

# **Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C**

**Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

**Unitat de Gastroenterologia Hepatologia Suport Nutricional i**

**Trasplantament Hepàtic Pediàtric**

**Servei de Pediatria**

**Servei de Neonatologia**

**Servei d'Obstetrícia i Ginecologia**

**Unitat de Patologia Hepàtica**

**Serveis de Bioquímica i Microbiologia**

**Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona**

**Enero 2019**

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

## INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

### AUTORS/ES:

<b>Primer Cognom</b>	<b>Segon Cognom</b>	<b>Nom</b>	<b>Categoria professional</b>	<b>Servei</b>
Frick		Marie Antoinette	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Quintero	Bernabeu	Jesús	Facultatiu especialista	Unitat de Gastroenterologia Hepatologia Suport Nutricional i Trasplantament Hepàtic Pediàtric
Céspedes	Domínguez	M. Concepció	Metge Adjunt	Servei de Neonatologia
Suy	Franch	Anna	Facultatiu especialista	Servei d'Obstetrícia i Ginecologia
Rodríguez	Frias	Francisco	Bioquímic Adjunt	Unitat Patologia Hepàtica (Serveis Bioquímica i Microbiologia)
Castillo	Salinas	Fèlix	Cap de Servei	Servei de Neonatologia
Soler	Palacín	Pere	Facultatiu especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

**BREU RESUM DEL CONTINGUT:** Este protocolo es una actualización del protocolo realizado en julio 2005 por nuestra Unidad y actualizado en abril del 2008 y en junio 2013. Recoge la evidencia científica existente respecto a las medidas preventivas frente a la transmisión vertical del virus de la hepatitis C y la pauta de seguimiento del recién nacido de madre con esta infección aplicable a nuestro centro.

#### **GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS:**

**Periodicitat de la revisió:** Cada tres años o en caso de aparición de cambios significativos en el manejo de la enfermedad.

<b>REVISIÓN</b>	<b>REVISADO POR</b>	<b>FECHA DE REVISIÓN</b>	<b>DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES</b>	<b>VALIDADO POR</b>	<b>FECHA DE VALIDACIÓN</b>
R2	MAF	Enero 2019	Actualización documento 2013	Todos	Febrero 2019

### **1. JUSTIFICACIÓ.**

En los países industrializados, gracias a la vacunación sistemática frente al virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de hepatitis crónica tanto en niños como en adultos y es la primera causa de trasplante hepático en población adulta en EEUU y en algunos países de Europa.

A pesar de su baja prevalencia en la infancia (0,1%) y su leve expresividad clínica inicial, presenta una alta tasa de cronificación (>70%) constituyendo un importante problema de salud dada la probabilidad, entre el 10 y el 20%, de evolucionar a cirrosis y/o hepatocarcinoma a largo plazo. En la población

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

pediátrica parece que la progresión hacia la fibrosis/cirrosis es más lenta y depende de la duración de la infección; así se estima que se necesitan más de diez años de evolución para que haya una afectación hepática grave.

En niños, la vía principal de transmisión es la vertical. Por tanto, es fundamental el adecuado seguimiento de las madres con infección por VHC y sus hijos para poder reconocer precozmente aquéllos que han adquirido la enfermedad y realizar un seguimiento adecuado.

## **2. OBJECTIU.**

Definir las pautas preventivas de la transmisión vertical del VHC durante la gestación, el parto, el puerperio y el periodo neonatal así como las pautas de seguimiento aplicables a nuestro centro y establecer las pautas de diagnóstico de la infección en el hijo de madre con VHC.

## **3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.**

Madres y recién nacidos atendidos en el Hospital infantil Vall d'Hebron.

## **4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL.**

### **4.1. PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VHC:**

Se estima una prevalencia de la infección por VHC global de un 2,5% (1,3-2,9%), siendo las regiones del este del Mediterráneo y Europa las más afectadas. En España la seroprevalencia de VHC se encuentra entre un 1 y un 1,9%. Se calcula que a nivel mundial hay 177,5 millones de adultos infectados, por lo que teniendo en cuenta una tasa global de viremia del 67%, 118,9 millones de casos tienen RNA VHC detectable. Entre 3-4 millones de personas se infectan cada año. Un 35,8% de las infecciones por VHC ocurren en mujeres. Se estima una prevalencia en gestantes de 0,24-4,3%.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

