

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

DIRECTRICES SOBRE LA PROFILAXIS CON ANTIVIRALES EN EL EMBARAZO

JULIO DEL 2020

DIRECTRICES

OPS



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS
Américas

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN MATERNOINFANTIL DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

DIRECTRICES SOBRE LA PROFILAXIS CON ANTIVIRALES EN EL EMBARAZO

JULIO DEL 2020

DIRECTRICES

Versión oficial en español de la obra original en inglés
Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy
© World Health Organization 2020
ISBN: 978-92-4-000270-8 (electronic version)

Prevención de la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B. Directrices sobre la profilaxis con antivirales en el embarazo

© Organización Panamericana de la Salud, 2021

ISBN: 978-92-75-32481-3 (impreso)

ISBN: 978-92-75-32482-0 (pdf)

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).



Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS”.

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse la siguiente nota de descarga junto con la forma de cita propuesta: “La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción”.

Forma de cita propuesta: Prevención de la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B. Directrices sobre la profilaxis con antivirales en el embarazo. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2021. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://doi.org/10.37774/9789275324820>.

Datos de catalogación: pueden consultarse en <http://iris.paho.org>.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, escribir a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/permissions.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descarga generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/HT/2021

CONTENTS

AGRADECIMIENTOS	7
SIGLAS	10
GLOSARIO DE TÉRMINOS	11
RESUMEN	12
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	18
1.1 Avances y retos en la eliminación del virus de la hepatitis B	18
1.2 El papel de la prevención de la transmisión maternoinfantil en la eliminación del virus de la hepatitis B	19
1.3 Objetivos	20
1.4 Sucesos recientes y justificación para actualizar las directrices	20
1.5 Público	21
1.6 Alcance de las directrices	21
1.7 Directrices conexas	22
1.8 Principios rectores	23
CAPÍTULO 2. MÉTODOS	24
2.1 Proceso de formulación de directrices de la OMS	24
2.2 Formulación de las recomendaciones	24
2.3 Funciones	25
2.4 Declaraciones de intereses y manejo de conflictos de intereses	26
2.5 Difusión y seguimiento de la implementación de las directrices	26
2.6 Evidencia e información que sirvieron de base para las recomendaciones	27
2.6.1 Revisión sistemática y metanálisis	27
2.6.2 Ejercicios de modelización y análisis de costo-eficacia	27
2.6.3 Factibilidad, valores y preferencias	28
CAPÍTULO 3. RECOMENDACIONES	29
3.1 Profilaxis con tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B	29
3.2 Uso de la prueba de detección del HBeAg a fin de determinar la aptitud para la profilaxis con tenofovir dirigida a prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB (en entornos donde no se dispone de pruebas prenatales para la detección del ADN del VHB)	39

CAPÍTULO 4. CONSIDERACIONES PARA LA PUESTA EN PRÁCTICA	44
4.1 Consideraciones y principios generales	44
4.1.1 Prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis B	44
4.1.2 Prevalencia de elegibilidad para la profilaxis con tenofovir en mujeres infectadas por el VHB en edad fértil	44
4.1.3 Cobertura de vacunación de los lactantes	45
4.1.4 Cobertura de la dosis oportuna al nacer de la vacuna	45
4.1.5 Disponibilidad de productos básicos	45
4.1.6 Experiencia con la profilaxis en el parto	46
4.2 Aspectos regionales	46
4.2.1 Región de África	46
4.2.2 Región de las Américas	47
4.2.3 Región del Mediterráneo Oriental	47
4.2.4 Región de Europa	48
4.2.5 Región de Asia Sudoriental	48
4.2.6 Región del Pacífico Occidental	49
CAPÍTULO 5. MONITOREO Y EVALUACIÓN	53
5.1 Indicadores centrales de la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas	53
5.2 Otros indicadores que pueden orientar la puesta en práctica de los programas	53
5.3 Medición de los avances hacia la eliminación	55
5.4 Diseminación del marco de seguimiento y evaluación	56
REFERENCIAS	59

Anexos en internet

Anexo 1: Cuadro de toma de decisiones e informe de la revisión sistemática, PICO 1
(solo en inglés)

Anexo 2: Cuadro de toma de decisiones e informe de la revisión sistemática, PICO 2
(solo en inglés)

Anexo 3: Modelización de los efectos y análisis de costo-eficacia (solo en inglés)

Anexo 4: Consultas sobre valores y preferencias (solo en inglés)

Anexo 5: Marco para la verificación regional de la meta mundial para el control de
la prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en los niños para
2020 (solo en inglés)

Anexo 6: Resumen de intereses declarados (solo en inglés)

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas con una gran variedad de antecedentes y distintas áreas de especialidad han colaborado en la formulación de estas directrices. La OMS agradece el tiempo y apoyo brindados por ellas.

Grupo de elaboración de las directrices

El grupo de elaboración de las directrices fue presidido por Indri Oktaria Sukmaputri (Ministerio de Salud, Indonesia) y Ramatoulie Njie (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer [CIIC], Gambia). Roger Chou (Orgeon Health & Science University, Estados Unidos de América) fue el metodólogo de las directrices.

Los siguientes expertos formaron parte del grupo de elaboración de las directrices: Rakesh Aggarwal (Instituto Jawaharlal de Educación Médica de Postgrado e Investigación, India); Benjamin Cowie (Instituto Peter Doherty para las Infecciones y la Inmunidad, Australia); Manal El-Sayed (Universidad Ain Shams, Egipto); Fernanda Fernandes Fonseca (Ministerio de Salud, Brasil); Alice Guingané (Centre Hospitalier Universitaire Ougadougou, Burkina Faso); Gonzague Jourdain (Instituto Nacional Francés de Investigación para el Desarrollo Sostenible, Francia; Universidad de Chiang Mai, Tailandia); Elizabeth Mason (University College London, Reino Unido); Hiromi Obara (Centro Nacional para la Salud Mundial y la Medicina, Japón); Deborah Odoh (Ministerio de Salud, Nigeria); Huma Qureshi (Consejo de Investigaciones Médicas del Pakistán, Pakistán); Olivier Segeral (Agencia Nacional de Investigación sobre el Sida y las Hepatitis Virales, Camboya); Sarah Schillie (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Estados Unidos de América); Su Wang (Center for Asian Health, Estados Unidos de América); Cihan Yurdaydin (Escuela de Medicina de la Universidad Koc, Turquía).

Grupo externo de revisión por expertos

Los siguientes expertos actuaron como revisores externos del borrador del documento de las directrices: Adele Benzaken (Fundación de Atención de Salud del Sida, Brasil), Nikoloz Chkhartishvili (Centro de Investigación sobre Enfermedades Infecciosas, Sida e Inmunología Clínica, Georgia), Merceline Dahl-Regis (Ministerio de Salud, Bahamas), Estameña Eholie (Hospital Escuela de la Universidad de Treichville, Côte d'Ivoire), Shaffiq Essajee (UNICEF, Estados Unidos de América), Xu Fujie (Universidad de Zhejiang, China), Zheng Hui (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de China, China), Michelle Giles (Universidad Monash, Australia), Kathy Jackson (Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Australia), Karen Kyuregyan (Ministerio de Salud, Rusia), Alice Lee (Hepatitis B Free, Australia), Seng Gee Lim (Hospital Universitario Nacional, Singapur), Maya Malarski (Gavi, la Alianza para las Vacunas, Suiza), Christian Ramers (Clinton Health Access Initiative [CHAI], Estados Unidos de América), Samuel So (Universidad de Stanford, Estados Unidos de América), Marcar Sonderup (Universidad de Ciudad del Cabo, Sudáfrica), Takeshi Terashima (Universidad de Kanazawa, Japón), Gilles Wandeler (Universidad de Berna, Suiza).

Grupo de orientación de la OMS

Marc Bulterys, Philippa Easterbrook, Yvan Hutin, Judith van Holten, Morkor Newman (Programas Mundiales contra el VIH, las Hepatitis y las Infecciones de Transmisión Sexual), Shalini Desai (Programa Ampliado de Inmunización), Melanie Taylor (Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas), Anne Brink, Naoko Ishikawa, Po-Lin Chan (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), Julien Kabore, Lesi Olufunmilayo (Oficina Regional de la OMS para África), Leandro Sereno (Oficina Regional de la OMS para las Américas).

Funcionarios y consultores de la OMS

Los siguientes funcionarios y consultores de la OMS colaboraron en la formulación de las presentes directrices: Marc Bulterys, Philippa Easterbrook, Cui Fuqiang, Yvan Hutin, Judith van Holten (Programas Mundiales contra el VIH, las Hepatitis y las Infecciones de Transmisión Sexual), Oyuntungalag Namjilsuren (Comunicaciones), Po-Lin Chan (Oficina Regional de la OMS para el Pacífico Occidental), Joumana Hermez (Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental), Olufunmilayo Lesi (Oficina Regional de la OMS para África), Antons Mozalevskis (Oficina Regional de la OMS para Europa), BB Rewari (Oficina Regional de la OMS para Asia Sudoriental), Leandro Sereno (Oficina Regional de la OMS para las Américas). Lydia Kawanguzi y Laurent Poulain prestaron apoyo administrativo.

Coordinación y redacción generales

Judith van Holten coordinó todo el proceso de formulación de directrices y redactó el documento, bajo la supervisión de Marc Bulterys y Yvan Hutin y la dirección de Andrew Ball.

Revisión

La versión final fue corregida por Bandana Malhotra.

Equipos de examen de la evidencia

Agradecemos la labor de los siguientes investigadores, que prepararon las revisiones sistemáticas, los perfiles de la evidencia y los cuadros de GRADE para las recomendaciones: Yusuke Shimakawa, Pauline Boucheron, Anna Funk (Instituto Pasteur, Francia), Ying Lu, Tianshuo Zhao (Universidad de Pekín, China) y Kyoko Yoshida (Universidad Médica y Dental de Tokio, Japón).

Modelización

La modelización de los efectos y la costo-eficacia la llevaron a cabo Shevanthi Nayagam y Timothy Hallett (Imperial College London, Reino Unido).

Financiamiento

El financiamiento para la elaboración de las presentes directrices fue proporcionado por el Gobierno de Alemania y por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos de América.

SIGLAS

AVAD	año de vida ajustado en función de la discapacidad
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Los Estados Unidos
ETMI	eliminación de la transmisión maternoinfantil
FDT	fumarato de disoproxilo de tenofovir
GRADE	Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones
HBeAg	antígeno e del virus de la hepatitis B
IgHB	inmunoglobulina antihepatitis B
HBsAg	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HCV	virus de la hepatitis C
HDV	virus de la hepatitis D
IC	intervalo de confianza
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	razón de posibilidades
PAAN	prueba de amplificación del ácido nucleico
PAI	Programa Ampliado de Inmunización
PDR	prueba diagnóstica rápida
PICO	población, intervención, comparación y resultado
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre inmunización de la OMS
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VHB	virus de la hepatitis B
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

GLOSARIO DE TÉRMINOS

ADN del VHB	Fragmentos del genoma del virus de la hepatitis B que se pueden detectar y medir en el suero ¹
Cirrosis	Cicatrización extensa del hígado como resultado de su inflamación crónica (estadio F4 del sistema de calificación METAVIR)
Especificidad clínica o diagnóstica	Capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas que no tienen una infección o enfermedad determinada
Infección crónica por VHB	Persistencia del HBsAg durante seis meses o más tras la infección inicial por el VHB
Profilaxis con tenofovir	Uso del fumarato de disoproxilo de tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B
Profilaxis en el periparto	Profilaxis que se inicia en la 28.a semana gestacional y que dura por lo menos hasta el parto
Sensibilidad clínica o diagnóstica	Capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas que tienen una infección o enfermedad determinada

¹ El ADN del VHB guarda correlación con las concentraciones de partículas virales circulantes y se mide en unidades internacionales por mililitro (UI/mL). 1 UI/mL equivale a alrededor de 5,3 copias de ADN por mL (copias/mL). Por consiguiente, los valores expresados en copias/mL pueden convertirse a UI/mL dividiendo por un factor de 5 (es decir, 10 000 copias/mL = 2000 UI/mL).

RESUMEN

Antecedentes

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2015 257 millones de personas en el mundo tenían la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y 900 000 fallecieron a causa de ella, en la mayor parte de los casos de cirrosis o carcinoma hepatocelular. La mayoría de las defunciones asociadas con el VHB en personas adultas obedecen a infecciones contraídas al nacer o en los cinco primeros años de vida. En mayo del 2016, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021*, en la que se hace un llamado a eliminar las hepatitis virales como amenaza de salud pública —definida como una reducción de 90% de la incidencia de infecciones y una reducción de 65% de la mortalidad— para el 2030. La eliminación de la infección por el VHB como amenaza de salud pública conlleva la necesidad de reducir la prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) a menos de 0,1% en los niños de 5 años de edad. Esta meta se puede lograr mediante la vacunación de todos los recién nacidos contra la hepatitis B y otras intervenciones orientadas a prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

Motivos para actualizar las recomendaciones sobre la prevención de la transmisión maternoinfantil del VHB e incluir en ellas la profilaxis con antivirales en el periparto

Los documentos de posición de la OMS en materia de inmunización recomiendan que todos los lactantes reciban su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después de nacer, preferentemente en las primeras 24 horas, y que la dosis administrada al nacer se acompañe de otras dos o tres dosis posteriores, con un lapso mínimo de cuatro semanas entre dosis, para completar la serie primaria. Iniciar la vacunación contra la hepatitis B al nacer es fundamental para prevenir la transmisión perinatal y horizontal de la infección por el VHB. En el 2015, en las Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, de la OMS, no se hizo ninguna recomendación acerca del uso complementario de un tratamiento con antivirales para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Esto se debió al carácter limitado y a la calidad baja que tenía la evidencia existente, con ensayos clínicos que estaban en marcha todavía y a la falta de consenso en cuanto a las implicaciones programáticas de una política basada en ampliar el uso de los antivirales durante el embarazo. Tres acontecimientos clave dieron pie a que se contemplara incluir ahora el uso de la profilaxis con antivirales en embarazadas con la infección por el VHB como medida complementaria para prevenir la transmisión maternoinfantil del

virus. Primero, han surgido nuevos datos en torno a la eficacia e inocuidad de la profilaxis con antivirales en mujeres embarazadas y sus hijos. Segundo, la OMS ha recibido solicitudes de orientación actualizada sobre el uso de la profilaxis en el parto de parte de países y regiones que ya tienen una alta cobertura con la dosis al nacer y la vacunación del lactante. Tercero, los datos obtenidos mediante estudios epidemiológicos y modelos matemáticos indican que la vacunación del lactante sería insuficiente por sí sola para alcanzar la meta de una prevalencia del HBsAg de 0,1% en los niños para el 2030, y que podría ser necesaria también la profilaxis en el parto.

Métodos

De conformidad con los procedimientos establecidos por su Comité de Examen de Directrices, la OMS comisionó la elaboración de revisiones sistemáticas, ejercicios de modelización de los efectos y un análisis de la costo-eficacia. Su grupo de elaboración de las directrices, de carácter multidisciplinario y representativo a nivel regional, se reunió en septiembre del 2019 para formular las recomendaciones según el método de Clasificación de la valoración, elaboración y evaluación de las recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés). La evidencia que sirvió de base para formular las recomendaciones provino de dos revisiones sistemáticas con metanálisis que se comisionaron; de ejercicios de modelización de los efectos y la costo-eficacia; y de evaluaciones del equilibrio general entre los beneficios y los riesgos (a nivel individual y poblacional), los valores y las preferencias de los pacientes y el personal de salud, el uso de recursos, la costo-eficacia y cuestiones de equidad, derechos humanos y factibilidad en las distintas regiones de la OMS.

Resumen de las recomendaciones

Recomendaciones existentes en materia de vacunación, según el documento de posición de la OMS del 2017 (6)

- a) Todos los lactantes deben recibir su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después de nacer, de preferencia en las primeras 24 horas.
- b) La administración de la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida debe constituir un indicador del desempeño de todos los programas de inmunización, y los sistemas de información y seguimiento deberán fortalecerse a fin de mejorar la calidad de los datos en torno a la dosis administrada al nacer.
- c) La dosis administrada al nacer deberá acompañarse de dos o tres dosis posteriores para completar la serie primaria.

Recomendación existente acerca de la aplicación a las embarazadas de las pruebas de detección del VIH y la sífilis según las *Directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH para una epidemia cambiante del 2019 (22)*, y de las pruebas de detección de la hepatitis B según *Guidelines for hepatitis B and C testing del 2017, de la OMS (23)*.

