesgo si las madres tienen coinfección VHC/VIH o factores de riesgo parenterales. Se requieren estudios extensos para determinar la prevalencia de la infección por virus de la hepatitis C en gestantes así como la tasa exacta de transmisión vertical. Es necesario el seguimiento de los niños infectados para valorar las repercusiones de la infección por VHC.

Palabras clave:

Transmisión vertical. Virus de la hepatitis C (VHC).

VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C VIRUS INFECTION

Objectives

Few studies have been published on vertical transmission of hepatitis C virus (HCV), although it is the most common cause of hepatitis C in children. We aimed to determine the rate of vertical transmission of HCV in at-risk neonates and to assess the effect of possible risk factors.

Methods

A prospective follow-up study was conducted in 35 children of seropositive mothers during an 18-month period (July 1997-January 1999). Testing for anti-HCV antibodies was performed with third-generation enzyme-linked immunoadsorbent assay. HCV-RNA was qualitatively analyzed with reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) and hepatic enzyme studies.

Results

All the 35 children studied were positive for HCV antibodies at birth. The children became HCV-negative at a mean age of 6 months. HCV infection was detected in two children (5.7%). The mother of one of these children had both HCV and human immunodeficiency virus (HIV) infection. Among the 35 seropositive mothers, a risk factor for percutaneous transmission of HCV (parenteral injection, drug addiction, or previous transfusions) was detected in 19 (54%) and HIV coinfection was found in 9 (26%).

Conclusions

The present study is consistent with other studies that found a vertical HCV transmission rate of approximately 5%, with a greater risk if the mothers had HCV/HIV coinfection or parenteral risk factors. Studies with greater numbers of subjects are required to determine the prevalence of HCV in expectant mothers and the precise rate of vertical transmission. Infected children should be followed up to evaluate the repercussions of HCV infection.

Key words:

Vertical transmission. Hepatitis C virus.

Correspondencia: Dr. C. Rubio Quevedo.
Avda. de Barcelona, 20, 2.^oA. 18006 Granada.
Correo electrónico: claudiorq@teleline.es

Recibido en octubre de 2000.
Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

INTRODUCCIÓN

La ausencia de factores de riesgo parenteral en buena parte de la población infectada por el virus de la hepatitis C (VHC) (incluso en el 40%)¹, sugiere que la transmisión vertical desempeña un papel importante en la epidemiología de la infección por VHC, siendo la causa más frecuente de hepatitis C en niños².

Los estudios sobre la transmisión vertical del VHC son escasos y dificultosos debido a los pequeños tamaños de muestra, las distintas características de las gestantes evaluadas, la inadecuada duración del seguimiento y la falta de consenso en los criterios de laboratorio para definir la infección pediátrica por VHC. Por lo tanto, las tasas de transmisión vertical son sumamente variables (límites, 0-36%)³⁻⁶, aunque en la mayoría de los estudios es aproximadamente del 5-10%.

Se han demostrado tasas más altas de transmisión si las madres están infectadas concomitantemente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (14-17%) o presentan títulos de ácido ribonucleico (ARN) de VHC superiores al millón de copias^{3-5,7,8}. Es posible que el embarazo produzca una mayor lesión en la célula hepática en las mujeres anti-VHC positivas mediante un mecanismo inmunológico⁹.

Es más frecuente la transmisión si la madre ha adquirido la infección del VHC mediante transfusión (mayor carga vírica) o drogadicción (modificación del sistema inmunitario que puede favorecer asimismo la aparición de cepas víricas con más facilidad de replicar en el recién nacido)¹⁰.

En el calostro se han detectado tanto anticuerpos contra el VHC como ARN del virus, pero no se ha comprobado transmisión madre-hijo a través de la lactancia. El índice de transmisión en niños amamantados es idéntico al de niños alimentados con biberón, pero en madres sintomáticas con cargas víricas altas es aconsejable no dar el pecho¹¹.

En madres con VHC se ha detectado en la saliva ARN del virus, pero no se ha demostrado que constituya la fuente de infección¹².

La transmisión vertical del VHC en los niños nacidos por vía vaginal parece más elevada que en los nacidos por cesárea¹⁰, pero no es una evidencia firme.