#### 4.2. CARACTERÍSTICAS VIROLÓGICAS:

El VHC pertenece a la familia *Flaviviridae*, y está formado por partículas esféricas con envuelta de 40-60 nm de diámetro. Su genoma es de ARN (+) lineal de 9,6 kb que codifica una única poliproteína que por proteólisis da lugar a los correspondientes componentes virales. El genoma de ARN (+) se copia en ARN (-) intermediario y éste a su vez en una nueva molécula de ARN (+) genómico. Así, su replicación tiene lugar sin ADN intermediario y, al no integrarse en el genoma del huésped, se considera como no citopático. Todo el proceso replicativo es catalizado por una ARN polimerasa propia. La alta tasa de error de la polimerasa, el alto nivel replicativo y la vida media corta en el plasma, resultan en una alta variabilidad genética que le clasifica como un virus en “quasiespecie” con una alta capacidad adaptativa.

Se han descrito 6 genotipos principales, con sus respectivos y subgenotipos (también llamados subtipos), todos ellos pueden transmitirse por vía vertical. La importancia clínica de conocer el genotipo del paciente infectado radica en que éste determina en forma importante la respuesta al tratamiento y la duración óptima de éste. La capacidad del huésped de resolver la infección va a depender de su inmunidad celular.

#### 4.3. VÍAS DE TRANSMISIÓN:

1. Parenteral: el VHC se transmite a través del contacto con sangre u otros fluidos corporales contaminados. Antes de 1992, la vía principal de transmisión era la parenteral a través de las transfusiones de hemoderivados. Actualmente, gracias al cribado sistemático del virus en los hemoderivados, esta vía solo constituye una vía de transmisión significativa en los usuarios de drogas intravenosas.
2. Vertical: es la principal vía de infección en niños, con una tasa de transmisión del 5%, en ausencia de otros factores de riesgo de transmisión como la infección por el VIH (que supone un aumento del

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

riesgo hasta un 15%). Los momentos posibles de la transmisión pueden ser intraútero, periparto o postnatal.

- 2.4. Intraútero: se define por la presencia de RNA VHC en una muestra sérica de un recién nacido en los primeros 3 días de vida. La transmisión intrauterina se estima de un 30-40%. Los mecanismos propuestos para la transmisión en este periodo implican la transcitosis de partículas virales entre madre y feto, el flujo materno-fetal de células mononucleares periféricas infectadas y la infección de los trofoblastos placentarios.
- 2.5. Periparto: se define por la presencia de RNA VHC en una muestra sérica de un recién nacido hasta los primeros 28 días de vida. Este es el momento más importante de transmisión (60%) y se correlaciona con la exposición a sangre materna. En este caso los principales factores de riesgo de transmisión son procedimientos obstétricos invasivos como la amniocentesis y la monitorización fetal invasiva, como laceraciones vaginales o de la mucosa perineal durante un parto vaginal y ruptura prolongada de membranas.
- 2.6. Postparto: es una vía de transmisión rara, y se atribuye exclusivamente a la lactancia materna. Pero aún siendo detectable el RNA VHC en el calostro humano, la lactancia materna no se considera un factor de riesgo de transmisión.
3. **Sexual**: descrita especialmente en hombres que tienen sexo con hombres y muy poco probable en el paciente pediátrico, pero sí posible en el paciente adolescente.
4. **Percutánea**: por la convivencia con una persona infectada por VHC.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

#### 4.4. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR VHC.

La evolución de la enfermedad en niños es diferente a la de los adultos. De los niños infectados por transmisión vertical, entre un 25 y un 30% resuelven la infección espontáneamente. En la mayoría de casos se observa dentro de los primeros 24 meses, pero se han descrito casos de persistencia de anticuerpos frente a VHC hasta los 7 años de edad. La probabilidad de resolver la infección o de evolucionar hacia una infección crónica se ha relacionado con la edad a la que ésta se adquiere, observándose en la edad escolar y en adolescentes una evolución de la enfermedad similar a la del adulto. Se ha establecido que la probabilidad de cronificación está asociada a un polimorfismo del gen IL28B. No hay datos concretos por edades.

De los niños que desarrollan una infección crónica, la mayoría permanecen asintomáticos o con afectación leve. El signo más común es la presencia de hepatomegalia (10%) y también se puede observar una elevación de transaminasas séricas.

