

**INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA**

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Entecavir 0.5mg tableta, Peginterferón alfa-2a 180mcg inyectable
Indicación específica:	Tratamiento de la hepatitis B crónica
Institución que lo solicita:	Dirección General de Salud de las Personas (DGSP): ESN ITS VIH/SIDA
Número de casos anuales:	250 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Entecavir, Peginterferón alfa-2a
Formulación propuesta para inclusión	Entecavir 0.5mg tableta, Peginterferón alfa-2a 180mcg inyectable
Verificación de Registro Sanitario¹:	Entecavir 0.5mg tableta: 01 Registro Sanitario vigente Peginterferón alfa-2a 180mcg inyectable: 01 Registro Sanitario vigente, 01 Registro Sanitario en proceso
Alternativas en el PNUME²:	Lamivudina 150mg tableta Tenofovir disoproxilo fumarato 300mg tableta Interferón alfa 2b 3 000 000 – 10 000 000UI inyectable

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**Hepatitis B**

Es una infección hepática potencialmente mortal causada por el virus de la hepatitis B (VHB). Constituye un importante problema de salud a nivel mundial y es el tipo más grave de hepatitis viral. Puede causar hepatopatía crónica y conlleva a un alto riesgo de muerte por cirrosis y cáncer hepático.³

El virus de la hepatitis B (VHB) se transmite comúnmente a través de los fluidos corporales⁴, encontrándose en altas concentraciones en la sangre y en más bajas concentraciones en otros fluidos corporales como semen, secreciones vaginales y los exudados de las heridas⁵. El período medio de incubación es de 75 días, pero puede oscilar entre 30 y 180 días. El virus, que se puede detectar entre los 30 y los 60 días de la infección, persiste durante un período de tiempo variable.⁶

¹ SI-DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso setiembre 2014.

³ Organización Mundial de la Salud (OMS). Hepatitis B. Nota descriptiva N° 204 -Julio de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>

⁴ Prysopoulos N, Reddy R, Talavera F. Hepatitis B. Medscape. Updated: Oct 30, 2014

⁵ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B Information for Health Professionals. Page last updated: May 16, 2012 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/index.htm>

⁶ Organización Mundial de la Salud (OMS). Hepatitis B. Nota descriptiva N°204 - Julio de 2014. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>



Los principales factores de riesgo que han sido asociados con la infección son las relaciones sexuales sin protección con una pareja infectada, nacimientos de niños de una madre infectada, relaciones sexuales sin protección con más de una pareja, los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH), antecedentes de otras enfermedades de transmisión sexual y el uso ilegal de drogas inyectables.⁷

La infección puede causar una enfermedad autolimitada (eliminación del virus sin dejar secuelas clínicas)⁸ que no requiere tratamiento, sobre todo en la infección adquirida en adultos, pero también puede dar lugar a un estado de infección crónica si se adquiere por vía perinatal o en la primera infancia.⁹ En los adultos, aproximadamente la mitad de las infecciones por VHB recién adquiridos son sintomáticos, y aproximadamente el 1% de los casos reportados resultan en una insuficiencia hepática aguda y muerte.¹⁰

Diferentes "marcadores" serológicos o combinaciones de marcadores se utilizan para identificar las fases de la infección por VHB y determinar si un paciente tiene una infección aguda o crónica por VHB, es inmune a VHB como resultado de una infección previa o vacunación, o es susceptible a la infección.¹¹ En el siguiente cuadro se muestra un resumen de los marcadores que caracterizan las diferentes fases de la infección por VHB¹²:

Marcadores serológicos de las hepatitis víricas												
Interpretación			IgM anti-VHA	IgG anti-VHA	HBsAg	Anti-HBs	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	ADN VHB	Anti-VHE
Hepatitis B	Infección aguda	Fase precoz	-	-	+	-	+	-	+	-	+++	-
		Período ventana	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-
		Fase de recuperación	-	-	-	+	-	+	-	+	±	-
Infección crónica		Fase replicativa	-	-	+	-	-	+	+	-	+++	-
		Fase no replicativa	-	-	+	-	-	+	-	+	±	-
		Exacerbación	-	-	+	-	+	+	±	-	+	-
		Mutantes precore/core	-	-	+	-	-	+	-	+	++	-
Inmunidad		Natural (infección pasada)	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
		Activa (vacunación)	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

⁷ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B Information for Health Professionals. Page last updated: May 16, 2012 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/index.htm>

⁸ Fundación Ramón Areces. El problema de la hepatitis crónica por virus B y virus C (VHB y VHC). Agora blogs. Publicado el 15/07/2013