Por consiguiente, los objetivos de este estudio son:

1. Conocer el efecto de los posibles factores de riesgo en la transmisión vertical del VHC.
2. Determinar la tasa de transmisión vertical del VHC.
3. Conocer por qué mecanismos se produce la transmisión vertical del VHC, cuando la madre padece infección aguda o crónica en el tercer trimestre de gestación.
4. Determinar el patrón de respuesta de los anticuerpos y de la viremia en los recién nacidos infectados por el VHC.

PACIENTES Y MÉTODOS

Madres

En el Hospital Materno-Infantil de Granada no se realiza cribado sistemático de VHC en las gestantes. Sólo se determinan anticuerpos y ARN del VHC en aquellas que presentan factores de riesgo: antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP) o transfusiones, enfermedades de transmisión sexual, portadoras de anticuerpos anti-VIH, hepatopatías, embarazo no controlado o gestantes con cónyuges con factores de riesgo similares.

En nuestro hospital hay aproximadamente 4.300 nacimientos por año. Durante un período de 18 meses (de julio de 1997 a enero de 1999) se detectaron 35 madres con anticuerpos frente al VHC.

Se recogieron los siguientes datos de la madre: edad, estado civil, profesión, serología de lúes, *Toxoplasma*, rubéola, virus de la hepatitis B (VHB), VHC, VIH, presencia de hepatopatías, ADVP, enfermedades o toxicomanías del cónyuge, parto vaginal o cesárea y lactancia materna o artificial.

Niños

Se efectuó el seguimiento prospectivo de 35 niños de madres seropositivas mediante controles de anticuerpos anti-VHC con ELISA de tercera generación (HCV 3,0 ELISA Test System, Ortho), ARN-VHC por RT-PCR de forma cualitativa (Cobas Amplicor, Roche) y enzimograma hepático al nacimiento, a los 6 meses, entre los 9-12 meses y a los 15 meses.

En caso de positividad en los anticuerpos maternos frente al VIH, VHB, lúes o *Toxoplasma* se determinó en los niños la serología correspondiente en los diversos controles.

Se examinó la asociación entre el riesgo de transmisión vertical del VHC y los factores víricos y no víricos maternos como la infección concomitante con VIH, VHB, lúes o *Toxoplasma*, edad materna, consumo de drogas por vía intravenosa, tipo de parto, sexo del niño y lactancia materna o artificial.

RESULTADOS

Madres

Se ha observado un mayor número de madres con anticuerpos frente al VHC a partir de los 27 años (65 frente al 35%); sin embargo, las madres de los 2 niños infectados tenían 24 y 22 años, respectivamente (tabla 1).

De las 35 gestantes seropositivas se identificó un factor de riesgo de transmisión percutánea para el VHC en 19 (54%), siendo en 16 casos (46%) antecedentes de ADVP y en 3 casos (8%) antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados. En las 16 restantes (46%) no se identificaron estos factores (fig. 1).

De las 35 embarazadas evaluadas, 9 casos (26%) tenían coinfección por VIH, 10 (29%) padecían o habían padecido anteriormente infección por VHB y dos (6%) por lúes.

Hay que reseñar que ocho (23%) de las madres estudiadas no habían acudido a ninguna visita para el control del embarazo.

Niños

Del total de 35 niños objeto de estudio, 33 (94,3%) fueron negativos durante todo el período de seguimiento para las determinaciones de ARN-VHC y se consideraron no infectados por el virus C.

De estos 35 niños el 100% tuvieron Ac-VHC positivos al nacimiento. Posteriormente fueron aclarando sus anticuerpos a lo largo de los primeros 15 meses de vida. La edad media de negativización fue de 6 meses. En 27 niños se negativizaron a los 6 meses, en cinco entre los 9 y 12 meses y en uno a los 15 meses.

Debe destacarse que la mayoría de los casos de negativización por encima de los 6 meses corresponden a niños con Ac-VIH positivos, aunque tres de estos pacientes sufrieron la seroconversión antes de los 6 meses (tabla 2).

No se ha observado ningún caso de seroconversión posterior a la negativización.