La European Paediatric Hepatitis C Virus Network realizó un seguimiento de 266 niños con infección vertical por VHC durante una mediana de 4,2 años describiéndose tres formas de evolución: un 20% de los niños presentó una resolución espontánea de la infección (definida como dos PCR VHC negativas de forma consecutiva en un paciente asintomático y con transaminasas normales), un 50% presentó una infección crónica asintomática y un 30% presentó una infección crónica activa con viremia persistente, elevación de las transaminasas en la mayoría de los casos y hepatomegalia en algunos de ellos.

La evolución de la infección crónica suele ser lenta observándose una fibrosis significativa en 5-10% y cirrosis en menos del 5% de los pacientes en 10-20 años de seguimiento.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

#### 4.5. INFECCIÓN POR VHC Y EMBARAZO:

Aproximadamente la mitad de las gestantes infectadas por el VHC presentan unos valores de transaminasas elevados al inicio del embarazo, proporción que baja al 7% en el tercer trimestre, ya que durante el embarazo se produce frecuentemente una disminución de las concentraciones de transaminasas séricas. A pesar de esta normalización de transaminasas, durante el segundo y tercer trimestre existe una tendencia a la elevación de la carga viral. Así pues, el hecho de observar transaminasas normales durante el embarazo en una paciente con factores de riesgo para infección por virus C no descarta la enfermedad.

El examen de elección para el diagnóstico es la determinación de anticuerpos anti-VHC, que es altamente sensible. Un examen negativo descarta la enfermedad en ausencia de un cuadro de inmunodeficiencia que pueda justificarlo (infección avanzada por el VIH; hipogammaglobulinemia,...).

No existe tratamiento antiviral específico para la hepatitis C durante el embarazo ya que la combinación de interferón pegilado y ribavirina se considera contraindicada en la gestante. No obstante se dispone de nuevas terapias, pudiendo valorarse su posible aplicación en esta población.

No hay evidencias de que la infección por hepatitis C produzca un aumento del riesgo de complicaciones del embarazo y no existe un aumento asociado del riesgo de malformaciones fetales.

#### 4.6. TRANSMISIÓN VERTICAL VHC:

El mecanismo de transmisión no está completamente definido, por lo que los esfuerzos se han centrado en entender los numerosos factores de riesgo. Entre ellos parece que la carga viral de  $> 6 \log \text{ UI/ml}$ , la coinfección por VIH y las interurrencias obstétricas son las de mayor importancia clínica.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

### **Factores de riesgo para la transmisión vertical del VHC:**

1. **Carga viral:** la carga viral materna es un determinante importante de la transmisión vertical. Un estudio reciente muestra que viremias  $\geq 6 \log$  UI/ml se asocian a un aumento de riesgo de transmisión vertical de 4 veces. En general se acepta que el riesgo de transmisión es mayor si la carga viral materna es detectable que si es indetectable, a pesar de que se han descrito casos de transmisión con carga viral indetectable, probablemente porque ésta puede ser intermitente.
2. **Coinfección con el VIH:** la coinfección con VIH ha sido asociada con un aumento significativo del riesgo de la transmisión vertical del VHC, entre 3 a 4 veces superior. Sin embargo, no está claro que sea un factor de riesgo independiente o que el aumento del riesgo sea debido a que las madres con coinfección con VIH suelen tener niveles más altos de carga viral del VHC por la inmunosupresión asociada. En todo caso, la coinfección por VIH debe considerarse como una condición de alto riesgo.
3. **Usuarios de drogas por vía parenteral:** mujeres con historia de uso de drogas intravenosas tienen mayor riesgo de transmisión del VHC, aunque en un estudio se observa que este aumento del riesgo es debido a que estas pacientes tienen con más frecuencia infección de las células mononucleares de sangre periférica poniendo en duda que sea realmente un factor de riesgo independiente para la transmisión vertical del VHC.
4. **Infección por el VHC de las células mononucleares de sangre periférica:** se conoce que VHC puede replicarse en las células mononucleares de sangre periférica. Ésta localización extrahepática puede contribuir en algunos casos a la transmisión vertical como reservorio o vehículo de carga viral tras el paso de estas células al feto. Una vez en el feto la eficacia en la transmisión depende de la infección de las células hepáticas que depende de la persistencia de la circulación materno-fetal de estas células.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

5. Rotura prolongada de membranas: si ésta es mayor de 4-6 horas se ha relacionado con un mayor riesgo de transmisión vertical del VHC. Por cada hora que pasa de tiempo de bolsa rota aumenta el riesgo de transmisión vertical un 3%.