Todas las embarazadas deben ser sometidas a pruebas de detección del VIH, la sífilis y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg)* por lo menos una vez y lo antes posible durante el embarazo (recomendación permanente relativa al VIH que data del 2007; sífilis: *recomendación firme, evidencia de calidad moderada*; HBsAg*: *recomendación firme, evidencia de calidad baja*).

Profilaxis con tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB

Nueva recomendación

La OMS recomienda que las embarazadas que hayan dado positivo a la infección por el VHB (positividad al HBsAg) y que tengan concentraciones de ADN del VHB $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL ($\geq 200\,000$ UI/mL)¹ reciban profilaxis con tenofovir desde la 28.^a semana del embarazo hasta el parto, como mínimo, para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Esta medida se suma a la administración a todos los lactantes de tres dosis de vacuna contra la hepatitis B, incluida una dosis administrada a tiempo al nacer (*recomendación condicional, evidencia de calidad moderada*).

Uso de la prueba de detección del HBeAg en contextos donde no se consigue la prueba de cuantificación de ADN del VHB, con objeto de determinar si se reúnen los criterios para recibir el tratamiento profiláctico con tenofovir a efectos de prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

Nueva recomendación

La OMS recomienda que en contextos donde no se consigue la prueba prenatal para la detección de ADN del VHB, se utilice en su lugar la prueba de detección del HBeAg con objeto de determinar si se reúnen los criterios para recibir la profilaxis con tenofovir a efectos de prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB² (*recomendación condicional, evidencia de calidad moderada*).

* Sobre todo en contextos donde la seroprevalencia en la población en general es $\geq 2\%$.

¹ Una concentración de ADN del VHB $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL equivale a $\geq 200\,000$ UI/mL.

² El rendimiento de la prueba de detección del HBeAg indica que es una opción admisible en lugar de un ADN del VHB $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL como base para el diagnóstico.

Aspectos de la implementación que deben examinarse

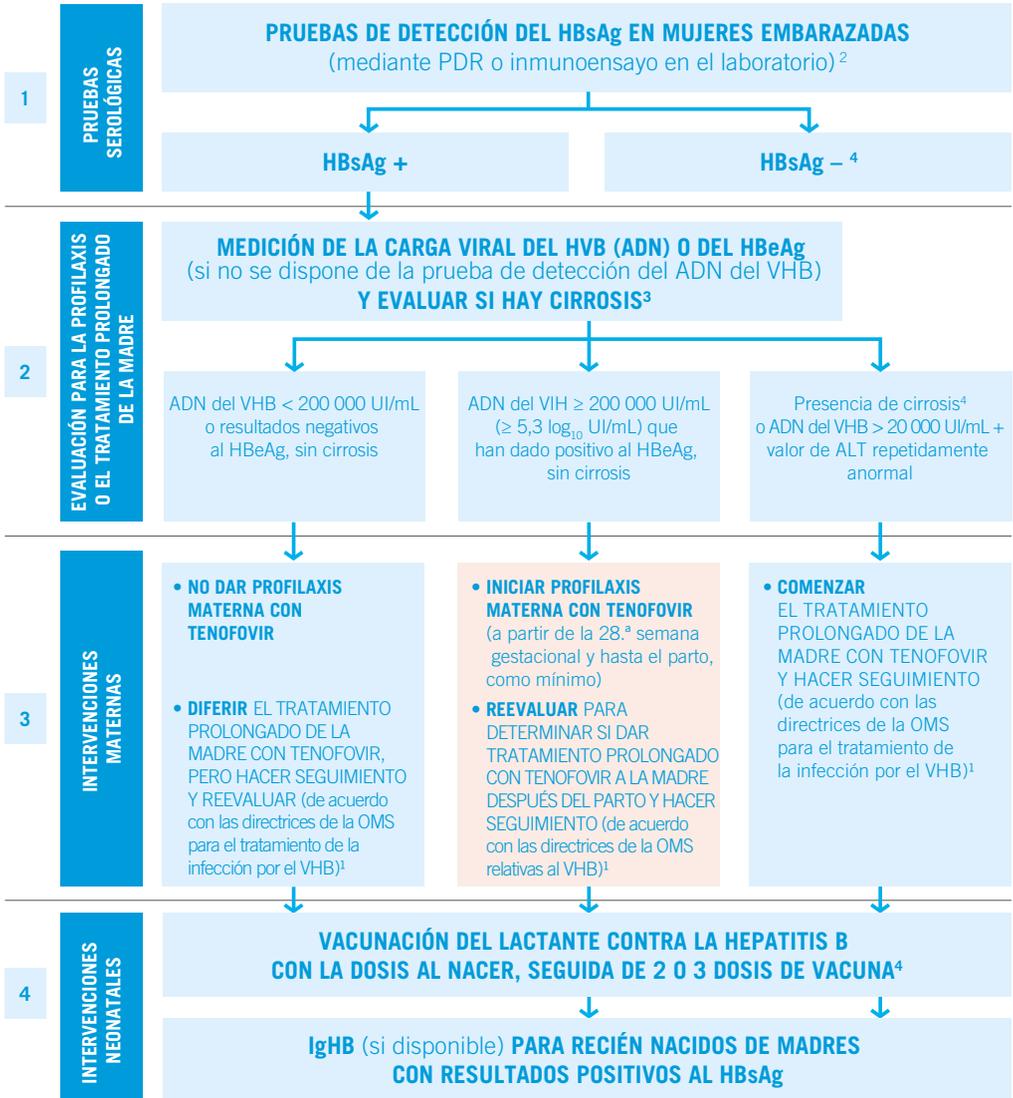
- La vacunación de todos los lactantes contra la hepatitis B, incluida la administración oportuna de una dosis al nacer, es el fundamento de los programas orientados a prevenir la infección por el VHB al nacer y en los primeros años de vida. Los países que todavía no han alcanzado la meta de lograr para el 2020 una prevalencia del HBsAg de 1% en los niños de 5 años de edad por medio de la vacunación deben dirigir sus esfuerzos a aumentar su cobertura de vacunación, incluida la administración a tiempo de la dosis al nacer.
- En los ensayos clínicos en que se evaluaron la eficacia e inocuidad de la profilaxis con tenofovir, la inmunoglobulina antihepatitis B (IgHB) también se usó como una estrategia preventiva más en ambas ramas de los ensayos. En varios lugares (principalmente en países de ingresos altos) donde se consigue la IgHB, esta se usa además de la vacunación contra la hepatitis B, incluida la dosis al nacer, para reducir el riesgo de transmisión maternoinfantil del VHB. Sin embargo, la IgHB es un hemoderivado que requiere un tamizaje para la detección de enfermedades infecciosas. Los costos son elevados, se necesita una cadena de frío y puede haber escasez de IgHB. En contextos de ingresos bajos y medianos, es posible que esta sea de venta exclusiva a particulares.
- Como tantos países están dando pasos para eliminar simultáneamente la infección perinatal por el VIH y la sífilis, se presentan oportunidades de ganar en eficiencia y de lograr una integración si también se incluye la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VHB. Dos regiones de la OMS (la Región de las Américas y la Región del Pacífico Occidental) ya cuentan con planes y un marco para la triple eliminación.
- Los programas encaminados a someter a las embarazadas que reúnan los criterios a pruebas de detección y al tratamiento de la infección por el VHB deberán llevarse a cabo en el contexto de la cobertura universal de salud, teniendo como meta cubrir a la mayor proporción de mujeres posible y a la vez reducir sus dificultades económicas.
- Las pruebas de detección deberán aplicarse a las embarazadas en circunstancias que permitan evitar el estigma y la discriminación y ofrecer orientación y educación, después de la prueba, sobre las medidas para reducir el riesgo de transmitir el VHB al recién nacido; alentar a la pareja a someterse a la prueba; y lograr que las mujeres que han dado positivo al HBsAg sean vinculadas con servicios de salud.

- La valoración médica debe comprender una evaluación para determinar si las embarazadas que han dado positivo al HBsAg reunirían los criterios para el tratamiento con antivirales en beneficio de su propia salud. Sin embargo, de conformidad con los criterios descritos en las *Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (20)* del 2015, de la OMS, solo una pequeña proporción de las mujeres en edad reproductiva reuniría los criterios para recibir el tratamiento a largo plazo.
- La cuantificación del ADN del VHB es el método de referencia usado para determinar qué embarazadas, de las que han dado positivo al HBsAg y tienen una carga viral elevada, están en mayor peligro de transmitir el VHB a sus recién nacidos. El acceso a métodos de cuantificación del ADN del VHB (en lo referente al costo y la disponibilidad de las plataformas diagnósticas) sigue siendo escaso en contextos de ingresos bajos. Es preciso redoblar los esfuerzos por aumentar el acceso a la prueba de cuantificación del ADN del VHB y reducir los costos.
- Las pruebas diagnósticas empleadas deberán cumplir con determinadas normas de calidad, seguridad y eficacia diagnóstica (con respecto a su sensibilidad y especificidad analíticas, diagnósticas y clínicas).³

³ Las pruebas deberán satisfacer los criterios de aceptación mínimos, ya sea los de la OMS para la precalificación de pruebas de diagnóstico in vitro, o los de un examen normativo riguroso para este tipo de pruebas. Todas las pruebas de diagnóstico in vitro deberán usarse de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes y, siempre que sea posible, en instalaciones que estén inscritas en un plan nacional o internacional de evaluación externa de la calidad.

Algoritmo de las intervenciones maternas y del lactante dirigidas a prevenir la transmisión maternoinfantil, y evaluación de la madre para determinar si reúne los criterios para recibir el tratamiento en beneficio de su propia salud

(según las presentes directrices y las Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B, del 2015.¹)



Abreviaturas: ALT: alanina aminotransferasa; HBeAg; antígeno e del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IgHB: inmunoglobulina antihepatitis B; PDR: prueba diagnóstica rápida; VHB: virus de la hepatitis B;

¹ Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B; <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34117>

² Por lo menos una vez y lo antes posible en el embarazo

³ Usando criterios clínicos y pruebas no invasoras (puntuación de APRI > 2 en adultos o Fibroscan)

⁴ El niño deberá recibir al nacer una dosis oportuna (dentro de las primeras 24 horas de vida) de vacuna contra la hepatitis B, seguida de otras 2 o 3 dosis de vacuna, independientemente de la situación de la embarazada con respecto al HBsAg.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

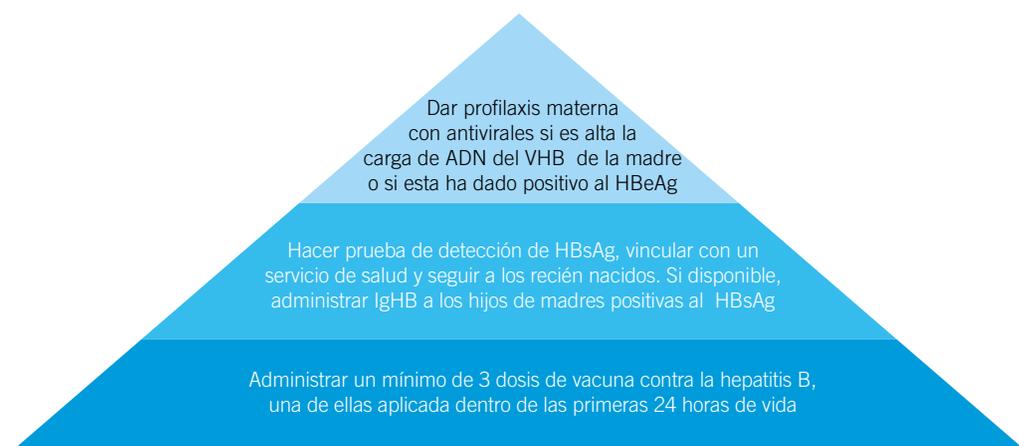
1.1 Avances y retos en la eliminación del virus de la hepatitis B

Según estimaciones de la OMS, en el 2015 la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) causó 900 000 defunciones, la mayoría de ellas por cirrosis y carcinoma hepatocelular (1). La OMS estima, asimismo, que ese año 257 millones de personas en el mundo tenían la infección crónica por el VHB y estaban, por consiguiente, en peligro de enfermar gravemente o morir de cirrosis o de un carcinoma hepatocelular (1). La carga de la infección por el VHB sigue siendo desproporcionadamente alta en los países de ingresos bajos y medianos. Alrededor de 70% de los 257 millones de personas que presentan la infección crónica por el VHB viven en zonas donde esta es muy endémica, sobre todo en ciertas partes de Asia y África. En las zonas de intensa actividad endémica, la mayor parte de la carga de la infección crónica por el VHB se debe a infecciones contraídas poco tiempo después de nacer o en la primera infancia (2). Las personas que contraen la infección después de los 5 años de edad raras veces desarrollan una infección crónica.

En mayo del 2016, la Asamblea Mundial de la Salud aprobó la *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021*, en la que se propone eliminar esta enfermedad como amenaza de salud pública para el 2030 (3). La eliminación se define como una reducción de 90% de la incidencia y de 65% de la mortalidad en relación con el punto de partida, que es el año 2015. La prevalencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) en los niños de 5 años de edad se considera un indicador indirecto de la incidencia acumulada de infecciones crónicas por el VHB (4). De conformidad con la *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas*, la vía para alcanzar la meta de reducir la incidencia consiste en reducir la prevalencia del HBsAg a menos de 1% en niños de 5 años de edad para el 2020, y a menos de 0,1% para el 2030. Para reducir la incidencia de la infección crónica por el VHB, desde 1992 la OMS ha recomendado incluir la vacuna contra la hepatitis B en el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) (5). En el 2017, en la última versión actualizada del documento de posición de la OMS se recomendó vacunar a todos los lactantes con tres o cuatro dosis de vacuna contra la hepatitis B, la primera de ellas cuanto antes después de nacer (en un plazo máximo de 24 horas) (6). La dosis de vacuna contra la hepatitis B que se administra al nacer es una medida profiláctica posterior a la exposición cuya función es prevenir la transmisión a los niños expuestos al VHB durante el parto y representa la dosis inicial de una serie de vacunaciones que conferirán una larga protección contra la infección por el VHB.

La serie de vacunación contra la hepatitis B que consta de tres o cuatro dosis de vacuna, incluida una dosis oportuna al nacer, sirve de base para formular otras intervenciones orientadas a reducir la transmisión perinatal (figura 1). Se han producido grandes adelantos en la respuesta mundial a la infección por el VHB gracias a la ampliación de la vacunación ordinaria contra la hepatitis B (cobertura del 84% con la tercera dosis en el 2018) (7). Sin embargo, la cobertura de la dosis administrada al nacer sigue siendo heterogénea (cobertura en el 2018: 42% mundialmente, 4% en la Región de África de la OMS) (8).

Figura 1. Método progresivo para prevenir la infección por el virus de la hepatitis B, al nacer y en los primeros años de vida



HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; IgHB: inmunoglobulina antihepatitis B.

1.2 El papel de la prevención de la transmisión materno-infantil en la eliminación del virus de la hepatitis B

La transmisión materno-infantil del VHB es más común en los hijos de madres que tienen una carga viral alta o que han dado positivo al antígeno y del virus de la hepatitis B (HBeAg) (9). La profilaxis del recién nacido con inmunoglobulina antihepatitis B (IgHB) y la profilaxis materna con antivirales en el periparto pueden conferir una protección que complementa la proporcionada por una dosis de vacuna contra la hepatitis B oportuna al nacer (6). En cambio, la administración de IgHB a la madre no confiere al lactante ninguna protección adicional (10). Las concentraciones muy altas de ADN del VHB, observadas comúnmente en mujeres que han dado positivo al HBeAg, suelen asociarse con un mayor riesgo de transmisión (que varía desde 20% en Asia hasta 32% en África), pese a la profilaxis con la vacuna y al uso de IgHB (9, 11, 12). Por comparación, la transmisión en Asia y África en mujeres que han dado negativo al HBeAg tiene una frecuencia

de 1% (12, 13). La evidencia indica que el uso de antivirales puede suprimir los valores de ADN del VHB y reducir la transmisión del VHB a los recién nacidos de mujeres que han dado positivo al HBsAg. Por consiguiente, se puede contemplar dar profilaxis antiviral a mujeres embarazadas con valores elevados de ADN del VHB para prevenir la infección perinatal por el VHB (figura 1) (14-17). El uso de profilaxis antiviral además de la administración de la vacuna al recién nacido es congruente con las medidas aplicadas para prevenir la transmisión maternoinfantil del VIH y la sífilis (y de la enfermedad de Chagas en la Región de las Américas). Se presentan así oportunidades de llevar a cabo la eliminación integrada triple o cuádruple de la transmisión maternoinfantil de todos estos agentes patógenos (18). Además, 6,1% de las mujeres con infección por el VIH tienen coinfección por el VHB (19). El tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH a base de tenofovir en mujeres con esta infección brinda la oportunidad de tratar simultáneamente a las que tienen coinfección por el VHB y reducir la transmisión maternoinfantil del VHB junto con la del VIH.