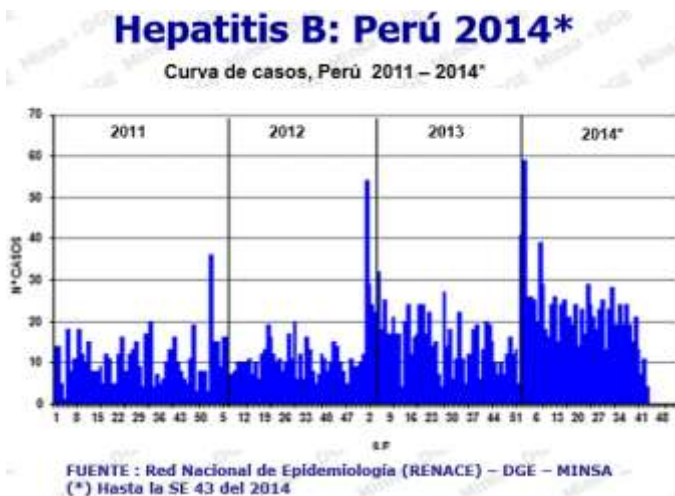
⁹ Hepatitis B. BestPractice. Actualizado por última vez: Mar 17, 2014. <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/127/basics/definition.html>

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatitis B Information for Health Professionals. Page last updated: May 16, 2012 <http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/index.htm>

¹¹ Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health & Human Services. Division of Viral Hepatitis. Interpretation of Hepatitis B Serologic Test Results. 2008

¹² Grupo Colaborativo En Hepatitis B: Asociación Peruana para el Estudio del Hígado, Sociedad de Gastroenterología del Perú, Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales. Guía de Práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B.

El perfil epidemiológico de la hepatitis B en el Perú¹³ se muestra en los siguientes cuadros:



Tipo Dx	2,010	2,011	2,012	2,013	2,014
Confirmados	437	428	500	756	729
Probables	8	0	0	5	214
Total	445	428	500	761	943
Defunciones	6	4	3	5	3

FUENTE : Red Nacional de Epidemiología (RENACE) – DGE – MINSA
 (*) Hasta la SE 43 del 2014

Hepatitis B crónica

El curso natural de las personas con hepatitis B crónica (CHB), en particular las que adquieren la infección por el VHB en el período perinatal o niñez temprana, consta de tres fases distintivas, tolerantes inmune, eliminación de inmunidad y fase inactiva residual. En algunos pacientes con enfermedad inactiva, se puede producir la reactivación de la hepatitis B.¹⁴

La hepatitis B crónica se caracteriza generalmente por la presencia del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) detectable en sangre o suero durante más de 6 meses.¹⁵ El antígeno e de la Hepatitis B (HBeAg) es otro importante marcador serológico de la situación sanitaria de CHB. La seroconversión del HBeAg, definido por la pérdida del HBeAg y aparición de anticuerpos anti-HBe, significa la transición desde el aclaramiento inmunitario a la fase residual inactiva, y a menudo se acompaña de la reducción de la replicación del VHB y la remisión de la injuria de los hepatocitos. Los pacientes con CHB bajo seroconversión del HBeAg suele exhibir un pronóstico favorable.¹⁶

En algunas personas, la hepatitis B crónica es inactiva y no presenta problemas de salud importantes, pero en otros pueden progresar a fibrosis hepática, cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC). La progresión de la enfermedad hepática está asociada con niveles de ADN del virus de la hepatitis B (ADN-VHB) en sangre. Sin tratamiento antiviral, la incidencia acumulada en 5 años de cirrosis varía de 8 a 20%. Las personas con cirrosis se enfrentan a un riesgo significativo de la enfermedad hepática descompensada si permanecen sin tratar. Las tasas de supervivencia a cinco años entre las personas con cirrosis descompensada no tratada pueden ser tan bajas como 15%.¹⁷

¹³ Red Nacional Epidemiológica RENACE. DGE-MINSA. Hasta la semana 43 del 2014

¹⁴ Hung-Chih Yang, Chi-Ling Chen, Yueh-Chi Shen, Cheng-Yuan Peng, Chun-Jen Liu. Distinct Evolution and Predictive Value of Hepatitis B Virus Precore and Basal Core Promoter Mutations in Interferon-Induced Hepatitis B e Antigen Seroconversion. Hepatology 2013;57:934-943.