De los 35 niños en seguimiento, en dos (5,7%) se determinó ARN-VHC en diversos momentos de la evolución y se clasificaron de infectados por el virus C. Uno de ellos era hijo de una madre con coinfección VHC y VIH. El tiempo de seguimiento de estos niños fue de 24 y 22 meses, respectivamente.

En el caso 1, en el momento del nacimiento y en todos los controles posteriores hasta los 24 meses se han detectado Ac y ARN del VHC. En el momento de cerrar el estudio continuaban siendo positivos. La transaminasas permanecieron elevadas en cuantía variable (fig. 2).

En el caso 2, la madre tenía coinfección por VIH y VHC. También al nacimiento y en todos los controles posteriores hasta los 22 meses (al cerrar el estudio) permanecieron los Ac y el ARN del VHC positivos, sin que se observara período ventana de negativización. La PCR frente al VIH fue negativa en todo momento, desapareciendo los Ac anti-VIH a los 20 meses (fig. 3).

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo más frecuentes de padecer infección por VHC en las gestantes estudiadas han sido, al igual que en otros estudios¹³⁻¹⁵, los antecedentes de ADVP (46%) y los antecedentes de transfusión de sangre o hemoderivados (8%). Otros factores como la mayor edad materna en el momento del parto o el sexo del niño parecen no tener relación clara.

Existen dudas sobre la mayor tasa de transmisión vertical del VHC en los niños nacidos por vía vaginal que en los nacidos por cesárea. Los 2 niños infectados de nuestro estudio nacieron mediante parto vaginal.

TABLA 1. Factores de riesgo no víricos para la transmisión del virus de la hepatitis C

	Número de niños estudiados	Número de niños infectados por VHC (%)
Edad materna		
18-22	7	1 (3)
23-26	5	1 (3)
27-32	14	
33-45	9	
Madre ADVP		
Sí	16	1 (3)
No	19	1 (3)
Sexo niño		
Varón	15	1 (3)
Mujer	20	1 (3)
Tipo de parto		
Vaginal	30	2 (6)
Cesárea	5	0 (0)
Lactancia materna		
Sí	7	0 (0)
No	28	2 (6)

ADVP: adictos a drogas por vía parenteral; VHC: virus hepatitis C.

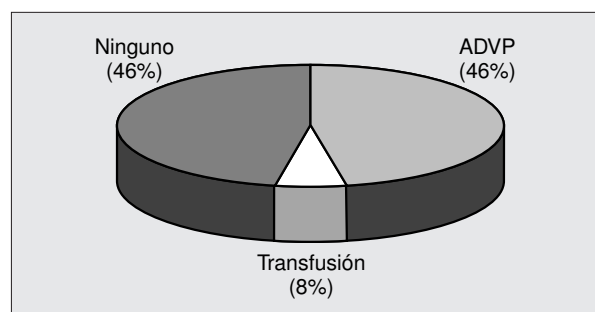


Figura 1. Factores de riesgo parenteral en la transmisión del virus de la hepatitis C. ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

TABLA 2. Ac-VHC en pacientes con Ac-VIH positivos al nacimiento y ARN-VHC negativa durante todo el seguimiento

Caso n.º	Nacimiento	6 meses	9-12 meses	15 meses
1	+	-	-	-
2	+	+	-	-
3	+	+	+	-
4	+	+	-	-
5	+	-	-	-
6	+	-	-	-
7	+	+	-	-
8	+	+	-	-

Ac-VHC: anticuerpos de virus hepatitis C; Ac-VIH: anticuerpos de virus inmunodeficiencia humana; ARN-VHC: ácido ribonucleico de virus hepatitis C.