En las *Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B* (20), el grupo de elaboración de las directrices había determinado que no se podía hacer ninguna recomendación formal acerca del uso sistemático del tratamiento con antivirales para prevenir la transmisión maternoinfantil. Sin embargo, ya que las indicaciones para el tratamiento de las embarazadas con la infección por el VHB son las mismas que se aplican a otros adultos, antes de iniciarse la profilaxis todas las embarazadas deberán primero ser sometidas a una evaluación para determinar si reúnen los criterios para el tratamiento a largo plazo desde el punto de vista de sus propias necesidades en materia de salud (20). Aunque se sabía que la profilaxis con antivirales durante el tercer trimestre del embarazo era eficaz para reducir la transmisión maternoinfantil del VHB, en aquel momento no se disponía de suficiente información acerca de las implicaciones programáticas.

1.3 Objetivos

Las presentes directrices tienen por finalidad proporcionar orientación respaldada por la evidencia acerca del uso de la profilaxis con antivirales durante el parto en embarazadas que han dado positivo al HBsAg a efectos de prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

1.4 Sucesos recientes y justificación para actualizar las directrices

Desde que se publicaron en el 2015 las directrices de la OMS sobre el tratamiento de la infección por el VHB (20), tres sucesos recientes han

hecho que se reexamine el uso de la profilaxis con antivirales en el periparto para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

1. Han surgido nuevos datos en torno a la eficacia e inocuidad de la profilaxis con antivirales a base de tenofovir en mujeres embarazadas que han dado positivo al HBsAg. En lo que respecta a inocuidad, existe un bajo riesgo de exacerbación o recrudescimiento posparto cuando se suspende la profilaxis, y el efecto de la profilaxis materna con tenofovir sobre la densidad mineral ósea del lactante parece ser insignificante. Esta información puede ser útil al hacer una reevaluación general del equilibrio entre los beneficios y los riesgos de la profilaxis con antivirales en mujeres embarazadas que satisfacen los criterios para recibirla.
2. La OMS ha recibido, de países y regiones (en particular la Región de las Américas y la Región del Pacífico Occidental) con una alta cobertura con la dosis al nacer, solicitudes de directrices actualizadas sobre el uso de la profilaxis con antivirales en mujeres embarazadas a efectos de reducir aún más el riesgo de transmisión maternoinfantil del VHB.
3. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos y de modelización indican que una alta cobertura de vacunación neonatal con tres o cuatro dosis, incluida la dosis oportuna al nacer, no bastaría para alcanzar las metas de eliminación de la incidencia fijadas para el 2030 (una prevalencia del HBsAg $< 0,1\%$ en niños de 5 años de edad) (21). Podría ser necesario agregar la profilaxis con antivirales en el caso de embarazadas con una carga viral alta (18).

1.5 Público

Los principales destinatarios de las presentes directrices son los funcionarios de los ministerios de salud que formulan las políticas nacionales y las directrices sobre la prevención de la transmisión maternoinfantil del VHB en todos los países, pero sobre todo en los de ingresos bajos y medianos. Las directrices podrían también ser útiles para los miembros del personal de salud que tratan a las personas con la infección por el VHB, así como a los que prestan atención a las embarazadas y los lactantes.

1.6 Alcance de las directrices

En las presentes directrices se actualiza la sección de recomendaciones sobre la prevención de la transmisión maternoinfantil de las *Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B* (20), emitidas por la OMS en el 2015, y se centra la atención en el uso de la profilaxis con antivirales en el embarazo para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

1.7 Directrices conexas

Las presentes directrices tienen por finalidad complementar los materiales de orientación ya existentes sobre la prevención de la infección por el VHB. La OMS ha publicado varias directrices en las que se enfocan diversos aspectos del tratamiento y la atención de personas con infección crónica por el VHB.

Updated WHO position paper on hepatitis B vaccines (2017) (versión actualizada del documento de posición de la OMS sobre las vacunas contra la hepatitis B del 2017) (6). Este documento de posición de la OMS contiene las recomendaciones tal como las aprobó el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE, por su sigla en inglés) sobre inmunización y es una actualización del documento de posición de 2009 (5). Contiene las siguientes recomendaciones:

- a) Todos los lactantes deben recibir su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B cuanto antes después de nacer, de preferencia en un plazo máximo de 24 horas.
- b) La administración de la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida debe constituir un indicador del desempeño de todos los programas de vacunación, y los sistemas de notificación y vigilancia deben fortalecerse con miras a mejorar la calidad de los datos acerca de la dosis al nacer.
- c) La dosis al nacer debe acompañarse de dos o tres dosis posteriores para completar la serie primaria.

Las *Directrices para la prevención, la asistencia y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (20)* se publicaron en el 2015, pero en ellas no se hizo ninguna recomendación sobre el uso de los antivirales para prevenir la transmisión materno-infantil del VHB.

El documento *Directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH para una epidemia cambiante: sinopsis de políticas (22)*, publicado en el 2019, contiene una recomendación sobre la administración a las embarazadas de las pruebas de detección del VIH y la sífilis, y de la prueba de la hepatitis B según las *Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C (23)*. Se recomienda aplicar las pruebas de detección del VIH, la sífilis y el HBsAg² a todas las embarazadas por lo menos una vez y lo más temprano posible en el embarazo.

² Sobre todo en lugares con una seroprevalencia de 2% en la población en general.

1.8 Principios rectores

Los siguientes principios sirvieron de base para formular las presentes directrices y deberán orientar la aplicación de las recomendaciones.

- Estas directrices ayudarán a alcanzar los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) mediante el logro de diversas metas básicas mundiales y nacionales relativas a la hepatitis; del indicador 3.3.4 de los ODS (incidencia de hepatitis B por 100 000 habitantes) (24) y del mejor estado de salud posible para todas las mujeres y toda la población infantil y adolescente (25).
- Las directrices se basan en una perspectiva de salud pública cuya finalidad es garantizar el acceso más amplio posible a servicios de buena calidad a nivel poblacional, haciendo uso de métodos simplificados y estandarizados.
- La aplicación de las directrices debe acompañarse de medidas para promover y proteger la igualdad de género y los derechos humanos de las personas que necesitan servicios para la atención de la hepatitis. Debe garantizar, además, el consentimiento fundamentado y la prevención del estigma y la discriminación en la prestación de servicios, así como la participación de la sociedad civil en el proceso de decisión.
- Las recomendaciones en estas directrices deben aplicarse a la luz del contexto local, la disponibilidad de recursos, la organización y capacidad de desempeño del sistema de salud y la costo-eficacia prevista.

CAPÍTULO 2. MÉTODOS

2.1 Proceso de formulación de directrices de la OMS

Las presentes directrices se formularon de conformidad con las recomendaciones para las directrices normalizadas, según se describen en el *Manual para la elaboración de directrices* (26). Se siguió el marco del método GRADE (27). El Programa Mundial contra la Hepatitis formó un grupo de orientación de la OMS integrado por personas de diferentes departamentos y regiones de la OMS con la debida experiencia. El grupo de orientación supervisó todo el proceso de formulación de las directrices.

El Programa Mundial contra la Hepatitis formó un grupo de elaboración de directrices para garantizar la representación de diversos interesados directos, entre los que figuran las agrupaciones de pacientes, los grupos de promoción de la causa, los investigadores y los médicos clínicos. También seleccionó a los miembros del grupo procurando que hubiese representación geográfica y equilibrio de género.

El Programa Mundial contra la Hepatitis comisionó trabajos que sirvieran de guía en la toma de decisiones. Primero, una revisión sistemática y metanálisis permitieron calcular a) la inocuidad y eficacia de la profilaxis con antivirales en mujeres embarazadas con la infección por el VHB para prevenir la transmisión maternoinfantil, y b) la eficacia diagnóstica de la prueba de detección del HBeAg a la hora de determinar quiénes reúnen los criterios para la profilaxis con antivirales. Segundo, la OMS comisionó estudios de modelización para estimar los efectos y la costo-eficacia de dicha profilaxis.

El grupo de elaboración de las directrices se reunió en la sede de la OMS en Ginebra (Suiza), el 9 y 10 de septiembre del 2019.

2.2 Formulación de las recomendaciones

El grupo de elaboración de las directrices examinó los resultados de las revisiones sistemáticas y metanálisis, de los ejercicios de modelización y de la información complementaria. También examinó los cuadros de decisión en borrador para cerciorarse de que se entendieran y aceptaran de común acuerdo los criterios para la calificación (ver en internet los anexos 1 y 2 para las revisiones, los metanálisis y los cuadros de decisión, y el anexo 3 para la modelización).

El grupo de elaboración de las directrices usó el método GRADE para calificar el grado de certidumbre de la evidencia y determinar la solidez de las recomendaciones. Cada recomendación se calificó, según su solidez, de firme (el panel confiaba en que los efectos deseables de la intervención pesaban más que los indeseables y que la mayoría de los pacientes, si no todos, se beneficiarían si siguieran la estrategia recomendada) o condicional (el panel había determinado que los efectos deseables de la intervención probablemente pesaban más que los indeseables y que la decisión de aplicar la estrategia recomendada podía variar de un paciente a otro y según la situación en particular. El grado de certidumbre de la evidencia en que se sustenta cada recomendación se calificó de alto, moderado, bajo o muy bajo.

El grupo de elaboración de las directrices procedió a elaborar las recomendaciones tras un examen que se basó en el grado de certidumbre de la evidencia y el equilibrio entre los beneficios y riesgos, y en el que se tuvieron en cuenta los valores y preferencias, la equidad, los derechos humanos, el uso de recursos y la factibilidad de llevar a cabo la intervención. Los presidentes de los comités y el metodólogo ayudaron al grupo de elaboración de las directrices a lograr un consenso durante la reunión. Después de responder a todas las observaciones y preguntas de los miembros del grupo de elaboración de las directrices, los presidentes preguntaron a dichos miembros si estaban de acuerdo con las recomendaciones para documentar un consenso. Todos los miembros del grupo estuvieron de acuerdo con todas las recomendaciones. Después se examinaron diversos aspectos de la puesta en marcha y se determinó qué áreas y temas había que investigar más a fondo.

2.3 Funciones

El grupo de orientación de la OMS formuló las preguntas relativas a la población, la intervención, el grupo de comparación y los resultados (PICO, por la sigla en inglés). El grupo de elaboración de las directrices revisó la evidencia y los cuadros de decisión, redactó y aprobó las recomendaciones y examinó la versión preliminar del documento de las directrices.

El metodólogo de las directrices se cercioró de que el marco GRADE se aplicara correctamente a lo largo del proceso de formulación de las directrices. Este abarcó la elaboración de las preguntas PICO, la labor de velar por la exhaustividad y calidad de las revisiones sistemáticas, y la preparación de los perfiles descriptivos de la evidencia y de los cuadros de decisión. El metodólogo también asesoró al grupo de elaboración de las directrices en lo que respecta a las palabras usadas al formular las recomendaciones y su solidez.

El grupo externo de revisión por expertos revisó la versión preliminar del documento de las directrices y proporcionó retroalimentación esencial.

2.4 Declaraciones de intereses y manejo de conflictos de intereses

De conformidad con las políticas de la OMS, todos los colaboradores externos que participaron en la elaboración de las directrices, incluidos los miembros del grupo de elaboración de las directrices y los del grupo externo de revisión por expertos, completaron el formulario de la OMS para la declaración de conflictos de intereses (véase el anexo 6 en internet). Una breve biografía de cada miembro del grupo de elaboración de las directrices se publicó en el sitio web de la OMS. Estas breves biografías de los miembros del grupo se encuentran en <https://www.who.int/hepatitis/news-events/gdg-pmtct-hbv/en/>.

El grupo de orientación examinó y evaluó las declaraciones presentadas por cada miembro y eligió, de común acuerdo, el método usado para evaluar los conflictos de intereses que pudiera haber. El método fue examinado junto con un funcionario de la Oficina de Conformidad, Gestión de Riesgos y Ética de la OMS. En la reunión, las declaraciones de intereses se dieron a conocer de conformidad con los requisitos normativos de la OMS. Se consideró que los funcionarios de organizaciones que habían recibido abundantes fondos de parte de empresas privadas (farmacéuticas) para subsidiar actividades de investigación tenían un conflicto de intereses, y su participación en el grupo de elaboración de las directrices se clasificó de restringido. Los miembros del grupo cuya participación se restringió fueron Su Wang y Gonzague Jourdain. Ambos aportaron conocimientos técnicos especializados para la revisión de los cuadros de decisión, pero no se les dejó participar en el examen de las recomendaciones ni en su formulación.

Los formularios para las declaraciones de intereses de los miembros del grupo externo de revisión por expertos se examinaron con arreglo a la política de formulación de directrices de la OMS. Cualquier conflicto de intereses que se hubiese detectado se tuvo en cuenta al interpretar las observaciones de los miembros del grupo externo de revisión por expertos durante el proceso de revisión externa. Los revisores externos no podían modificar las recomendaciones ni lo hicieron (véase el anexo 6 en internet).

2.5 Difusión y seguimiento de la implementación de las directrices

Las directrices se publicarán en el sitio web de la OMS junto con los enlaces a otros sitios afines y de las Naciones Unidas. La secretaría del Programa Mundial contra la Hepatitis recurrirá a las oficinas regionales de la OMS para difundir las directrices a las oficinas de la OMS en los países y a los ministerios de salud, así como a los principales centros colaboradores nacionales, regionales e internacionales, a organizaciones de la sociedad civil y a los programas nacionales. La OMS ayudará a los Estados Miembros a adaptar las directrices a sus respectivos contextos nacionales.

La medida en que se aplican estas presentes directrices se puede determinar según el número de países que las incorporen en sus programas nacionales.

2.6 Evidencia e información que sirvieron de base para las recomendaciones

2.6.1 Revisión sistemática y metanálisis

La OMS comisionó una revisión sistemática con metanálisis sobre la inocuidad y eficacia de la profilaxis con antivirales en embarazadas con la infección por el VHB como medida para prevenir la transmisión maternoinfantil. Se efectuaron búsquedas en bases de datos en inglés y chino. Se eliminaron los estudios duplicados y se incluyeron tanto los ensayos clínicos controlados aleatorizados como los estudios de observación, con lo cual 129 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se extrajeron datos con objeto de proporcionar un cálculo conjunto de la eficacia y una idea general de la inocuidad de los medicamentos antivirales administrados durante el embarazo para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Como resultado de una sugerencia que se hizo en la reunión del grupo de elaboración de las directrices, se examinó nuevamente el conjunto de estudios para determinar el umbral que permite saber cuándo usar la profilaxis en el parto.

La OMS comisionó otra revisión sistemática con metanálisis acerca del uso de la prueba de HBeAg como medida alternativa para detectar a las mujeres con una carga viral alta y determinar si reúnen los criterios para recibir profilaxis con antivirales a efectos de prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Se efectuaron búsquedas en bases de datos en inglés y chino. Se eliminaron los estudios duplicados y se incluyeron tanto los ensayos clínicos controlados aleatorizados como los estudios de observación, con lo cual 82 estudios cumplieron los criterios de inclusión. Se extrajeron datos con objeto de proporcionar un cálculo conjunto de la eficacia diagnóstica de la prueba de HBeAg en mujeres embarazadas con infección por el VHB, es decir, de su capacidad para determinar qué mujeres con valores de ADN del VHB elevados reúnen los criterios para la profilaxis con antivirales dirigida a prevenir la transmisión maternoinfantil.

La descripción completa de las estrategias de búsqueda se presenta en dos informes que se encuentran en los anexos 1 y 2 en internet, donde también se encuentran los cuadros de decisión.

2.6.2 Ejercicios de modelización y análisis de costo-eficacia

Se comisionó un análisis de modelización para calcular de antemano los efectos previstos sobre las infecciones y los años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) que se evitarían mediante la profilaxis con antivirales durante el embarazo. Se adaptó un modelo en uso mundialmente para evaluar

los efectos, a escala regional y mundial, de una estrategia basada en la profilaxis con antivirales en embarazadas con la infección por el VHB (21) (véase el anexo 3 en internet). El modelo también se usó para estimar la costo-eficacia, en diferentes regiones de la OMS, de proporcionar profilaxis con antivirales a las embarazadas con la infección por el VHB, además de aplicar las tres dosis de vacuna contra la hepatitis B a los niños, incluida una dosis administrada oportunamente al nacer, con y sin el uso de IgHB (véase el anexo 3 en internet).