¹⁵ NICE .Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE clinical guideline 165 Issued: June 2013

¹⁶ Hung-Chih Yang, Chi-Ling Chen, Yueh-Chi Shen, Cheng-Yuan Peng, Chun-Jen Liu. Distinct Evolution and Predictive Value of Hepatitis B Virus Precore and Basal Core Promoter Mutations in Interferon-Induced Hepatitis B e Antigen Seroconversion. Hepatology 2013;57:934-943.

¹⁷ NICE .Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE clinical guideline 165 Issued: June 2013



La hepatitis B crónica en base a la presencia o ausencia del antígeno e (HBeAg), se puede clasificar en Hepatitis B antígeno e positivo o Hepatitis B antígeno e negativo. La presencia del HBeAg se asocia típicamente con altas tasas de la replicación viral y por lo tanto el aumento de la inefectividad.¹⁸

Se ha demostrado que varios factores virológicos impactan en la progresión de la CHB, incluyendo genotipos virales, niveles de ADN del VHB en suero, y cierta forma natural de desarrollo de mutantes. Porque del error natural de la transcriptasa reversa del VHP, los mutantes del virus de la Hepatitis B se producen durante el período de la infección a largo plazo y se deben a la naturaleza de la transcriptasa inversa del VHB, que presenta una tendencia al error. Entre estos mutantes, el codón de parada pre core (PC) y el promotor basal core (BCP) son los mutantes mejor caracterizados. Ambas mutaciones PC y BCP se han reportado que están asociados con la seroconversión del HBeAg. Estos mutantes son más frecuentes en pacientes HBeAg negativos que en aquellos con HBeAg positivos.¹⁹

Los genotipos del VHB (A, B, C, D, E, F, G, H)²⁰ se basan en la variación intertípicas de la secuencia completa de nucleótidos del genoma del VHB, y se presenta en un 8%. Se distribuyen geográficamente de la siguiente forma:

- Genotipo A, se encuentra en los EE.UU., el norte de Europa y África.
- Genotipos B y C, se encuentran en Asia y los EE.UU.
- Genotipo D, se encuentra en los EE.UU., el sur de Europa y el Medio Oriente.
- Genotipo E, se encuentra en África.
- Genotipos F y H, se encuentran en América Central y América del Sur.
- Genotipo G, se encuentra en África.

Datos recientes muestran que los genotipos del VHB pueden desempeñar un papel en la progresión de la enfermedad hepática relacionada con el VHB y en la respuesta al tratamiento. Los estudios han demostrado una mayor seroconversión del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), tanto con el genotipo A y el genotipo B, aunque un estudio demostró que la mejora en la seroconversión del HBeAg se limitó a sólo el genotipo A.

En una revisión²¹ realizada en el 2011 se sostiene que en las personas con el genotipo A, B, D o F se produce típicamente la seroconversión del HBeAg en <20 años, mientras que individuos con genotipo C la seroconversión del HBeAg se presenta en edades promedios de 47.8 años. Además, los individuos con genotipo C tienen una mayor probabilidad de tener persistentemente detectables el nivel sérico del HBeAg y un tiempo prolongado para la conversión espontánea del HBeAg en comparación con aquellos con genotipos A, B, D y F. Aquellos con genotipos C y F son también más propensos a volver al estado HBeAg-positivo después de la seroconversión de HBeAg.

Los factores de riesgo para la progresión de la infección crónica por VHB²² incluyen los siguientes:

- Los niveles persistentemente elevados de ADN del VHB y en algunos pacientes de alanina aminotransferasa (ALT), así como la presencia de mutaciones de core y pre core vistos más comúnmente en las infecciones por VHB genotipo C y D.
- El sexo masculino.
- La edad avanzada.

¹⁸ NICE .Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE clinical guideline 165 Issued: June 2013

¹⁹ Hung-Chih Yang, Chi-Ling Chen, Yueh-Chi Shen, Cheng-Yuan Peng, Chun-Jen Liu. Distinct Evolution and Predictive Value of Hepatitis B Virus Precore and Basal Core Promoter Mutations in Interferon-Induced Hepatitis B e Antigen Seroconversion. *Hepatology* 2013;57:934-943.

²⁰ BMJ Best Practice. Hepatitis B. Jan 26, 2015

²¹ W. S. Ayoub & E. B. Keefe. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1145–1158 a 2011

²² Pysropoulos N, Reddy R, Talavera F. Hepatitis B. *Medscape*. Updated: Oct 30, 2014



- Antecedentes familiares de HCC.
- Elevada alfa-fetoproteína (AFP).
- Coinfección con virus hepatitis D (HDV), virus de la hepatitis C (HCV), o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

A nivel mundial²³ se distinguen tres zonas de prevalencia de la infección crónica por el VHB, alta (>8%), intermedia (2.8%) y baja (<2%).