La transmisión vertical del VHC, aunque se ha demostrado de forma inequívoca al determinarse secuencias genómicas casi idénticas en distintos binomios madre-

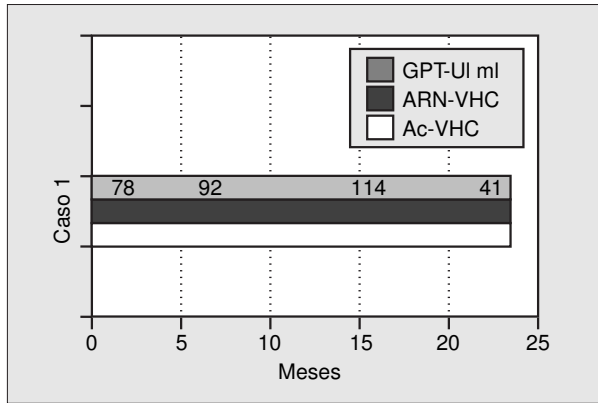


Figura 2. Evolución del primer niño infectado. Ac: anti-cuerpo; ARN: ácido ribonucleico; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; VHC: virus hepatitis C.

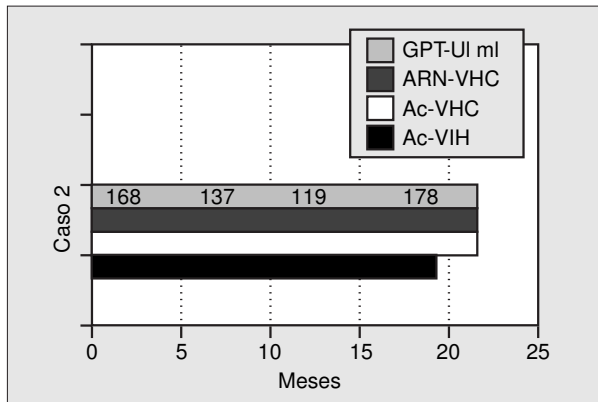


Figura 3. Evolución del segundo niño infectado. Ac: anti-cuerpo; ARN: ácido ribonucleico; GPT: transaminasa glutamicopirúvica; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

hijo^{16,17}, no se produce de forma sistemática, mostrando los numerosos estudios realizados una gran variabilidad en las tasas de transmisión vertical (entre el 0 y el 36%).

En este estudio, la tasa total de transmisión vertical respecto a madres con anticuerpos positivos frente al VHC fue del 5,7%, siendo uno de los 2 niños infectados por el virus C hijo de madre con coinfección VHC/VIH.

Es conocida la mayor frecuencia de transmisión vertical del virus C cuando la madre tiene coinfección VHC/VIH debido a que estas gestantes poseen una mayor tasa de carga vírica del virus C, ya que la inmunodeficiencia puede promover un aumento de replicación del VHC¹³.

Hay varias posibilidades teóricas en el momento de la transmisión de la infección madre-hijo¹⁸:

1. La transmisión intraútero a través de la placenta durante el tercer trimestre de la gestación. En nuestro estudio los 2 niños infectados tuvieron viremia con proteína C reactiva (PCR) positiva ya en el período neonatal inmedia-

to. El virus es indetectable en el suero antes de su replicación hepática por lo que una viremia periférica en el período neonatal inmediato indica transmisión intraútero.

2. La transmisión intraparto es probable en niños con PCR negativa en el período neonatal inmediato y pueden presentar viremia durante los primeros meses de vida, tras un período variable de replicación vírica en que el virus sería indetectable en el suero.

3. Los otros dos mecanismos potenciales de transmisión madre-hijo del virus serían a través de la lactancia materna y a través del contacto íntimo familiar.

Se ha descrito el caso de unos gemelos homocigotos infectados por la madre, pero mientras uno presentó el ARN-VHC a las 12 horas del nacimiento (transmisión intrauterina), el otro lo presentó a los 3 meses (transmisión perinatal)¹⁹.

Se ha detectado la presencia de anticuerpos y de ARN-VHC por PCR en el calostro y la leche, observando al cuantificar el virus en las muestras de leche cargas víricas es muy inferiores a las detectadas en el suero de las propias madres¹⁰. La posibilidad de que ingestas por vía enteral de leche materna con cargas víricas exiguas sean capaces de provocar infección en los niños no se ha demostrado hasta la actualidad. La mayoría de los estudios no atribuyen importancia a la lactancia materna como vía de infección. En nuestro estudio los 2 niños infectados no tomaron leche materna.