2.6.3 Factibilidad, valores y preferencias

El Programa Mundial contra la Hepatitis llevó a cabo una consulta por internet con distintos interesados directos para recoger los puntos de vista de los directores de programas, el personal de salud y las organizaciones de la sociedad civil en relación con la introducción de la profilaxis con antivirales para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Después de consultar al grupo de orientación de las directrices, se diseñaron tres consultas por internet mediante un instrumento de encuesta para uso electrónico. La participación de las personas encuestadas se consiguió por conducto de los miembros del grupo de elaboración de las directrices y de los asesores regionales de la OMS, quienes distribuyeron las consultas dentro de sus redes. Se analizaron los datos para calcular la frecuencia de distintas respuestas, por categorías, y se crearon gráficos con el instrumento de análisis para uso por internet (véase el anexo 4 en internet).

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica para evaluar los conocimientos sobre las medidas para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB y su aceptabilidad. Se hizo una búsqueda en MEDLINE™ usando los términos en inglés para “infección por el VHB”, “transmisión maternoinfantil”, “tratamiento con antivirales”, “preferencias de los pacientes”, “valores de los pacientes”, “aceptabilidad” y “conocimientos”. Se seleccionaron los estudios en que se habían usado consultas o cuestionarios para pedirles a los participantes (mujeres embarazadas) que indicaran cuánto sabían acerca de las intervenciones para prevenir la transmisión maternoinfantil y cuán dispuestas estaban a recibirlas. Se encontraron tres estudios y los datos se resumieron en forma de cuadros (véase el anexo 4 en internet).

CAPÍTULO 3. RECOMENDACIONES

3.1 Profilaxis con tenofovir para prevenir la transmisión materno-infantil del virus de la hepatitis B

Recomendaciones existentes en materia de vacunación en el documento de posición de la OMS del 2017 (6)

- a) Todos los lactantes deben recibir su primera dosis de vacuna contra la hepatitis B lo antes posible después de nacer, de preferencia en un plazo máximo de 24 horas.
- b) La administración de la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida debe constituir un indicador del desempeño de todos los programas de inmunización, y los sistemas de notificación y vigilancia deben fortalecerse a fin de mejorar la calidad de los datos acerca de la dosis al nacer.
- c) La dosis de nacimiento debe acompañarse de 2 o 3 dosis posteriores para completar la serie primaria.

Recomendación existente sobre las pruebas de detección del VIH y la sífilis en mujeres embarazadas en *Directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH para una epidemia cambiante (22)*, y sobre la prueba de detección de la hepatitis B en *Directrices para realizar las pruebas de detección de la hepatitis B y C (23)*.

Todas las embarazadas deben someterse a pruebas de detección del VIH, la sífilis y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg)¹ por lo menos una vez y lo más temprano posible en el embarazo (recomendación permanente sobre el VIH desde el 2007; *sífilis: recomendación firme, evidencia de calidad moderada; HBsAg¹: recomendación categórica, evidencia de calidad baja*).

Nueva recomendación

La OMS recomienda que las embarazadas que den positivo al VHB y que tengan un ADN del VHB $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL ($\geq 200\,000$ UI/mL²) reciban profilaxis con tenofovir desde la 28.^a semana gestacional por lo menos hasta el parto a efectos de prevenir la transmisión materno-infantil del VHB. También es preciso administrar a todos los lactantes tres dosis de vacuna contra la hepatitis B, incluida una dosis administrada a tiempo al nacer (*recomendación condicional, evidencia de calidad moderada*).

¹ Sobre todo en lugares con una seroprevalencia $\geq 2\%$ en la población en general.

² Un ADN del VHB $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL equivale a $\geq 200\,000$ UI/mL.

3.1.1 Resumen de la evidencia

La OMS comisionó una revisión sistemática con metanálisis para evaluar la eficacia e inocuidad de la profilaxis con antivirales en embarazadas con la infección por el VHB a fin de prevenir la transmisión maternoinfantil. El análisis de eficacia se basó en datos sobre la profilaxis con fumarato de disoproxilo de tenofovir (FDT), lamivudina y telbivudina. La lamivudina y la telbivudina poseen pocas barreras genéticas contra las mutaciones que confieren farmacorresistencia, las cuales pueden dar origen a la aparición de cepas de VHB farmacorresistentes (28). El FDT posee una alta barrera genética contra la farmacorresistencia (20). La OMS recomienda usar análogos de nucleósidos o nucleótidos con una alta barrera contra la farmacorresistencia para tratar la infección por el VHB (20). Por lo tanto, el FDT es el medicamento preferido para prevenir la transmisión maternoinfantil. En los análisis de inocuidad y análisis por subgrupos solo se contempló el uso de FDT.

Eficacia de la profilaxis materna con tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB

En una revisión sistemática con metanálisis comisionada por la OMS se encontraron 129 estudios en los que se evaluaba la eficacia de la profilaxis con antivirales en embarazadas con la infección por el VHB para prevenir la transmisión maternoinfantil. En todos los estudios que entraron en el metanálisis, la IgHB estaba incluida en ambas ramas del ensayo, salvo en el caso de seis estudios en los que no se dio a conocer el uso de IgHB. La mayoría de los estudios se realizaron en la Región del Pacífico Occidental. No hubo ningún estudio de la Región de África ni de la Región de las Américas. El metanálisis reveló un efecto protector, independientemente del antiviral usado para prevenir la transmisión maternoinfantil (FDT, 300 mg: razón de posibilidades [OR] 0,16, intervalo de confianza de 95% [IC95%] 0,10-0,26; lamivudina, 100 mg: OR 0,17, IC95% 0,13-0,22; telbivudina, 600 mg: OR 0,10, IC95%: 0,08-0,3) (véase el anexo 1 en internet).

Inocuidad de la profilaxis materna con tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB

La inocuidad del FDT se ha documentado en el contexto de la prevención de la transmisión maternoinfantil del VIH (29). También se ha examinado en el contexto específico de la profilaxis administrada en el periparto para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

Seguridad de la madre. En un metanálisis se incluyeron seis estudios en que se daba a conocer el riesgo de presentar un recrudescimiento de la infección por VHB materna tras la interrupción del FDT. En todos los estudios, 35 de las 418 madres (8%) que recibieron FDT durante el embarazo sufrieron un recrudescimiento después de suspenderlo, por comparación con 23 de las 382 madres (6%) que no recibieron el medicamento en un punto temporal equivalente. La ausencia de diferencias significativas entre los grupos indica que la suspensión de la profilaxis con tenofovir puede no aumentar el riesgo de sufrir un recrudescimiento (diferencia de riesgos combinados ponderada en el metanálisis: 0,00 [95%CI: 0,04-0,04]) (véase el anexo 1 en internet).

Seguridad del lactante. En un ensayo controlado aleatorizado se examinó el efecto de la profilaxis con tenofovir sobre la densidad mineral ósea de los recién nacidos. No se observaron diferencias entre los 62 lactantes del grupo de la profilaxis materna y los 53 del grupo del placebo materno en cuanto a la densidad mineral ósea de la columna lumbar medida al un año de edad (media: 0,324 (desviación estándar [DE] \pm 0,036) y 0,330 (DE \pm 0,036), respectivamente; véase el anexo 1 en internet).

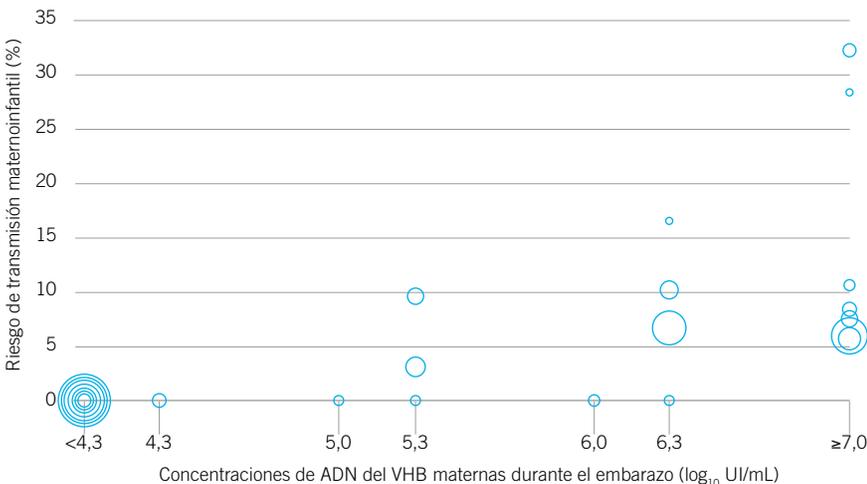
Duración del embarazo e inicio de la profilaxis con tenofovir

Los cálculos de las razones de posibilidades combinadas fueron similares en el caso de la profilaxis con tenofovir iniciada a una edad gestacional media de < 28 semanas (OR 0,10; IC95% 0,04-0,25), 28 semanas (OR 0,24, IC95% 0,13-0,44), o > 28 semanas (OR 0,09, IC95% 0,02-0,32, véase el anexo 1 en internet). En un análisis de los siete estudios realizados en China se comparó el inicio de la profilaxis con antivirales en el segundo frente al tercer trimestre. Según este análisis, iniciar la profilaxis en el segundo trimestre resultó más eficaz que iniciarla en el tercer trimestre. Sin embargo, esta observación se basó en pocos casos y en la mayoría de los ensayos clínicos se evaluó la telbivudina o la lamivudina (véase el anexo 1 en internet).

Valor del ADN del VHB en embarazadas con infección por el VHB que sirve de umbral para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil

Aunque este elemento no formó parte de la pregunta PICO original, los estudios hallados en el contexto de la primera revisión sistemática permitieron realizar un metanálisis para evaluar el riesgo de infección perinatal, en función de la carga de VHB materna (medida en \log_{10} UI/mL), en lactantes que recibieron una dosis oportuna al nacer e IgHB. Se excluyeron los estudios con una muestra pequeña (< 10 personas). Al usarse la dosis oportuna al nacer más IgHB, no se produjo ninguna infección en los lactantes vacunados cuando la carga materna de ADN del VHB era menor de 5,3 \log_{10} UI/mL (figura 2 y anexo 2 en internet).

Figura 2. Riesgo de transmisión maternoinfantil del VHB en función de la concentración de ADN del VHB materna durante el embarazo



Resistencia a la profilaxis con tenofovir

Solo hubo un estudio en que se realizaron pruebas de farmacorresistencia después de dar la profilaxis con tenofovir a las mujeres. En ese estudio, con 120 participantes, no se dio a conocer ninguna mutación del VHB vinculada al uso de la profilaxis con tenofovir. En otros dos estudios se evaluó la resistencia a los antivirales en mujeres que no completaron la profilaxis o en lactantes con la infección por el VHB. En ninguno de esos dos casos se encontraron mutaciones que confirieran farmacorresistencia (véase el anexo 1 en internet).

Efectos a nivel poblacional de las intervenciones orientadas a prevenir la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B

Se adaptó un modelo ya existente de la epidemia mundial de infección por el VHB para evaluar el efecto de una estrategia basada en dar profilaxis con tenofovir a las embarazadas con la infección por el VHB que reunieran los criterios. A escala mundial, si se aumentara paulatinamente la vacunación hasta lograr una cobertura de 90% con la vacuna contra la hepatitis B en tres dosis, incluida una dosis oportuna al nacer, se prevendrían otros 14 millones de nuevas infecciones neonatales por VHB y 38 500 AVAD a lo largo de los próximos diez años. Y si a la cobertura con tres dosis de vacuna, incluida una dosis oportuna al nacer, se añadieran la prueba de detección del HBsAg y la profilaxis con tenofovir para uso en las embarazadas que reúnen los criterios, se prevendrían otros 2,9 a 3,0 millones de infecciones neonatales durante el mismo período (véase el anexo 3 en internet).

3.1.2 Motivos para hacer la recomendación

El grupo de elaboración de las directrices reconoció que la inmunización de todos los lactantes con la vacuna contra la hepatitis B, incluida una dosis oportuna al nacer, es la intervención más eficaz para prevenir la infección por VHB al nacer y en los primeros años de vida.

El grupo de elaboración de las directrices emitió una recomendación general de carácter condicional acerca del uso de la profilaxis con tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil. Reconoció que en la mayor parte de los ensayos clínicos en que se había evaluado la eficacia de dicha profilaxis, la IgHB también se había usado en ambas ramas del ensayo. Se llegó a la conclusión, no obstante, de que la eficacia de la profilaxis con antivirales podría razonablemente proyectarse a contextos donde no se dispone de IgHB. El grupo señaló que se están llevando a cabo ensayos clínicos cuya finalidad es proporcionar un acervo de evidencia sobre la eficacia del tenofovir para prevenir la transmisión maternoinfantil en mujeres cuyos recién nacidos no recibieron IgHB.

El grupo de elaboración de las directrices estableció que una carga viral $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL ($\geq 200\,000$ UI/mL) de ADN del VHB es el umbral indicador de que una embarazada reúne los criterios para recibir la profilaxis con tenofovir. El metanálisis reveló que una embarazada con una carga viral $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL puede transmitir el VHB a su recién nacido aunque este reciba una dosis oportuna al nacer, IgHB y la serie completa de dosis de vacuna contra la hepatitis B (figura 1).

Equilibrio entre los beneficios y los riesgos

Beneficios

La profilaxis materna con tenofovir puede prevenir la infección por el VHB en recién nacidos de mujeres con la infección por el VHB, lo cual podría proteger a estos niños contra el peligro de sufrir complicaciones médicas graves en etapas posteriores de la vida. A nivel poblacional, la prevención de la transmisión del VHB puede reducir el reservorio que genera más transmisión.

Riesgos

El principal riesgo que puede haber es el peligro de una exacerbación hepática cuando se suspende la profilaxis. Aunque el riesgo es bajo, se han dado a conocer casos de reactivación en pacientes tratados por hepatitis B después de suspender la profilaxis con antivirales (30). También existe el peligro de que una recomendación lleve a la falsa impresión de que la profilaxis con tenofovir en embarazadas con la infección por el VHB puede reemplazar al uso de la dosis oportuna al nacer.

Valores, preferencias y aceptabilidad

Se encontraron tres estudios publicados (31-33) y dos estudios inéditos en los que se evaluaron las preferencias de las embarazadas en materia de intervenciones para prevenir la transmisión maternoinfantil. Estos estudios indicaron que la mayoría de las mujeres —de 66% (251/380) en Viet Nam a 93% (195/209) en Ghana— estaban de acuerdo con que a sus recién nacidos les administraran una dosis al nacer (31, 32). En Ghana, 93% de las mujeres encuestadas estaban dispuestas a recibir la profilaxis con antivirales (31). En un estudio en Burkina Faso, 100% de las mujeres que reunían los criterios aceptaron tomar la profilaxis con antivirales (A. Guingane, datos inéditos). En un programa para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en China (el proyecto SHIELD), 97% de las mujeres que reunían los criterios para la profilaxis estaban dispuestas a recibirla (Dr. Hou, datos inéditos). En cambio, un estudio realizado en Guangdong (China), reveló que solo 17% (125/737) de las mujeres encuestadas estaban dispuestas a tomar antivirales profilácticos (33).

De 153 trabajadores de salud, 56 directores de programas y 81 representantes de la sociedad civil que respondieron a una consulta por internet llevada a cabo por la OMS antes de la reunión del grupo de elaboración de las directrices, 50% a 60% indicaron que su país o lugar de trabajo contaba con un programa para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB. Algunas ventajas de la profilaxis con tenofovir mencionadas por los encuestados fueron la de prevenir la infección por el VHB en el recién nacido y la de tener la oportunidad de prestar atención y tratamiento a la madre, así como de mejorar y promover servicios integrados para la infección por el VHB, el VIH y la sífilis. A pesar de que el uso de la profilaxis en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión maternoinfantil tiene apoyo, alrededor de un tercio de los encuestados expresaron temores debido a los costos y al riesgo que plantea dicha profilaxis para la salud de la madre y el

recién nacido. Aunque la profilaxis sea costo-efectiva, la disposición a pagarla puede variar. Cuando la madre es quien paga debido a factores propios de los sistemas de salud que conducen a gastos de bolsillo, los temores existentes en torno a la inocuidad de la profilaxis ponen de relieve la necesidad de educar al personal de salud y a las embarazadas para mejorar sus conocimientos y reducir ideas erróneas (véase el anexo 4 en internet).