6. Procedimientos obstétricos: la amniocentesis se asocia a un riesgo aumentado de infusión de sangre materna en los compartimientos fetales, por lo que ésto aumentaría el riesgo de transmisión de las infecciones maternas al feto. Por lo que si es preciso realizar una amniocentesis se recomienda evitar la inserción de la aguja a través o cerca de la placenta para evitar sangrado intra-amniótico durante el procedimiento.

Asimismo la monitorización fetal intraparto, podría aumentar el riesgo de transmisión vertical del VHC por la exposición del feto a la sangre materna, a pesar de que existe controversia.

7. Valores de transaminasas elevados: se ha asociado valores elevados de transaminasas (ALT) hasta un año antes del embarazo y en el periodo periparto con un mayor riesgo de transmisión vertical.

#### **Factores NO asociados con la transmisión vertical del VHC:**

1. Genotipo: no se han observado diferencias en el riesgo de transmisión según el genotipo que produce la infección.
2. Tipo de parto: no se ha observado una disminución del riesgo de transmisión en los partos realizados por cesárea, por lo que actualmente no se aconseja realizar cesárea de forma sistemática a las madres infectadas por VHC, a no ser que esté indicado por otro tipo de razones. Un estudio muestra que aumenta 6 veces el riesgo de transmisión vertical en un parto eutócico con laceraciones vaginales o perineales. Sin embargo no se observaba este aumento de transmisión cuando se realizaba una episiotomía. Esta contraindicación sugiere que una exposición más larga y

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

extensa a los fluidos vaginales infectados durante partos vaginales es más relevante que partos vaginales con episiotomía.

3. Respecto a las madres con coinfección por el VIH, hay estudios antiguos que parecen relacionar la cesárea con un menor riesgo de transmisión del VHC. Actualmente, con el tratamiento antirretroviral, no se han observado diferencias en la transmisión entre cesárea y parto vaginal. Así, se recomienda una valoración individualizada del tipo de parto en las mujeres con coinfección por VIH, según como de controlada esté la infección en el momento del parto.
4. Lactancia materna: a pesar de que se ha demostrado la presencia de partículas virales en el calostro de madres infectadas, la carga viral es tan baja que no es suficiente para causar infección en el recién nacido. Asimismo, el RNA de VHC se inactiva rápidamente por el jugo gástrico por lo que la lactancia materna no sería un factor de riesgo de transmisión. Tampoco se ha relacionado la detección de VHC en la leche materna con los niveles de carga viral en sangre. Aún así, VHC se transmite por contacto con la sangre infectada, por lo que si la madre tiene grietas en el pezón o la areola y sangran, debería suspender de forma transitoria la lactancia materna y extraerse leche con un sacaleches temporalmente hasta que los pezones estén curados.

#### **4.6 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN RESPECTO AL CRIBADO DE LA INFECCIÓN POR VHC EN LA GESTANTE:**

A. **Consejo pre-concepcional.** Cuando una mujer infectada por VHC acude antes de quedarse embarazada debemos informarla de:

1. La tasa de transmisión vertical del virus oscila entre un 1-3% en caso de ARN-VHC negativa y un 4-6% si es positiva, y aumenta según la presencia de factores modificadores (coinfección por el VIH,...).

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

2. Si recibe tratamiento con interferon pegilado + ribavirina, ha de suspenderse 4-6 meses antes de la gestación. En caso de haber recibido este tratamiento durante la gestación estaría justificada la interrupción legal del embarazo. Si es la pareja quien recibe tratamiento, se debe evitar el embarazo hasta 6-7 meses después de pararlo.

3. Se desaconsejará la gestación en las pacientes con insuficiencia hepática grave o cirrosis hepática avanzada.

**B. Cribado de la infección durante la gestación.** No hay medidas preventivas para evitar la transmisión vertical de VHC, por lo que parece poco justificable un cribado sistemático de la infección por VHC en las gestantes con embarazo normal, dado que no se derivarán actuaciones médicas concretas. Por ello, en nuestro medio no está recomendado el cribado sistemático de la embarazada para VHC. Aún así, hay una serie de situaciones en las que sí se recomienda su estudio en el primer trimestre del embarazo:

- adictas a drogas por vía parenteral
- infección por VHB y/o VIH
- transaminasas elevadas de origen desconocido
- mujeres con pareja sexual infectada por VHC
- en aquéllas situaciones en las que la embarazada sea tributaria de la realización de una prueba invasiva.
- participantes en un programa de reproducción asistida.
- mujeres incluidas en programas de hemodiálisis
- mujeres procedentes de países de alta endemia de VHC

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

- receptoras de hemoderivados antes de los años 90

-mujeres con tatuajes y piercings

Ante un resultado positivo para anticuerpos anti-VHC debe derivarse a la paciente a un hospital de tercer nivel (Clínica de Infecciones y Embarazo, Servicio de Alto Riesgo Obstétrico, ARO).

La positividad para anti-VHC puede corresponder a una infección crónica o curada, por lo que es necesario la determinación de ARN-VHC:

- ARN-VHC con valores detectables (cualquier resultado diferente de "indetectable") indica infección crónica si persiste más de 6 meses;
- ARN-VHC "indetectable" puede corresponder a una infección resuelta, un falso positivo en la determinación de anticuerpos en la gestante, un falso negativo de la determinación del ARN o bien una infección con una viremia negativa. En estos casos solicitaremos un test de confirmación a los 6 meses, si la determinación de ARN se mantiene "indetectable" se tratará de una infección resuelta. Se puede dar el caso de un falso negativo en la determinación de anticuerpos VHC en los pacientes inmunodeprimidos o en la infección aguda.

### **C. Primera visita en ARO.**

- Anamnesis completa y analítica con: ARN-VHC, hemograma y plaquetas, perfil hepático, renal y estudio de coagulación. Completar estudio serológico (VIH, VHB/D, lúes, toxoplasmosis, y chagas, HTLV o Zika si procede).
- Derivación al Servicio de Hepatología para control y seguimiento de la infección.
- Derivación al Servicio de Medicina Preventiva para el estudio de contactos (pareja, hijos y convivientes) y actuación en consecuencia de los resultados.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

#### **D. Controles gestacionales.**

- Visitas mensuales.
- Ecografías convencionales.
- Analíticas: en segundo y tercer trimestre con ARN-VHC, hemograma y plaquetas, perfil hepático, renal y estudio de coagulación.
- El test de elección para el cribado de aneuploidias en las pacientes infectadas por VHC es el cribado combinado ecográfico y bioquímico del primer trimestre. En los casos en los que el cribado del primer trimestre muestre un alto riesgo para cromosomopatía el procedimiento invasivo de elección será la amniocentesis.
- No debe realizarse una prueba fetal invasiva en ausencia de estudio serológico previo. Es importante conocer el nivel de actividad de la infección previo al procedimiento (ARN-VHC) y evitar el acceso transplacentario. En casos de amenaza de parto pretérmino, RPM pretérmino o acortamiento cervical, ha de valorarse el riesgo-beneficio de la amniocentesis.

E. Vía del parto: diversos estudios con un número de pacientes con poder estadístico suficiente han demostrado que la vía de parto no afecta la tasa de transmisión del VHC. Por tanto, la cesárea no está indicada de forma sistemática, sólo se realizará si lo está por otros motivos.

Sin embargo, la American Association Study Liver Diseases desaconseja el uso de electrodos de monitorización interna fetal y control bioquímico del bienestar fetal y aconseja el parto durante las primeras 6 horas después de la rotura de membranas amnióticas. Si la rotura ocurre antes de las 34 semanas de gestación se actuará según el protocolo de RPM pretérmino.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

## **F. Controles post parto.**

- Visita de la cuarentena en ARO.
- Analítica: ARN-VHC, hemograma y plaquetas, perfil hepático, renal y coagulación a los 15 días postparto.
- Proseguir controles en el Servicio de Hepatología.

### **4.7. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DEL HIJO DE MADRE INFECTADA POR VHC:**

1. Ingreso en el Servicio de Neonatología. El paciente podrá permanecer en la planta de puérperas con su madre si su situación clínica lo permite.
2. Indicación de lactancia materna: no se ha demostrado la transmisión de la enfermedad a través de la lactancia materna, aunque se ha aislado el virus en el calostro de las madres infectadas. Es importante evitar lesiones en el pezón. Se recomienda informar a los padres y respetar su elección.
3. Vacunación frente a la hepatitis B.
4. Determinación de ARN VHC a los 3 meses de vida. Se realizará en la consulta de UPIIP.