Respecto a la duración de la viremia parece ser que algunos niños pueden eliminar el virus a lo largo de los primeros meses de vida, aunque es difícil saber si se debe a un auténtico aclaramiento vírico o a una replicación muy débil que provoca que sea indetectable¹⁸.

La demostración de viremia al nacimiento no presagia la aparición de enfermedad clínica, pero hay que tener en cuenta la tendencia a la cronicidad de la infección por el virus C y la posibilidad de intermitencia en la positividad de los marcadores del virus C, incluso de la transaminasa glutamicopirúvica (GPT)²⁰. Por consiguiente, los niños con infección por virus C adquirida por vía vertical deben ser controlados durante varios años y ante la persistencia de viremia o alteraciones de las transaminasas debe valorarse la posibilidad de biopsia hepática e instauración de tratamiento con interferón (buena respuesta en un 40%)²¹.

En conclusión, aunque algunos autores no consideran apropiado un cribado universal para el VHC en gestantes, debido a la contraindicación relativa que supone el tratamiento con interferón durante la gestación y también por no existir profilaxis pasiva en el recién nacido¹⁸, es necesario la realización de estudios más extensos para evaluar la prevalencia de la infección por VHC en gestantes, así como la verdadera tasa de transmisión vertical. Recordar por último la necesidad del seguimiento de los niños infectados para valorar con exactitud las repercusiones de la infección del VHC y evitar su diseminación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alter MJ, Hadler SC. Delta hepatitis and infección in North America. *Prog Clin Biol Res* 1993; 382: 243-250.
2. Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(6): 489-493.
3. Ohto H, Terazawa S, Nobuhiko S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744-750.
4. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizocolo G, Caccamo ML et al. Mother to infant transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1995; 345: 289-291.
5. Sabatino G, Ramenghi LA, Di Marzio M, Pizzigallo E. Vertical transmission and manifestation of hepatitis C virus: an epidemiologic study on 2980 pregnant women in Italy. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 443-447.
6. Paccagnini S, Principi N, Massironi E, Tanzi E, Romano L, Mugliasca ML et al. Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high-risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 195-199.
7. Novati R, Thiers V, D'armino Monforte A, Maisonneuve P, Principi N, Conti M et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus detected by nested polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 165: 720-723.
8. Duff P. Hepatitis in pregnancy. *Semin-Perinatol* 1998; 22: 277-283.
9. 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.
10. Lin HH, Kao JH, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995; 126: 589-591.
11. Kumar RM, Shalul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of VHC infected mothers. *J-Hepatol* 1998; 29: 191-197.
12. Kage M, Ogasawara S, Kosai K, Nakashima E, Shimamatsu K, Kojiro M et al. Hepatitis C virus ARN present in saliva but absent in breast-milk of the hepatitis C carrier mother. *J-Gastroenterol-Hepatology* 1997; 12: 518-521.
13. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355-359.
14. 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* 1994; 103: 721-724.
15. Bohman VR, Stetler FR, Little BB, Wendel GD, Sutor LJ, Cunningham FG. Seroprevalence and risk factors for hepatitis C virus antibody in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 609-613.
16. Weiner AJ, Thaler MM, Crawford K, Ching K, Kansopon J, Chien DY et al. A unique predominant hepatitis C virus variant found in an infant born to a mother with a multiples variant. *J Virol* 1993; 67: 4365-4368.
17. Inoue Y, Takeuchi K, Chou WH, Unuyama T, Takahashi K, Saito I et al. Silent mother-to-child transmission of hepatitis C virus through two generations determined by comparative nucleotide sequence analysis of the viral cDNA. *J Infect Dis* 1992; 166: 1425-1428.
18. Casanovas Lax J, Silva García G, Vargas Romero J, Nogales Pérez MC, Aguayo Maldonado J, Cruz Guerrero G et al. Transmisión vertical del virus de la hepatitis C. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 627-632.
19. Goncales FL Jr, Stucchi RS, Pavan MH, Angerami RN, Goncales NS. Hepatitis C virus in monozygotic twins. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2000; 42: 163-165.
20. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis* 2000; 181: 419-424.
21. Ruiz-Moreno M, Leal-Orozco A, Millan A. Hepatitis C virus infection in children. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1): 124-129.