Factibilidad

La experiencia adquirida con la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis indica que es factible someter a las mujeres embarazadas a pruebas de detección, seguidas de un esquema profiláctico para las que reúnen los criterios, con objeto de prevenir la infección. Para fines del 2018, alrededor de 79% de las mujeres embarazadas conocían su situación con respecto a la infección por el VIH, y de las que tenían la infección y fueron diagnosticadas, 82% recibieron tratamiento (34). En el 2016, alrededor de 66% de las embarazadas en el mundo fueron sometidas a pruebas de detección de la sífilis y, de las que tenían la infección y que fueron diagnosticadas, 78% fueron tratadas (35).

En una consulta por internet en la que participaron miembros del personal de salud, directores de programas y representantes de la sociedad civil, 77% de los encuestados consideraban factible ofrecer pruebas de detección del VHB y administrar profilaxis con tenofovir a las embarazadas que cumplieran los criterios. Los retos señalados por los interesados directos fueron los costos y la disponibilidad de la prueba de ADN del VHB y del FDT; la capacitación de los trabajadores de salud; la educación de las mujeres con infección por el VHB; y la falta de capacidad e infraestructura para someter a las embarazadas a pruebas de detección y a tratamiento (véase el anexo 4 en internet).

Equidad y derechos humanos

Las embarazadas con la infección por el VHB que pertenecen a grupos marginados o estigmatizados (por ejemplo, las personas que se inyectan drogas, los trabajadores sexuales) o a los grupos minoritarios (migrantes, pueblos indígenas), suelen tener una mayor prevalencia de infección por el VHB que la población en general y poco acceso a la atención de salud. Los servicios prenatales integrados para personas con la infección por el VHB, el VIH y la sífilis ofrecen la oportunidad de tratar de llegar a los grupos marginados y a los grupos minoritarios. Sin embargo, hacen falta más medidas para conseguir que estos grupos tengan acceso a los servicios de salud, sin estigma ni discriminación, para reducir las inequidades en el ámbito de la salud.

El uso de la profilaxis con tenofovir para prevenir la transmisión materno-infantil, sumado al de la dosis de la vacuna oportuna al nacer, podría reducir las inequidades en materia de salud en entornos de ingresos bajos donde la IgHB no se consigue o no es asequible. Sin embargo, las intervenciones basadas en someter a las embarazadas a pruebas de detección, seguidas de la profilaxis con tenofovir, cuestan más que vacunar a los lactantes contra la hepatitis B

solamente. Por consiguiente, es posible que no sea factible, en el corto plazo, practicar la profilaxis con tenofovir además de la vacunación en países de ingresos bajos.

El grupo de elaboración de las directrices expresó el temor de que la aplicación sistemática de pruebas de detección a las embarazadas pudiera plantear dificultades para mantener la confidencialidad y propiciar la estigmatización y discriminación de las mujeres con resultados analíticos positivos. Esto pone de relieve la importancia de capacitar al personal de salud y de adoptar marcos de referencia basados en los derechos humanos encaminados a facilitar el acceso a las pruebas y al tratamiento.

El uso de la profilaxis con tenofovir en las embarazadas que reúnen los criterios también podría tener por consecuencia una mayor atención a iniciar la profilaxis para prevenir la infección del lactante que a tratar los problemas de salud de la madre. Sin embargo, pocas mujeres en edad reproductiva tienen signos de hepatopatía, ya sea clínicos o de laboratorio, y, por ende, pocas reúnen los criterios para recibir tratamiento a largo plazo después del embarazo en beneficio de su propia salud. En las recomendaciones dadas en las directrices del 2015 sobre la infección por el VHB se presentan los criterios específicos para determinar quiénes deben recibir tratamiento con antivirales a largo plazo (20). Los programas que pondrían en práctica las presentes directrices sobre la prevención de la transmisión materno-infantil del VHB se tienen que asegurar de que las mujeres con la infección por el VHB sean evaluadas para determinar si reúnen los criterios para el tratamiento en beneficio de su propia salud, y de que se trate a las que los cumplen, de conformidad con las directrices del 2015 para el tratamiento de la infección por el VHB (20).

Aspectos que deben examinarse en relación con los recursos

Costo-eficacia de ampliar la cobertura con la dosis oportuna al nacer. El costo, a nivel mundial, de agregar una cobertura de 90% con la dosis oportuna al nacer a una situación de fondo en que la cobertura con las tres dosis de vacuna contra la hepatitis B asciende a 90% se calcula en US\$ 1.600 millones (US\$) para el 2020-2030. Las razones de costo-eficacia incremental de esta estrategia varían, según la región de la OMS, de US\$ 133 a US\$ 952 por AVAD evitado, y ocho regiones del mundo tienen una razón de costo-eficacia incremental de menos de US\$ 300 por AVAD evitado (véase el anexo 3 en internet).

Costo-eficacia de las pruebas prenatales y de la profilaxis para mujeres embarazadas que reúnen los criterios. A escala mundial, el costo de agregar la aplicación de pruebas de detección del HBsAg a las embarazadas y de dar profilaxis con tenofovir a las que están en mayor riesgo de transmisión materno-infantil (por encima del costo de ampliar la cobertura con la dosis oportuna al nacer) sería de otros US\$ 2.200 a US\$ 2.700 millones a lo largo de un periodo de diez años. Las razones de costo-eficacia incremental de esta estrategia, que se basa en aplicar pruebas de detección y profilaxis en función

de las concentraciones de ADN del VHB y de administrar, además, una dosis de la vacuna a tiempo al nacer, varía de US\$ 890 a US\$ 7355 por AVAD evitado, según la región del mundo. Las regiones donde la ampliación del tratamiento con antivirales muestra las razones de costo-efectividad incremental más bajas son Asia oriental, África occidental, Europa central, África central y África oriental. Dichas razones son de US\$ 890, US\$ 1066, US\$ 1069, US\$ 1106 y US\$ 1250 por AVAD evitado, respectivamente (véase el anexo 3 en internet).

En resumen, por comparación con el statu quo, ampliar la cobertura de la dosis oportuna al nacer es la opción más costo-eficaz y la que ofrece el mayor beneficio de salud al menor costo. Sin embargo, en los países que ya han ampliado dicha cobertura, añadir el uso de pruebas de detección prenatales y de profilaxis con tenofovir en mujeres embarazadas ofrece otra oportunidad de prevenir las infecciones perinatales y podría ser costo-eficaz en algunas regiones, según los costos de las pruebas diagnósticas y el modo de aplicar la estrategia.

Costos del tenofovir y de las pruebas diagnósticas en diferentes regiones de la OMS

El FDT ya no está protegido por una patente y se consigue por US\$ 27 o menos por año de tratamiento. El precio de mercado actual de la prueba de detección de ADN del VHB varía de US\$ 15 a US\$ 50 en la Región de las Américas y de US\$ 30 a US\$ 100 en la Región del Pacífico Occidental y la Región de África. Actualmente el mejor precio de mercado de las pruebas de laboratorio para la detección del HBeAg es de US\$ 7,50. El precio de las pruebas diagnósticas rápidas (PDR) para la detección del HBeAg oscila entre US\$ 0,50 y US\$ 1,30.

3.1.3 Aspectos de la puesta en práctica que deben examinarse

- Los países que todavía no han cumplido la meta de lograr, para el 2020, una prevalencia del HBsAg de 1% en niños de 5 años de edad por medio de la vacunación tendrían que concentrar sus esfuerzos en aumentar su cobertura de vacunación, incluida la de la dosis oportuna al nacer.
- Se puede lograr una inmunidad transitoria mediante la administración de IgHB como medida profiláctica posterior a la exposición. La profilaxis con IgHB, sumada a la vacunación contra la hepatitis B, puede aportar un beneficio adicional en recién nacidos cuyas madres han dado positivo al HBeAg (6).
- En los ensayos clínicos de evaluación de la eficacia e inocuidad de la profilaxis con tenofovir, la IgHB también se incluyó, como estrategia preventiva adicional, en ambas ramas del ensayo. En varios lugares (principalmente en países de ingresos altos) donde está disponible, la IgHB se emplea, además de la vacunación contra la hepatitis B, incluida la dosis al nacer, para reducir el riesgo de transmisión materno-infantil del VHB. Sin embargo, la IgHB es un hemoderivado que se tiene que someter a un tamizaje para detectar la presencia de enfermedades infecciosas. Los

costos son elevados, se necesita una cadena de frío y puede haber una escasez de IgHB. En los países de ingresos bajos y medianos, la compra por particulares podría ser la única manera de conseguirla.

- Habida cuenta de que tantos países están procurando lograr la doble eliminación de la infección por el VIH y la sífilis perinatales, existen oportunidades de ganar en eficiencia e integrar también la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VHB.
- Es necesario que los programas basados en hacer pruebas de detección y tratar a las embarazadas que reúnen los criterios se pongan en práctica en el contexto de la cobertura universal de salud, con el objetivo de cubrir a la mayor proporción de mujeres posible y a la vez reducir sus dificultades económicas.
- Las pruebas de detección en mujeres embarazadas tienen que realizarse en circunstancias que permitan prevenir el estigma y la discriminación. Después de las pruebas es preciso ofrecer orientación y educación sobre las medidas que reducen el riesgo de transmisión del VHB al recién nacido, la manera de alentar a la pareja a hacerse la prueba y la vinculación de las mujeres que han dado positivo al HBsAg con servicios de salud a fin de determinar si reúnen los criterios para ser tratadas en beneficio de su propia salud (23).
- La evaluación clínica debe comprender medidas para determinar si las madres reunirían los requisitos para recibir tratamiento en beneficio de su propia salud. Sin embargo, de conformidad con los criterios presentados en las directrices terapéuticas de la OMS del 2015, solo una pequeña proporción de mujeres en edad reproductiva reunirían los criterios para el tratamiento a largo plazo (20).
- Todas las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia que tengan la infección por el VHB pueden usar el tenofovir sin peligro (36).
- Las pruebas diagnósticas empleadas deberán cumplir determinadas normas de calidad, seguridad y eficacia diagnóstica (en lo que respecta a sensibilidad y especificidad analíticas, diagnósticas y clínicas).³
- En mujeres con la infección por el VIH o el VHB, el tratamiento antirretroviral que contiene FDT debe continuarse después del embarazo.

³ Las pruebas deberán satisfacer los criterios de aceptación mínimos, ya sea los de la OMS para la precalificación de pruebas de diagnóstico *in vitro*, o los de un examen normativo riguroso para este tipo de pruebas. Todas las pruebas de diagnóstico *in vitro* deberán usarse de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes y, siempre que sea posible, en instalaciones que estén inscritas en un plan nacional o internacional de evaluación externa de la calidad.

- El tenofovir no muestra interacciones medicamentosas con los fármacos usados contra la infección por el VIH. Hay que estar atento a indicios de toxicidad renal cuando se administra con sofosbuvir más ledipasvir, o con sofosbuvir más velpatasvir. La posibilidad de otras interacciones medicamentosas se puede investigar en el sitio de internet de la Universidad de Liverpool (<https://www.hep-druginteractions.org>).

3.1.4 Lagunas en materia de investigación

- La efectividad de las pruebas de detección y profilaxis antiviral en mujeres embarazadas para prevenir la transmisión maternoinfantil en distintas regiones, sobre todo en la Región de África. Los datos más recientes en materia de efectividad podrían repercutir sobre la costo-eficacia.
- La eficacia del FDT para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en mujeres cuyos recién nacidos no recibieron IgHB. En vista del poco acceso a la IgHB y de la necesidad someterla a un tamizaje para detectar la presencia de enfermedades infecciosas, el uso de regímenes sin IgHB podría ser una opción más barata e inocua en los casos en que está indicado el uso de IgHB. Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos encaminados a proporcionar un acervo de evidencia al respecto y es posible que hagan falta más.
- La eficacia del FDT para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en mujeres cuyos recién nacidos no recibieron una dosis a tiempo al nacer.
- La evaluación de diferentes modelos de prestación de servicios integrados de diagnóstico de laboratorio, atención, profilaxis y tratamiento para la infección por el VIH, la sífilis y la hepatitis B.
- La evaluación de la prolongación del tratamiento después del parto, en vista de que a) las directrices terapéuticas relativas a la infección por el VHB podrían evolucionar hacia la ampliación de los criterios para el tratamiento y que b) los embarazos posteriores en mujeres con la infección por el VHB también conllevarán un riesgo de transmisión maternoinfantil.
- La evaluación de diferentes estrategias para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en el contexto de un programa de investigaciones que gravita hacia la cura de la infección por el VHB.
- La evaluación de la alafenamida de tenofovir y del entecavir para la prevención de la transmisión maternoinfantil.
- Otras estrategias para la prevención de la transmisión maternoinfantil del VHB en mujeres con la coinfección por el virus de la hepatitis C o el de la hepatitis D.
- La evaluación de la profilaxis con tenofovir en las mujeres en el transcurso de sus embarazos posteriores para prevenir la transmisión maternoinfantil.

3.2 Uso de la prueba de detección del HBeAg a fin de determinar la aptitud para la profilaxis con tenofovir dirigida a prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB (en entornos donde no se dispone de pruebas prenatales para la detección del ADN del VHB)

Nueva recomendación

En los entornos donde no se dispone de pruebas prenatales para la detección de ADN del VHB, la OMS recomienda usar en su lugar la prueba de detección del HBeAg para determinar si se reúnen los criterios para la profilaxis con tenofovir dirigida a prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB⁴ (*recomendación condicional, evidencia de calidad moderada*).

3.2.1 Resumen de la evidencia

Eficacia diagnóstica de las pruebas de detección del HBeAg para detectar la presencia de valores elevados de ADN del VHB en embarazadas con la infección por el VHB

La OMS comisionó una revisión sistemática y un metanálisis encaminados a evaluar la eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de las pruebas de detección del HBeAg en mujeres embarazadas con infección por el VHB para detectar a aquellas con valores de ADN del VHB elevados ($5,3-6,2 \log_{10}$ UI/mL). Se incluyeron 27 estudios de la Región del Pacífico Occidental, siete de la Región de África, cinco de la Región de Europa, uno de la Región de Asia Sudoriental y uno de la Región de las Américas. La sensibilidad y especificidad generales de la prueba de detección del HBeAg para diagnosticar una viremia por VHB sobre la base de un umbral de ADN $\geq 5,3-6,2 \log_{10}$ UI/mL fueron de 88,2% (IC95%: 83,9-91,5) y 92,6% (IC95%: 90-94,5), respectivamente (véase el anexo 2 en internet).⁵

En dos estudios de evaluación de pruebas de diagnóstico rápido del HBeAg, la sensibilidad y la especificidad combinadas fueron de 70,1% (IC95%: 58,2-79,9) y 95,7% (IC95%: 93,3-97,3), respectivamente, para el diagnóstico de viremia por VHB sobre la base de un umbral de ADN de $\geq 5,3-6,2 \log_{10}$ UI/mL (véase el anexo 2 en internet).

⁴ La eficacia diagnóstica de la prueba de detección del HBeAg indica que es una opción admisible en lugar del diagnóstico basado en $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL de ADN del VHB.

⁵ $\geq 5,3 \log_{10}$ UI/mL de ADN del VHB equivalen a $\geq 200\ 000$ UI/mL.

Eficacia diagnóstica de la prueba de detección del HBeAg para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil en mujeres embarazadas con infección por el VHB

En la revisión sistemática y el metanálisis descritos anteriormente también se evaluó la eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de un resultado positivo al HBeAg para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil. El análisis se estratificó en función de diferentes procedimientos preventivos. En nueve estudios que satisfacían los criterios de inclusión y en los cuales se usó el HBeAg para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil, la sensibilidad y especificidad generales fueron de 99,1% (IC95%: 61,8-100) y 55,7% (IC95%: 34,0-75,5), respectivamente. Cuando solo se tuvieron en cuenta los niños que recibieron la dosis de vacuna al nacer además de IgHB, la sensibilidad fue de 98,8% (IC95%: 52,0-100) y la especificidad, de 49,2% (IC95%: 2,1-73,7) (véase el anexo 2 en internet).