Esta determinación se efectúa mediante PCR a tiempo real con una sensibilidad de 10 UI /mL y un límite de cuantificación de 15 UI/mL. Cuando no se observa señal en el sistema se responde como “ARN-VHC indetectable” y cuando la señal, aunque detectable, es inferior al límite de cuantificación se responde como “inferior a 15 UI/mL”. Para llevar a cabo esta determinación se requiere un volumen mínimo de 800 uL de plasma recogido con EDTA. Por ello, y por razones de seguridad y posible confirmación de resultados, es necesario el envío al laboratorio de un tubo

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

análogo al de hemograma para adultos: tapón lila, 3mL de sangre total. Si esto no es posible, se debe contactar con el laboratorio (Ext 6991).

Si el ARN-VHC es “positivo” (que se interpreta como cualquier resultado salvo el de “indetectable”) se debe realizar otra determinación a los 6 meses de vida.

Si ambas determinaciones son positivas, se recomienda derivar a la Unidad de Gastroenterología, Hepatología, Soporte nutricional y Trasplante Hepático Pediátrico para control clínico y analítico anual (carga viral, hemograma completo, transaminasas, bilirrubina total y conjugada, albúmina y coagulación). En caso de signos de afectación hepática grave, o en hepatitis crónica se recomienda control ecográfico y alfa- fetoproteína anual.

En caso de persistencia de carga viral positiva a partir de los 3-5 años, se valorará iniciar tratamiento.

5. Determinación de anticuerpos frente al VHC a los 18 meses de vida. Se realizará en la consulta de UPIIP. Esta determinación se efectúa mediante inmunoensayo quimioluminiscente automatizado que requiere un volumen mínimo de suero o plasma de 400 uL, aunque con este volumen se pueden hacer otras determinaciones. El tubo adecuado es un tubo de sangre sin anticoagulante que asegure el volumen de suero requerido. Si no se dispone de este tipo de tubo o del volumen requerido contactar con el laboratorio (Ext 6991).

Si negativización: fin del seguimiento. Si persiste positiva a partir de los 18 meses de vida: se recomienda derivar a la Unidad de Gastroenterología, Hepatología, Soporte nutricional y Trasplante Hepático Pediátrico para control clínico y analítico.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

## 5. BIBLIOGRAFIA:

1. Jhaveri R. Diagnosis and management of hepatitis C virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:983-5.
2. Farmand S, Wirth S, Löffler H, et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr.* 2012;171:253–8.
3. Madurga Revilla P, Aguar Carrascosa M, Pereda Pérez A, et al. Retrospective study of risk factors of vertical transmission of hepatitis C virus. *An Pediatr (Barc).* 2012;76:336- 42.
4. Guido M, Bortolotti F, Leandro G, et al. Fibrosis in Chronic Hepatitis C Acquired in Infancy: is it only a Matter of Time?. *Am J Gastroenterol.* 2003 Mar;98(3):660-3.
5. Shepard CW, Finelly L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5:558-67
6. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc).* 2006;127:113-7
7. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP , Gupta N, et al. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:838-55.
8. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Cli Infect Dis.* 2005; 41:45-51
9. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000;32:293- 9

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

10. Mok J. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90:156-60.

11. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005;192:1880-9.

12. Yeung LT, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology. 2001;34:223-9.

13. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, et al. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. J Med Virol. 2008; 80:65-71.

14. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. Cochrane Database Syst Rev. 2006;CD005546.

15. Protocol de seguiment de l'embaràs a Catalunya. 3<sup>a</sup> edició revisada 2018. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Agència de Salut Pública de Catalunya.

16. Pott H Junior, Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 May;224:125-130.

17. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol [Internet]. 2016;22(34):7824.

18. Beste LA, Bondurant HC, Ioannou GN. Prevalence and Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Women. Med Clin North Am [Internet]. 2015;99(3):575–86.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. J Pediatr [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;163(6):1549–1552.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23919905>

8. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. World J Gastroenterol. 2013;19(40):6714–20.

10. Yeung C, Lee H, Chan W, Jiang C, Chang S, Chuang C. Vertical transmission of the hepatitis C virus: Current knowledge and issues. Paediatr Child Health. 2008;13(6):529–41.

11. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R, et al. Vertical hepatitis C virus transmission : Main questions and answers. 2014;6(8):538–48.