La eficacia diagnóstica de distintos umbrales de ADN del VHB para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil en mujeres embarazadas con infección por el VHB

En la revisión sistemática y el metanálisis descritos anteriormente, se calculó la eficacia diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de distintos umbrales de ADN del VHB para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil en mujeres embarazadas con infección por el VHB. Un umbral de $\geq 5 \log_{10}$ UI/mL de la carga viral de ADN del VHB se asoció con una sensibilidad de 97,7% (IC95%: 4,9-100) y una especificidad de 68,4% (IC95%: 48,6-83,2) para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil.

En resumen, comparada con la prueba de ADN del VHB, la prueba de detección de HBeAg tiene una alta sensibilidad pero una especificidad más baja para predecir el riesgo de transmisión maternoinfantil.

3.2.2 Justificación de la recomendación

El grupo de elaboración de las directrices emitió una recomendación general de carácter condicional a favor de usar la prueba de detección de HBeAg, en aquellos lugares donde no se dispone de la prueba de ADN del VHB, para determinar si se reúnen los criterios para la profilaxis con tenofovir. El grupo reconoció que la cuantificación del ADN del VHB es el método de referencia para determinar si las embarazadas reúnen los criterios para la profilaxis con tenofovir dirigida a prevenir la transmisión maternoinfantil. Sin embargo, sobre la base de la evidencia existente, se decidió que la eficacia diagnóstica de la prueba de detección del HBeAg es aceptable y que esta puede usarse, por consiguiente, como opción alternativa en lugares donde se tiene poco acceso a métodos de cuantificación de ADN del VHB.

Equilibrio entre beneficios y riesgos

Beneficios

El uso de la prueba de detección del HBeAg puede aumentar el acceso de las embarazadas con la infección por el VHB a los análisis de laboratorio y a la profilaxis con tenofovir, y por ende reducir la incidencia de la transmisión maternoinfantil en entornos de ingresos bajos.

Riesgos

Los posibles riesgos son el uso excesivo de la profilaxis con tenofovir (uso en mujeres con un riesgo bajo de transmisión maternoinfantil del VHB) y su uso insuficiente (ninguna profilaxis en mujeres con un alto riesgo de transmisión maternoinfantil del VHB). La recomendación puede llevar a pensar que la prueba de detección del HBeAg es el método preferido u óptimo para evaluar el cumplimiento de los criterios para la profilaxis con tenofovir, lo cual podría menoscabar los esfuerzos por aumentar el acceso a la prueba de ADN del VHB. La recomendación también puede llevar a la idea errónea de que el uso del HBeAg para determinar si se cumplen los criterios para la profilaxis con tenofovir en mujeres embarazadas también se presta para determinar si se cumplen los requisitos para el tratamiento en toda persona con la infección por el VHB. No obstante, el grupo de elaboración de las directrices determinó que hay buena probabilidad de que los beneficios pesen más que los posibles riesgos.

Valores, preferencias y aceptabilidad

Algunas embarazadas atribuyen al uso de antivirales para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB un valor muy superior a los temores que puedan despertar los riesgos vinculados con la exposición innecesaria al FDT y la posibilidad de efectos adversos (31) (sección 3.1.2, “Valores y preferencias”).

Ciento cincuenta y tres trabajadores de salud, 56 directores de programas y 81 representantes de la sociedad civil expresaron sus puntos de vista en una consulta por internet realizada por la OMS. Los encuestados consideraron admisible el uso de la prueba de detección del HBeAg en mujeres embarazadas para orientar el uso de la profilaxis con tenofovir. Las ventajas señaladas fueron la reducción de los costos, un mayor acceso de las embarazadas a pruebas de laboratorio y una mayor equidad en beneficio de los grupos desfavorecidos (véase el anexo 4 en internet).

Factibilidad

El personal de salud, los directores de programas y los representantes de la sociedad civil que respondieron a la consulta por internet indicaron que era factible usar las pruebas de detección del HBeAg para determinar si se reúnen los requisitos para la profilaxis con tenofovir. Las dificultades mencionadas fueron los costos y la disponibilidad de las pruebas de detección del HBeAg, la capacitación del personal de salud y la educación de las mujeres con infección por el VHB.

Equidad y derechos humanos

La cuantificación del ADN del VHB es la prueba de referencia para determinar si se reúnen los criterios para la profilaxis con tenofovir en embarazadas que han dado positivo al HBsAg con la finalidad de prevenir la transmisión materno-infantil del VHB. Sin embargo, en algunos lugares se tiene poco acceso a los métodos de cuantificación de ADN del VHB, especialmente en zonas rurales remotas donde los servicios de atención prenatal reciben muchas consultas. Hacer hincapié en la necesidad de aumentar el acceso a pruebas de ADN del VHB más baratas e impulsar el uso de la prueba de detección del HBeAg como marcador alternativo para cuantificar el ADN del VHB son medidas que podrían redundar en una mayor disponibilidad de pruebas a un precio asequible y en el subsiguiente acceso a la profilaxis con tenofovir. Todo ello reduciría las faltas de equidad en el acceso que tienen las embarazadas en lugares donde hay poco acceso a las pruebas y a la profilaxis.

Recursos

Las consecuencias económicas de elegir entre la prueba de cuantificación de ADN del VHB o y la prueba de HBeAg dependen del precio relativo de estas pruebas y variarían de un país a otro, pero las razones de costo-eficacia de las estrategias basadas en una u otra prueba son muy similares (cuadro 1).

3.2.3 Aspectos de la puesta en práctica que deben examinarse

- La cuantificación del ADN del VHB es el método de referencia para determinar si se reúnen los requisitos para la profilaxis con tenofovir en mujeres embarazadas a efectos de prevenir la transmisión materno-infantil del VHB. En algunos lugares sigue habiendo poco acceso a las pruebas de cuantificación del ADN del VHB (por concepto de los costos, la disponibilidad de las pruebas, la disponibilidad de las plataformas para realizarlas y la calidad de las pruebas). Es preciso continuar las medidas para aumentar el acceso a pruebas de cuantificación del ADN del VHB y reducir los precios.
- Las pruebas que se usan actualmente tienen que satisfacer determinadas normas de calidad, inocuidad y eficacia diagnóstica (en cuanto a sensibilidad y especificidad, tanto analíticas como clínicas).³

3.2.4 Lagunas en materia de investigación

- La evaluación de medidas para lograr que los grupos vulnerables tengan acceso a los servicios de salud sin estigma ni discriminación.

³ Las pruebas deberán satisfacer los criterios de aceptación mínimos, ya sea los de la OMS para la precalificación de pruebas de diagnóstico in vitro, o los de un examen normativo riguroso para este tipo de pruebas. Todas las pruebas de diagnóstico in vitro deberán usarse de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes y, siempre que sea posible, en instalaciones que estén inscritas en un plan nacional o internacional de evaluación externa de la calidad.

- La evaluación de modelos de prestación de servicios para proporcionar las pruebas de laboratorio y la profilaxis con tenofovir, incluso a los grupos vulnerables.
- La elaboración de PDR con una mayor exactitud diagnóstica para la detección del HBeAg.
- La evaluación de la eficacia diagnóstica de las pruebas de detección del HBeAg cuando existe una coinfección por el VHC o el VHD y en diferentes genotipos.
- La evaluación de la eficacia diagnóstica de las pruebas de detección del HBeAg que se consiguen en diferentes regiones de la OMS.

CAPÍTULO 4. CONSIDERACIONES PARA LA PUESTA EN PRÁCTICA

4.1 Consideraciones y principios generales

Varios parámetros constituyen la clave de la planificación de una estrategia para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en diferentes países y contextos. Entre ellos figuran las características epidemiológicas de la infección por el VHB (la prevalencia de infección crónica por el VHB y de valores elevados de ADN del VHB o de resultados positivos al HBeAg en personas que tienen la infección por el VHB); la cobertura de los servicios de vacunación, entre ellos los de la administración a tiempo de la dosis al nacer contra la hepatitis B; la disponibilidad de productos básicos para el diagnóstico y tratamiento; la experiencia con la administración de pruebas de laboratorio; y la profilaxis con antivirales en el parto.

4.1.1 Prevalencia de infección crónica por el virus de la hepatitis B

La OMS recomienda vacunar a todos los lactantes contra la hepatitis B, primero con una dosis oportuna al nacer en cualquier contexto (6), independientemente de si es endémica o no la infección por el VHB. En los lugares donde la prevalencia de infección por el VHB es intermedia (2-8%) o alta (> 8%), la vacunación de todos los lactantes ha surtido un gran efecto y es costo efectiva (37). Los resultados de la modelización de los efectos y del análisis del costo eficacia que se efectuaron para formular las presentes directrices apuntan a que en los lugares donde la infección es altamente endémica, lograr una alta cobertura con la dosis oportuna al nacer, seguida de otras dos o tres dosis, surtirá el mayor efecto al menor costo (véase el anexo 3 en internet). Algunos países donde la infección es poco endémica han elegido, sin embargo, estrategias selectivas para prevenir la transmisión maternoinfantil basadas en realizar a las embarazadas las pruebas de detección para determinar cuáles tienen la infección. Estos países ya han estado llevando a cabo intervenciones parecidas a la profilaxis en el parto que se recomienda en las presentes directrices, a pesar de no haber puesto en práctica la vacunación infantil universal contra la hepatitis B como se indica en las recomendaciones de la OMS.

4.1.2 Prevalencia de elegibilidad para la profilaxis con tenofovir en mujeres infectadas por el VHB en edad fértil

En mujeres en edad reproductiva con infección crónica por el VHB, la prevalencia de positividad al HBeAg en correlación con una viremia alta según el ADN del VHB varía de una región a otra (38) y, como resultado, el riesgo de transmisión perinatal también varía (11, 12). Las Regiones de África y del Pacífico Occidental tienen, y siempre han tenido, la prevalencia más alta de la infección por el

VHB (1), pero difieren en cuanto a la prevalencia de positividad al HBeAg. La prevalencia de positividad al HBeAg en mujeres en edad reproductiva con la infección por el VHB suele ser mayor en la Región del Pacífico Occidental que en otras regiones, mientras que la Región de África tiene una prevalencia más baja (38, 39). La introducción de la vacuna contra la hepatitis B como parte del PAI ha redundado en una mejor prevención de la transmisión horizontal en los últimos decenios. Como resultado, la proporción de infecciones crónicas por el VHB atribuibles a la transmisión horizontal ha disminuido. La infección perinatal ahora representa una proporción más alta de la transmisión restante, tanto en la Región del Pacífico Occidental como en la Región de África.

4.1.3 Cobertura de vacunación de los lactantes

En el 2018, la cobertura mundial con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B fue alta (84%) (8). Sin embargo, hubo casos atípicos y algunos países siguen luchando por alcanzar una alta cobertura. En los lugares donde la cobertura con la tercera dosis sigue siendo baja, se torna imprescindible aumentarla para eliminar la transmisión horizontal. Tres de las seis oficinas regionales de la OMS —las del Pacífico Occidental, Europa y Asia Sudoriental— cuentan con mecanismos para verificar los adelantos alcanzados en relación con la meta de control de la hepatitis B mediante la vacunación (40, 41). La Región del Mediterráneo Oriental todavía está estableciendo su proceso, mientras que la Región de África primero se propone dejar sentadas las políticas relativas a la dosis al nacer. En la Región de las Américas ya se han emprendido pruebas piloto para verificar el logro de la meta de 0,1% para la eliminación.

4.1.4 Cobertura de la dosis oportuna al nacer de la vacuna

En el 2018, la cobertura con la dosis oportuna al nacer seguía siendo heterogénea (de 4% en la Región de África a 83% en la Región del Pacífico Occidental). En los lugares donde la cobertura con la dosis oportuna al nacer sigue siendo baja, aumentarla reviste prioridad por dos razones. Primero, una dosis oportuna al nacer seguida de otras dos o tres dosis es la intervención que produce el mayor efecto por el menor costo (véase el anexo 3 en internet). Segundo, los estudios que han demostrado la eficacia de la profilaxis con antivirales se han realizado solamente en el contexto del uso ordinario de la vacunación del lactante (que incluye una dosis oportuna al nacer) (véase el anexo 1 en internet). Actualmente se desconoce la eficacia de la profilaxis con antivirales en el periparto sin la dosis al nacer. Sin embargo, este vacío en el conocimiento podría llenarse mediante futuras investigaciones en este campo.

4.1.5 Disponibilidad de productos básicos

La disponibilidad de los medicamentos y análisis diagnósticos que se necesitan para la profilaxis con antivirales en el periparto varía. El FDT ya no está protegido por ninguna patente y, por consiguiente, se supone que se puede adquirir en cualquier país del mundo por US\$ 2,5 al mes o menos (42). En la práctica,

en algunos países la ausencia de programas nacionales puede propiciar su obtención fragmentada, altos márgenes de utilidad dentro del país y precios más altos en general. Las pruebas de ADN del VHB pueden obtenerse por apenas US\$ 15 por prueba. El mejor precio de mercado actual de las pruebas de laboratorio para la detección del HBeAg es de US\$ 7,5, y en el caso de las pruebas de diagnóstico rápido para detectar el HBeAg, el precio varía de US\$ 0,5 a US\$ 1,3. Sin embargo, la infraestructura vinculada con las pruebas de diagnóstico in vitro difiere de un país a otro. Por último, también varían la disponibilidad y el precio de la IgHB. En África subsahariana es donde más escasea. Se consigue principalmente en el sector privado a precios altos.

4.1.6 Experiencia con la profilaxis en el periparto

Varios países donde la infección por el VHB era altamente endémica han logrado grandes adelantos en cuanto al control de la hepatitis B mediante una alta cobertura de la vacunación, incluida la dosis oportuna al nacer (43). En vista de que los casos de infección en los bebés de madres con valores elevados de ADN del VHB que habían recibido una dosis de la vacuna oportuna al nacer, seguida de otras dos o tres dosis, constituyen en este momento una fuente de infecciones perinatales residuales (43, 44), en la mayoría de las regiones se han emprendido programas de profilaxis en el periparto (15, 45). En algunas de ellas, sin embargo, en particular la Región de África, todavía se tiene poca experiencia con este tipo de profilaxis.

4.2 Aspectos regionales

Las distintas regiones de la OMS se enfrentan a situaciones diferentes con respecto a estos parámetros. Como resultado, la aplicación de las presentes directrices puede variar de una región a otra. La evaluación de las diferentes situaciones que se presenta a continuación se basa en diversas interacciones entre las oficinas regionales de la OMS y los ministerios de salud de los Estados Miembros.

4.2.1 Región de África

La Región de África se caracteriza por la intensa actividad endémica de la infección por el VHB, pero también por una prevalencia de positividad al HBeAg en mujeres en edad reproductiva más baja que la de la Región de Asia Sudoriental; una cobertura subóptima con la vacunación habitual del lactante; una cobertura baja de vacunación con la dosis al nacer contra la hepatitis B; y escasez de infraestructura para el diagnóstico in vitro y de productos básicos (incluida la IgHB). En este contexto, las primeras medidas encaminadas a poner en práctica las políticas en torno a la dosis al nacer de la vacuna contra la hepatitis B producirían el mayor efecto al menor costo (véase el anexo 3 en internet). Los esfuerzos iniciales por introducir una dosis oportuna al nacer pueden comenzar con las mujeres que dan a luz en centros de salud (en el 2019, 59,5% de las

embarazadas dieron a luz en un centro de salud) (46). Será preciso redoblar los esfuerzos por alcanzar a las mujeres que dan a luz en la comunidad. A partir del 2021, el apoyo de Gavi, la Alianza para las Vacunas, facilitará la introducción de una dosis al nacer de la vacuna contra la hepatitis B en el calendario del PAI (47). El costo de una monodosis de esta vacuna es bajo (US\$ 13), inferior al umbral para el copago nacional de las vacunas patrocinadas por Gavi (47). Por consiguiente, el apoyo económico de Gavi de acuerdo con la política actual se destinará principalmente a financiar actividades en lugar de a comprar vacunas. Aunque las medidas para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB en la Región de África deben centrarse en la dosis oportuna al nacer, llevar a cabo proyectos piloto sobre la profilaxis en el periparto también permitiría adquirir experiencia sobre el terreno. Los proyectos de investigación en los que se examina la eficacia de la profilaxis en el periparto cuando no se administra IgHB o una dosis al nacer podría asimismo dar lugar a nuevas opciones programáticas en un futuro.