12. Le Campion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. Viruses. 2012;4(12):3531–50.

13. Sogni P. [Pregnancy and viral hepatitis B and C]. Presse Med [Internet]. 2015 Jun;44(6 Pt 1):654–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26033559>

14. Tovo P-A, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. World J Gastroenterol [Internet]. 2016 Jan 28;22(4):1382–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26819507>

15. 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.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

16. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta- analysis. Clin Infect Dis. 2007;44(8):1123–31.

19. Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, Ravizza M, et al. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. Infection [Internet]. 2016 Apr;44(2):235–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26507133>

21. Delotte J, Barjoan EM, Berrébi A, Laffont C, Benos P, Pradier C, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. J Matern Neonatal Med [Internet]. 2014 May;27(7):664–70. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/14767058.2013.829813>

22. Hayashida A, Inaba N, Oshima K, Nishikawa M, Shoda A, Hayashida S, et al. Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. J Obstet Gynaecol Res. 2007;33(4):417–22.

23. Indolfi G, Azzari C, Moriondo M, Lippi F, De Martino M, Resti M. Alanine transaminase levels in the year before pregnancy predict the risk of hepatitis C virus vertical transmission. J Med Virol. 2006;78(7):911–4.

27. Petit T, Gluckman E, Carosella E, Brossard Y, Brison O, Socié G. A highly sensitive polymerase chain reaction method reveals the ubiquitous presence of maternal cells in human umbilical cord blood. Exp Hematol. 1995;23(14):1601–5.

28. Kisteneva LB, Cheshik SG, Samokhvalov EI, Moskovskaia IA, Malinovskaia V V, Suskova VS, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus. Vopr Virusol. 54(1):12–5.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

29. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Betti L, Gambineri E, De Martino M, et al. Higher risk of hepatitis C virus perinatal transmission from drug user mothers is mediated by peripheral blood mononuclear cell infection. *J Med Virol.* 2008;80(1):65–71.

31. Murakami J, Nagata I, Iitsuka T, Okamoto M, Kaji S, Hoshika T, et al. Risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Maternal high viral load and fetal exposure in the birth canal. *Hepatology Res.* 2012;42(7):648–57.

32. Mast EE, Hwang L-Y, Seto DSY, Nolte FS, Nainan O V, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192(11):1880–9.

33. 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.

34. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk factor for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2001. p. 1341–2.

35. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can [Internet].* 2014;36(7):648–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184985>

36. Prasad MR, Honegger JR. Hepatitis C virus in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013;30(2):149–59.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

37. Review a S, Services USP, Force T. Annals of Internal Medicine Review Reducing Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus : 2014;

38. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. BJOG An Int J Obstet Gynaecol 2001;108:371–7. doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00088.x.

39. McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K, Coulter-Smith S, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(3). Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIV- mothers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(2):255–60.

41. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: A systematic review for the U.S. preventive services task force. Annals of Internal Medicine. 2013. p. 109–13.

42. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased Risk of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus by Intrapartum Infantile Exposure to Maternal Blood. J Infect Dis [Internet].

2003 Feb;187(3):345–51. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1086/367704>

43. Bhola K, McGuire W. Does avoidance of breast feeding reduce mother-to- infant transmission of hepatitis C virus infection? Arch Dis Child. 2007;92(4):365–6.

<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	<b>Protocolo de seguimiento del recién nacido de madre con infección por el virus de la hepatitis C</b>			<b>DATA DOCUMENT</b>	<b>ENERO 2019</b>	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció de Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ 2</b>	<b>PÀGINES</b>	<b>1/8</b>

44. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. J Hepatol. 1998;29(2):191–7.

45. Polywka S, Schröter M, Feucht HH, Zöllner B, Laufs R. Low risk of vertical transmission of hepatitis C virus by breast milk. Clin Infect Dis. 1999;29(5):1327–9.

46. Zimmermann R, Perucchini D, Fauchère JC, Joller-Jemelka H, Geyer M, Huch R, et al. Hepatitis C virus in breast milk. Lancet. 1995. p. 928.

47. Yeung LT, King SM, Roberts EA. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Hepatology 2001; 34:223–9.

48. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014 Sep 15;59(6):765-73.

49. 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 Jan 28;22(4):1382-92.

50. Espinosa CM, Jhaveri R. Update on the management of hepatitis B and C infections in the neonatal period. Semin Perinatol. 2018 Apr;42(3):185-190.