4.2.2 Región de las Américas

La Región de las Américas se caracteriza por la poca actividad endémica de la infección por el VHB, ya que apenas existen focos aislados de intensa actividad, en particular en las poblaciones indígenas. Se calcula que la prevalencia regional del HBsAg en niños de 5 años de edad es de < 0,1%. La prevalencia del HBeAg en mujeres en edad reproductiva varía. Para el 2018, 26 países y territorios habían introducido la vacunación de todos los niños con una dosis oportuna al nacer en sus calendarios de vacunación nacionales, y la cobertura regional era de 72%. En el 2019, otros cuatro países introdujeron la dosis al nacer para todos los niños. Esto representa casi 92% del total de la cohorte de bebés nacidos en la Región. En el 2016, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) aprobó el marco ETMI Plus para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH, la sífilis, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas (48). En los últimos años, el contexto nacional ha facilitado algunas experiencias iniciales con la profilaxis en el periparto en unos cuantos países. En el 2017, 24 países estaban aplicando pruebas de detección del HBsAg a las embarazadas de manera sistemática, y 22 países proporcionan IgHB a los recién nacidos expuestos. La aplicación de las presentes directrices para la profilaxis en el periparto facilitaría la prevención de más infecciones perinatales por el VHB.

4.2.3 Región del Mediterráneo Oriental

La Región del Mediterráneo Oriental se caracteriza por una situación endémica intermedia de la infección por el VHB y una baja prevalencia del HBeAg en mujeres en edad reproductiva con la infección por el VHB. En términos generales, la cobertura con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B es alta (82%) y la cobertura con la dosis al nacer es baja (33%). Hay poca experiencia con la profilaxis en el periparto. En este contexto, las iniciativas dirigidas a aumentar la cobertura con la dosis oportuna al nacer deben recibir una atención prioritaria.

4.2.4 Región de Europa

La Región de Europa se caracteriza por una actividad endémica de la infección por el VHB entre baja e intermedia en la mayoría de sus Estados Miembros, y por una prevalencia baja del HBeAg en mujeres en edad reproductiva con la infección por el VHB. Sin embargo, varios países en el Cáucaso meridional y Asia central, así como un puñado de países en Europa oriental y central, tenían un perfil endémico elevado antes de introducir la vacunación universal. Además, los migrantes que han nacido en países donde la actividad endémica es alta muestran una mayor prevalencia de infección por el VHB. En términos generales, la cobertura con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B es alta (84%), pero en el 2019 cuatro Estados Miembros no habían puesto en práctica la vacunación de todos los lactantes contra la hepatitis B a escala nacional debido a la poca actividad endémica (1). Algunos Estados Miembros de la Región de Europa (principalmente países de ingresos altos con una prevalencia baja de partida de la infección por el VHB) no han puesto en marcha la vacunación universal contra la hepatitis B y dependen, más bien, de la prevención focalizada de la transmisión perinatal a base de aplicar la prueba de detección a todas las embarazadas y la dosis al nacer a los bebés de madres que dan positivo al HBsAg.

La puesta en práctica de las presentes directrices para la profilaxis en el parto facilitaría aún más la prevención de las infecciones por VHB perinatales, en particular en países donde no se usa la vacunación universal contra la hepatitis B.

4.2.5 Región de Asia Sudoriental

La Región de Asia Sudoriental es heterogénea en cuanto a las características epidemiológicas de la infección por el VHB. En algunos países (Sri Lanka, por ejemplo) esta infección muestra una actividad endémica intermedia o baja. En otros (por ejemplo, Indonesia, la República Popular Democrática de Corea y Tailandia) la infección por el VHB es altamente endémica y la prevalencia de positividad al HBeAg es elevada en mujeres en edad reproductiva con la infección por el VHB. Además, en contextos donde la infección es moderadamente endémica, algunas poblaciones indígenas muestran una mayor prevalencia de la infección por el VHB (49). En el 2018 la cobertura con la tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B fue alta (89%) y la de la dosis al nacer fue intermedia (48%). Ocho de once Estados Miembros ofrecen una dosis universal al nacer. Sin embargo, dos de los cuatro Estados Miembros que ya alcanzaron la meta de prevalencia del HBsAg de 1% en los niños de 5 años de edad no tenían incluida una dosis oportuna al nacer en su calendario de vacunación (50). Se tiene alguna experiencia con la profilaxis en el parto en lugares donde la infección por el VHB es altamente endémica y donde la transmisión perinatal es común, como en Tailandia (15). La puesta en práctica de las presentes directrices para la profilaxis en el parto facilitaría la prevención de las infecciones perinatales por el VHB, especialmente en aquellos Estados Miembros que podrían decidir

no adoptar la dosis de vacuna al nacer en vista de la baja prevalencia del HBsAg ya conseguida con las tres dosis existentes de vacuna contra la hepatitis B.

4.2.6 Región del Pacífico Occidental

En la Región del Pacífico Occidental, alrededor de 115 millones de personas tenían la infección por el VHB en el 2015 y la prevalencia regional de la infección crónica por el VHB se calculaba en 6,2% (1). Cuando se introdujo la vacunación contra la hepatitis B en los años noventa, en la mayoría de los Estados Miembros la infección por el VHB era altamente endémica y había una alta prevalencia de positividad al HBeAg (51). La Región del Pacífico Occidental fue la primera en fijar una meta de vacunación para el control de la infección por el VHB, con miras a lograr una prevalencia del HBsAg de 2% en los niños de 5 años de edad para el año 2012 (52). En el 2018, la cobertura con la dosis al nacer y con la tercera dosis de la vacuna contra la hepatitis B fue alta en total (83% y 90%, respectivamente), aunque varios Estados Miembros siguen teniendo dificultad para lograr una cobertura alta (53). En el 2018, nueve de 25 Estados Miembros y áreas que presentaron información habían logrado una cobertura de 95% con la dosis oportuna al nacer, mientras que 13 de 27 Estados Miembros y áreas habían logrado una cobertura de 95% con la tercera dosis de vacuna. En su totalidad, la Región alcanzó la meta del 2017 de una prevalencia del HBsAg de 1% en los niños 5 años de edad. Sin embargo, debido a sus grandes poblaciones y a que algunos Estados Miembros tenían una prevalencia de infección por el VHB muy alta en la población en general, las infecciones en niños vacunados siguen representando un gran número de las infecciones perinatales. En el 2017, el Comité Regional para el Pacífico Occidental aprobó el marco regional para la triple eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la hepatitis B y la sífilis en Asia y el Pacífico, 2018-2030 (54). Este marco propone un enfoque coordinado para lograr la triple eliminación de la transmisión materno-infantil de la infección por el VIH, la infección por el VHB y la sífilis mediante el acceso a buenos servicios de salud reproductiva de la madre, el recién nacido y el niño. Varios Estados Miembros en la Región del Pacífico Occidental han encabezado iniciativas para reducir aún más la transmisión materno-infantil mediante el uso de la profilaxis con antivirales y el seguimiento de los lactantes expuestos, entre otras medidas (55, 56). En China se han ofrecido pruebas prenatales para la detección del VIH, la hepatitis B y la sífilis a todas las embarazadas desde el 2011, y diversos ejercicios de modelización del 2015 que se realizaron para calcular los efectos de las intervenciones sobre la epidemia de la infección por el VHB suscitaron debates en torno a las posibilidades de dirigir más concretamente la estrategia de prevención de la infección por el VHB hacia la eliminación. En el 2017 se establecieron intervenciones integrales para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VHB en tres provincias como parte de los proyectos piloto en torno a la triple eliminación. En el 2018, Malasia inició proyectos piloto para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VHB en cuatro estados. En el 2019, Mongolia actualizó sus directrices nacionales para

la eliminación de la transmisión maternoinfantil a fin de incluir las infecciones por el VHB y el HCV. Camboya y Viet Nam han elaborado planes de acción nacionales para la triple eliminación, y Filipinas y Papua Nueva Guinea están en proceso de elaborar marcos nacionales. Las presentes directrices apoyarán a los países con la introducción y ampliación de la profilaxis con antivirales para reducir aún más la transmisión maternoinfantil del VHB.

CUADRO. 1. Elementos clave del contexto para orientar las políticas para la prevención de la transmisión materno-infantil del virus de la hepatitis B en las seis regiones de la OMS

	Región de África	Región de las Américas	Región del Mediterráneo Oriental	Región de Europa	Región de Asia Sudoriental	Región del Pacífico Occidental
Prevalencia del HBsAg en la población (%) en el 2015 ^a	3% (2-4,7%)	0,2% (0,1-0,5%)	1,6% (1,2-2,1%)	0,4% (0,2-0,8%)	0,7% (0,5-1,6%)	0,9% (0,6-1,3%)
Prevalencia del HBsAg en menores de 5 años (%) ^b	2,34%	0,07%	0,69%	0,21%	0,26%	0,38%
Positividad al HBeAg (%) en mujeres en edad reproductiva ^c	26% (21,2-30,6%)	28,3% (24,1-33,9%)	27,3% (21,6-33,9%)	27,3% (22,2-31,9%)	29,3% (21,7-36,1%)	29,3% (24,1-34,9%)
Cobertura con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B (intervalo de valores en los países) ^d	76% (25-99%)	81% (60-99%)	82% (42-99%)	84% (52-99%)	89% (78-99%)	90% (44-99%)
Cobertura con la dosis oportuna al nacer (intervalo de valores en los países) ^d	4%	72% (55-95%)	33% (18-89%)	39% (60-99%)	48% (7-99%)	83% (25-100%)
Cobertura de atención prenatal por lo menos una vez (%), por su propia salud ^e	52,5%	89%	70%	100%	49%	80%
Partos atendidos por personal capacitado (%)	59,5%	96,5%	89%	99%	77%	96%

ADN, ácido desoxirribonucleico; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; IgHB: inmunoglobulina antihepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HB: virus de la hepatitis B;

PAAN: prueba de amplificación del ácido nucleico; PDR: prueba de diagnóstico rápido; PID: personas que se inyectan drogas; VHB: virus de la hepatitis B.

^a Global hepatitis report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.

^b Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, 2017.

^c Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. BMC Infect Dis 2012;12:131.

^d Proceso de notificación conjunta de la OMS y el UNICEF, 2019.

^e Antenatal care (sitio de Internet), UNICEF; PAI: Programa Ampliado de Inmunización; <https://data.unicef.org/topic/maternal-health/antenatal-care/#status>

^f En la Región de Europa, casi la mitad de los países no practican la vacunación universal con la dosis al nacer y dependen, más bien, de la prevención focalizada de la transmisión perinatal mediante la aplicación de pruebas de detección a todas las embarazadas y de la dosis al nacer a los hijos de madres que dan positivo al HBsAg.

	Región de África	Región de las Américas	Región del Mediterráneo Oriental	Región de Europa	Región de Asia Sudoriental	Región del Pacífico Occidental
Experiencia del país con la profilaxis en el periparto	Muy limitada	6 países	Limitada	Países de ingresos altos	3 países	9 countries
Prevalencia del HBsAg en grupos minoritarios (indígenas, PID, migrantes)	No disponible (alta endemicidad)	Indígenas: 2-7% a > 8%	-	Migrantes nacidos en países de alta actividad endémica	PID: 0,8-14%	Selected key populations
Precio de la IgHB	US\$ 150–200	US\$ 18	No hay datos	No hay datos	US\$ 70–110	US\$ 10–50
Disponibilidad de la IgHB	Limitada en el mercado privado. Proporcionada en la atención terciaria en Sudáfrica y Namibia	Usada en 22 de 28 países	No hay datos	28 de 43 países que informan a la OMS; encuesta en Europa	Se consigue en el sector privado en unos cuantos Estados Miembros	Varía de un país a otro
Precio de la prueba de detección de ADN del VHB	US\$ 30–100	US\$ 14–50	No hay datos	US\$ 20–70	US\$ 30–50	US\$ 30–100
Disponibilidad de los métodos de diagnóstico	PDRs están disponibles pero son de calidad variable. Acceso limitado a la prueba GeneXpert para el ADN del VHB	No hay datos acerca del HBeAg; 19 de 29 países tienen acceso a pruebas de detección de ADN del VHB, algunos por medio del sector privado	En curso	Se consigue tanto en el sector público como en el privado	La prueba de ADN del VHB se consigue en muchos países, pero a menudo por medio de laboratorios centralizados	
Proceso de verificación del PAI ya adoptado	Todavía no	Realización de pruebas piloto	En curso	Sí	Sí	Sí

CAPÍTULO 5. MONITOREO Y EVALUACIÓN

5.1 Indicadores centrales de la *Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas*

La prevención de la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B es una intervención medular de la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas (3). Esta intervención medular consta de la dosis de la vacuna contra la hepatitis B oportuna al nacer y de otras intervenciones, incluida la profilaxis en el parto. El marco de seguimiento y evaluación de la estrategia mundial (3) comprende varios indicadores para la evaluación de esta intervención central. Los indicadores de la cobertura de los servicios son los siguientes:

- cobertura con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B (indicador C.3.b); y
- cobertura con las intervenciones orientadas a prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB (indicador C.3.a).

El indicador del impacto es la incidencia acumulada de infección crónica por el VHB en niños de 5 años de edad (indicador C.9.a), que es también uno de los indicadores de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (24). Como la infección crónica por el VHB es asintomática en su mayor parte, la prevalencia de HBsAg en niños de 5 años de edad es un marcador indirecto de su incidencia acumulada (4). El método de medición que sirve de referencia es una encuesta para detectar el marcador biológico (4). Sin embargo, la potencia estadística de las encuestas para la detección de dicho marcador disminuye a medida que disminuye la prevalencia.

5.2 Otros indicadores que pueden orientar la puesta en práctica de los programas

Además de los indicadores centrales (C.3.a, C.3.b y C.9.a), varios indicadores pueden facilitar la puesta en práctica de los programas (cuadro 2). La mayoría de estos indicadores tienen equivalentes en los marcos de seguimiento y evaluación de la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis (57). Se presentan, por tal motivo, oportunidades para lograr sinergia entre los sistemas de información y, de esa forma, mejorar las actividades de seguimiento y evaluación.

Indicadores del contexto

Dos indicadores cuyo seguimiento se realiza por medio del programa de salud materna e infantil pueden suministrar información contextual importante sobre la

factibilidad de administrar profilaxis en el periparto para prevenir la transmisión maternoinfantil del VHB.

1. **La cobertura de la atención prenatal** puede suministrar información sobre la capacidad del sistema de salud para llegar a las embarazadas a efectos de iniciar el uso de pruebas de detección de la infección por el VHB.
2. **La proporción de partos atendidos por personal capacitado** puede suministrar información sobre la capacidad del sistema de salud para llegar a los recién nacidos a efectos de ofrecerles las intervenciones aplicadas al nacer, incluida la administración de la dosis al nacer y de IgHB.

Indicadores de procesos y rendimiento

Diversos indicadores pueden captar la secuencia entre las pruebas iniciales, la remisión a servicios de salud y la iniciación de la profilaxis en el periparto. Las fuentes de información relativas a estos indicadores son los registros de los programas, en particular los de atención prenatal, los de métodos de diagnóstico in vitro, los de maternidad y los de vacunación.

1. **Indicadores relativos a las madres a las que se les realiza alguna prueba de detección.** Son la proporción de madres sometidas a pruebas de detección del HBsAg; la proporción que da positivo al HBsAg; y la proporción sometida a pruebas de ADN del VHB o de detección del HBeAg.
2. **Indicadores relativos a la atención médica de las madres.** Son la proporción de madres que dan positivo al HBsAg y cumplen los requisitos para la profilaxis, así como la proporción que cumple los requisitos y recibe antivirales.
3. **Indicadores relativos a la atención médica de los lactantes.** Son la proporción de lactantes expuestos que reciben una dosis oportuna al nacer; la de lactantes expuestos que reciben IgHB; la de todos los lactantes que reciben una dosis oportuna al nacer; y la de lactantes expuestos sometidos a pruebas para la detección de la infección entre los 7 y 12 meses de edad.

Indicador de resultados

La tasa de transmisión maternoinfantil es la incidencia de infección por el VHB en recién nacidos cuyas madres han dado positivo al HBsAg. Se calcula dividiendo el número de lactantes con resultados positivos al HBsAg en la prueba serológica posterior a la vacunación por el número de lactantes sometidos a la prueba entre los 7 y los 12 meses de edad (1 a 2 meses después de recibir la última dosis de vacuna, de conformidad con el documento de posición de la OMS en materia de vacunación). La fuente de datos es la del seguimiento de los recién nacidos cuyas madres han dado positivo al HBsAg (55).

Indicador del impacto

El indicador del impacto es la incidencia acumulada de infección crónica por el VHB en niños de 5 años de edad (indicador C.9.a). La prevalencia de HBsAg en niños de 5 años de edad se mide mediante encuestas a base del uso de marcadores biológicos (4).

5.3 Medición de los avances hacia la eliminación

Indicadores relativos a la cobertura de los servicios

Según los modelos matemáticos que se elaboraron para fundamentar la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, para alcanzar una prevalencia de HBsAg de 0,1% en los niños de 5 años de edad, es necesario lograr una cobertura de 90%, tanto con la tercera dosis de vacuna contra la hepatitis B (C.3.a) como con las medidas para prevenir la transmisión maternoinfantil, que pueden comprender una dosis oportuna al nacer, con o sin profilaxis en el parto (C.3.b) (3). Estas metas de cobertura deben alcanzarse para el 2030.

Indicadores del impacto

De acuerdo con la Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas, el hito mundial para el 2020 será el logro de una prevalencia del HBsAg de < 1% en niños de 5 años de edad. Esta meta se puede alcanzar mediante la vacunación, incluida la dosis al nacer, y se puede medir mediante encuestas de evaluación de marcadores biológicos destinadas a calcular la prevalencia de infección por el VHB en la población infantil (4). En el anexo 5 en internet de las presentes directrices se describe el marco conceptual de un método que se puede usar en distintas regiones para validar el logro de la meta del control de la hepatitis B —una prevalencia de 1% para el 2020— mediante la vacunación. Este marco se elaboró a partir de los protocolos de verificación de la Región de Asia Sudoriental (40) y de la Región del Pacífico Occidental (41), y podría usarse en las regiones que todavía no tienen un marco conceptual para la verificación. Lograr la meta de prevalencia fijada para el 2020 allanará entonces el camino para alcanzar la del 2030, más ambiciosa, de reducir la prevalencia de la infección por el VHB a 0,1%. Las presentes directrices definen las intervenciones necesarias para alcanzar la meta establecida para el 2030. Los métodos que se usarán para validar la eliminación requieren más trabajo. A medida que baje la prevalencia del HBsAg en los niños de 5 años de edad, se reducirá cada vez más la posibilidad de usar encuestas para evaluar el marcador biológico debido a los costos y a la falta de la potencia estadística necesaria para medir una prevalencia muy baja. Los métodos usados para validar la eliminación redundarán en un mayor énfasis en el seguimiento prospectivo de los niños nacidos de madres con la infección por el VHB. Después podrían usarse técnicas de modelización matemática para combinar los datos del seguimiento

prospectivo de los hijos nacidos de madres con la infección por el VHB con los datos de las encuestas de evaluación del marcador biológico a efectos de calcular la prevalencia de HBsAg en los niños de 5 años de edad.

5.4 Diseminación del marco de seguimiento y evaluación

El marco de seguimiento y evaluación aquí descrito será dado a conocer, junto con las presentes directrices, en la próxima versión de las directrices sobre la información estratégica en materia de hepatitis, así como en futuros documentos de orientación sobre la triple eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis y el virus de la hepatitis B.

CUADRO. 2. Marco de seguimiento e indicadores relativos a la prevención de la transmisión maternoinfantil del virus de la hepatitis B mediante la profilaxis en el periparto

Nivel	Tipo de indicador		Definición del indicador en materia de prevención de la transmisión maternoinfantil del VHB				Indicador equivalente para el VIH y la sífilis	
	Indicador	Numerador	Denominador	Fuente de datos	VIH	Sífilis		
Contexto	Atención prenatal	Cobertura de la primera consulta de atención prenatal	Número de mujeres que acudieron a un mínimo de una consulta prenatal	Número de embarazadas	Programa de salud maternoinfantil	Sí	Sí	
	Partos	Cobertura de partos atendidos por personal de salud	Número de partos atendidos por personal de salud	Número de partos	Programa de salud maternoinfantil	Sí	Sí	
Procesos y desempeño de servicios	Pruebas de detección	Proporción de mujeres sometidas a pruebas de detección del HBSAg	Número de mujeres sometidas a pruebas de detección del HBSAg	Número de mujeres con un mínimo de una consulta prenatal	Registros de monitoreo de la atención prenatal; registros de pruebas de diagnóstico <i>in vitro</i>	Sí	Sí	
		Proporción de mujeres con resultados positivos al HBSAg	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg	Número de mujeres sometidas a la prueba de detección del HBSAg	Registros de monitoreo de la atención prenatal; registros de pruebas de diagnóstico <i>in vitro</i>	Sí	Sí	
		Proporción de mujeres con resultados positivos al HBSAg sometidas a la prueba de ADN del VHB o de detección del HBeAg	Número de mujeres sometidas a la prueba de ADN del VHB o de detección del HBeAg	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg	Registros de monitoreo de la atención prenatal; registros de pruebas de diagnóstico <i>in vitro</i>	Sí	Sí	
Atención médica de la madre	Proporción de madres con resultados positivos al HBSAg que reúnen los criterios para la profilaxis	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg que reúnen los criterios para la profilaxis	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg o prueba de ADN del VHB o de detección del HBeAg	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg	Registros de monitoreo de la atención prenatal; registros de pruebas de diagnóstico <i>in vitro</i>	Sí	Sí	
		Proporción de mujeres que reciben antivirales profilácticos si reúnen los criterios	Número de mujeres que reciben antivirales profilácticos si reúnen los criterios	Número de mujeres con resultados positivos al HBSAg que reúnen los criterios para la profilaxis	Registros de monitoreo de la atención prenatal	Sí	Sí	

Nivel	Tipo de indicador	Definición del indicador en materia de prevención de la transmisión maternoinfantil del VHB			Indicador equivalente para el VIH y la sífilis	
		Indicador	Numerador	Denominador	VHB	Sífilis
Atención médica del lactante	Proporción de recién nacidos expuestos que reciben una dosis oportuna al nacer	Número de recién nacidos expuestos que reciben la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida	Número de recién nacidos cuyos madres dieron positivo al HBsAg	Registros de maternidad; registros de vacunación	No	No
	Proporción de recién nacidos expuestos que reciben IgHB	Número de recién nacidos que reciben IgHB	Número de recién nacidos con resultados positivos al HBsAg	Registros de maternidad	No	No
	Proporción de todos los recién nacidos que reciben una dosis oportuna al nacer	Número de recién nacidos que reciben la vacuna contra la hepatitis B en las primeras 24 horas de vida	Número de recién nacidos	Registros de maternidad; registros de vacunación	No	No
Tasa de transmisión maternoinfantil	Proporción de lactantes sometidos a pruebas de detección de infecciones entre los 7 y 12 meses de edad ^a	Número de lactantes sometidos a pruebas de detección entre los 7 y 12 meses de edad ^a	Número de recién nacidos cuyos madres dieron positivo al HBsAg	Registros de los programas	Sí	Sí
	Incidencia de infección por el VHB en los hijos de mujeres con resultados positivos al HBsAg	Número de recién nacidos con resultados positivos al HBsAg en la prueba serológica posterior a la vacunación	Número de lactantes sometidos a la prueba de detección entre los 7 y los 12 meses de edad	Monitoreo de los recién nacidos de madres con resultados positivos al HBsAg	Sí	Sí
Resultado						
Efecto	Incidencia acumulada de infección por el VHB en niños de 5 años de edad ^b	Número de niños con resultados positivos al HBsAg	Número de niños sometidos a la prueba de detección	Encuesta serológica; modelización matemática	No	No

IgHB: inmunoglobulina antinepatitis B; HBeAg: antígeno e del virus de la hepatitis B; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VHB: virus de la hepatitis B.

^a Los niños pueden ser sometidos a la prueba de detección una vez que han recibido la tercera dosis.

^b La prevalencia de positividad al HBsAg en los niños de 5 años de edad es un indicador indirecto de la incidencia acumulada de infección crónica por el VHB

REFERENCIAS

1. Global hepatitis report. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>, consultado el 2 de abril del 2020).
2. 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.
3. Estrategia mundial del sector de la salud contra las hepatitis víricas 2016-2021: Hacia el fin de las hepatitis víricas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/250578>, consultado el 2 de abril del 2020).
4. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis: planning and tracking progress towards elimination. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310912/9789241515191-eng.pdf>, consultado el 21 de noviembre del 2019).
5. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2009;84(40):405–19.
6. Hepatitis B vaccines: WHO position paper, July 2017 *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369–92.
7. The Global Health Observatory [base de datos en Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018 (<https://www.who.int/gho/immunization/hepatitis/sp/>, consultado el 20 de diciembre de 2019).
8. WHO/UNICEF joint reporting process. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; 2019 (https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/, consultado el 21 de noviembre del 2019).
9. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis*. 1994;170(6):1418–23.
10. Eke AC, Eleje GU, Eke UA, Xia Y, Liu J. Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(2):CD008545.
11. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004790.
12. Keane E, Funk AL, Shimakawa Y. Systematic review with meta-analysis: the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(10):1005–17.

13. Machaira M, Papaevangelou V, Vouloumanou EK, Tansarli GS, Falagas ME. Hepatitis B vaccine alone or with hepatitis B immunoglobulin in neonates of HBsAg+/HBeAg-mothers: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(2):396–404.
14. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat.* 2012;19(2):e18–25.
15. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Harrison L, Decker L, Khamduang W, Tierney C, et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378(10):911–23.
16. Terrault NA, Feld JJ, Lok ASF. Tenofovir to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2348-9.
17. Gerlich W, Glebe D. Tenofovir to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2349.
18. Hutin Y, Desai S, Bulterys M. Preventing hepatitis B virus infection: milestones and targets. *Bull World Health Organ.* 2018;96(7):443-A.
19. Platt L, French CE, McGowan CR, Sabin K, Gower E, Trickey A, et al. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2020;27(3):294–315.
20. Directrices para la prevención, la atención y el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2017 (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34117/9789275319437-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, consultado el 20 de marzo del 2020).
21. 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.* 2016;16(12):1399–408.
22. Directrices unificadas sobre los servicios de detección del VIH para una epidemia cambiante. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 (<https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.31>, consultado el 6 de diciembre del 2019).
23. Guidelines on hepatitis B and C testing. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017 (publicación completa en inglés en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.23>, sinopsis de política en español en <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34935>, consultado el 2 de abril del 2020).
24. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>, consultado el 19 de noviembre del 2019).

25. Estrategia mundial para la salud de la mujer, el niño y el adolescente (2016-2030). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 (http://www.everywomaneverychild.org/wp-content/uploads/2017/10/EWEC_GSUupdate_Full_ES_2017_web.pdf, consultado el 19 de diciembre del 2019).
26. Manual para la elaboración de directrices, 2a edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254669>, consultado el 20 de enero del 2020).
27. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–94.
28. Tacke F, Kroy DC. Treatment for hepatitis B in patients with drug resistance. *Ann Transl Med*. 2016;4(18):334.
29. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson JR, Kanters S, Renaud F, et al. Safety of tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy regimens in pregnancy for HIV-infected women and their infants: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017;76(1):1–12.
30. Malahleha M, Ahmed K, Deese J, Nanda K, van Damme L, De Baetselier I, et al. Hepatitis B virus reactivation or reinfection in a FEM-PrEP participant: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:207.
31. Cheng A, Jose J, Larsen-Reindorf R, Small C, Nde H, Dugas L, et al. A survey study of pregnant women and healthcare practitioners assessing the knowledge of attitudes and practices of hepatitis B management at a teaching hospital in Kumasi, Ghana, West Africa. *Open Forum Infect Dis*. (31) 2015;2(4):ofv122.
32. Hang Pham TT, Le TX, Nguyen DT, Luu CM, Truong BD, Tran PD, et al. Knowledge, attitudes and practices of hepatitis B prevention and immunization of pregnant women and mothers in northern Vietnam. *PLoS One*. 2019;14(4):e0208154.
33. Han Z, Yin Y, Zhang Y, Ehrhardt S, Thio CL, Nelson KE, et al. Knowledge of and attitudes towards hepatitis B and its transmission from mother to child among pregnant women in Guangdong Province, China. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178671.
34. Marsh K, Eaton JW, Mahy M, Sabin K, Autenrieth C, Wanyeki I, et al. Global, regional and country-level 90-90-90 estimates for 2018: assessing progress towards the 2020 target. *AIDS*. 2019;33 (Suppl 3):S213–S226.
35. Korenromp EL, Rowley J, Alonso M, Mello MB, Wijesooriya NS, Mahiane SG, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis and associated adverse birth outcomes: estimates for 2016 and progress since 2012. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211720.

36. Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2018 <https://iris.paho.org/handle/10665.2/49784?locale-attribute=es>, consultado el 20 de diciembre del 2019).
37. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005;34(6):1329–39.
38. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infect Dis.* 2012;12:131.
39. Dumpis U, Holmes EC, Mendy M, Hill A, Thursz M, Hall A, et al. Transmission of hepatitis B virus infection in Gambian families revealed by phylogenetic analysis. *J Hepatol.* 2001;35(1):99–104.
40. Guidelines for verification of achievement of hepatitis B control target through immunization in the WHO South-East Asia Region. Nueva Delhi: Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para Asia Sudoriental; 2017.
41. WHO Western Pacific Regional Hepatitis B Control Verification-Instructions. Manila: Organización Mundial de la Salud, Oficina Regional para el Pacífico Occidental; 2017.
42. Hutin Y, Nasrullah M, Easterbrook P, Nguimfack BD, Burrone E, Averhoff F, et al. Access to treatment for hepatitis B virus infection – worldwide, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67(28):773–7.
43. Cui F, Luo H, Wang F, Zheng H, Gong X, Chen Y, et al. Evaluation of policies and practices to prevent mother to child transmission of hepatitis B virus in China: results from China GAVI project final evaluation. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 9:J36–42.
44. Hennessey K, Mendoza-Aldana J, Bayutas B, Lorenzo-Mariano KM, Diorditsa S. Hepatitis B control in the World Health Organization’s Western Pacific Region: targets, strategies, status. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 9:J85–92.
45. Yin XR, Liu ZH, Hou JL. [Action for shield project promoting zero mother-to-child transmission of hepatitis B virus]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Chinese Journal of Hepatology.* 2019;27(2):81–4.
46. Global delivery care coverage and trends. Ginebra: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia; 2019 (<https://data.unicef.org/topic/maternal-health/delivery-care/>, consultado el 22 de noviembre del 2019).
47. Vaccine investment strategy. Ginebra: GAVI, the Vaccine Alliance; 2019 (<https://www.gavi.org/about/strategy/vaccine-investment-strategy/>, consultado el 22 de noviembre de 2019).

48. EMTI Plus: Marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2017 (<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34306/OPSCHA17009-spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>), consultado el 22 de noviembre del 2019).
49. Murhekar MV, Murhekar KM, Sehgal SC. Epidemiology of hepatitis B virus infection among the tribes of Andaman and Nicobar Islands, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102(8):729–34.
50. Paul RC, Rahman M, Wiesen E, Patel M, Banik KC, Sharif AR, et al. Hepatitis B surface antigen seroprevalence among prevaccine and vaccine era children in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(3):764–71.
51. Rani M, Yang B, Nesbit R. Hepatitis B control by 2012 in the WHO Western Pacific Region: rationale and implications. *Bull World Health Organ.* 2009;87(9):707–13.
52. Measles elimination, hepatitis B control and poliomyelitis eradication. Manila: Organización Mundial de la Salud; 2005 (http://www.wpro.who.int/rcm/en/archives/rc56/rc_resolutions/wpr_rc56_r08.htm), consultado el 22 de noviembre del 2019).
53. Woodring J, Pastore R, Brink A, Ishikawa N, Takashima Y, Tohme RA. Progress toward hepatitis B control and elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B Virus – Western Pacific Region, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(8):195–200.
54. Regional Framework for the Triple Elimination of Mother-to-Child Transmission of HIV, Hepatitis B and Syphilis in Asia and the Pacific, 2018–2030. Manila: Organización Mundial de la Salud, Región del Pacífico Occidental; 2018 (<https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/14193/9789290618553-eng.pdf>), consultado el 21 de noviembre del 2019).
55. Wang F, Zhang G, Zheng H, Miao N, Shen L, Wang F, et al. Post-vaccination serologic testing of infants born to hepatitis B surface antigen positive mothers in 4 provinces of China. *Vaccine.* 2017;35(33):4229–35.
56. Liu Z, Yin X, Han G, Zhang H, Wang M, Zhang W, et al. A real-world prospective study of mother-to-child transmission of hepatitis B virus in China using a mobile health application (Shield 01) (27 de abril del 2019) (https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3379817), consultado el 2 de abril del 2020).
57. Global guidance on criteria and processes for validation: Elimination of mother to child transmission of HIV and syphilis, second edition. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.

Organización Pan Americana de la Salud
525 23rd Street, NW
Washington, DC 20037