Las zonas de alta endemicidad incluyen el sudeste de Asia y la cuenca del pacífico (excluyendo Japón, Australia y Nueva Zelanda), el África subsahariana, la cuenca del Amazonas, partes del Medio Oriente, las Repúblicas de Asia Central, y algunos países de Europa oriental. En estas áreas, aproximadamente 70 a 90% de la población se infecta por HBV antes de la edad de 40 años, y de 8 a 20% de personas son portadores del VHB.

Países como China, Senegal y Tailandia, las tasas de infección son muy altas en los recién nacidos, y continúan a través de la primera infancia. En esa etapa la prevalencia del HBsAg en suero puede ser superior al 25%. En Panamá, Nueva Guinea, Islas Salomón, Groenlandia, y en poblaciones como los indios de Alaska, las tasas de infección en los recién nacidos son relativamente bajas y aumentan rápidamente durante la primera infancia.

Las áreas de baja endemicidad incluyen América del Norte, Europa Occidental y del Norte, Australia y partes de América del Sur. La tasa de portadores es menos de 2%, y menos del 20% de la población está infectada con VHB.

El resto del mundo cae en el rango intermedio de la prevalencia de VHB, con 2 a 8% de una población dada de ser portadores del VHB.

La probabilidad que la infección por el virus de la hepatitis B²⁴ se vuelva crónica depende de la edad en la que se produce. Los niños infectados antes de cumplir los seis años son los más expuestos al riesgo de desarrollar infecciones crónicas:

- Entre un 80% a 90% de los lactantes infectados en el primer año de vida sufren infección crónica;
- Entre un 30% a 50% de los niños infectados entre el año y los cuatro años desarrollan infección crónica.

En los adultos:

- Menos del 5% de los adultos sanos infectados con el virus de la hepatitis B desarrollarán la infección crónica;
- Entre un 15 y un 25% de los adultos infectados crónicamente en la infancia mueren por cáncer o cirrosis del hígado relacionados con la hepatitis B.

IV. Tratamiento

El tratamiento de la infección por hepatitis B consiste en el empleo de farmacoterapia, cambios en la dieta y el trasplante de hígado.²⁵ Las terapias farmacológicas actuales no erradican el VHB y tienen una eficacia limitada a largo plazo.²⁶

El tratamiento farmacológico para la hepatitis B²⁷ incluye:

²³ World Health Organization. Global Alert and Response (GAR). Hepatitis B. © WHO 2014 <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whodscsrlyo20022/en/index1.html>

²⁴ Organización Mundial de la Salud (OMS). Hepatitis B. Nota descriptiva N° 204 - Julio de 2014 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/es/>

²⁵ Pырsopoulos N, Reddy R, Talavera F. Hepatitis B. Medscape. Updated: Oct 30, 2014 <http://emedicine.medscape.com/article/177632-overview>

²⁶ Dyna Med. Hepatitis B virus (HBV). Updated 2014

²⁷ Wilt TJ, Shamlivan T, Shaukat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008



- Análogos de nucleótidos categorizados como L-nucleósidos (lamivudina, emtricitabina, telbuvudina y clevudina), fosfonatos acíclicos (adefovir y tenofovir), y ciclopentanos (entecavir).
- Interferones como interferón estándar y peginterferón.

Actualmente los fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B crónica incluyen siete fármacos que son los siguientes²⁸:

- Interferones
 - Peginterferón alfa-2a (de acción prolongada) – 180mcg por vía subcutánea una vez por semana durante 48 semanas
 - Interferón alfa-2b (de acción corta)
 - Dosis adulto: 5 millones de unidades/día o 10 millones de unidades 3 veces/semana por vía subcutánea
 - Dosis pediátrica: 6 millones de unidades/m² (máximo 10 millones de unidades) 3 veces/semana por vía subcutánea.
 - Terapia con interferón está contraindicado con cirrosis avanzada.
- Análogos de nucleósido o nucleótido
 - Lamivudina: 100mg por vía oral una vez al día (no se recomienda en pacientes co-infectados con VIH)
 - Telbivudina: 600mg por vía oral una vez al día
 - Adefovir: 10mg por vía oral una vez al día (no se recomienda en pacientes con co-infección VIH/hepatitis B que no están recibiendo tratamiento concomitante del VIH, debido al riesgo de aparición de resistencias del VIH)
 - Entecavir:
 - 0.5mg por vía oral una vez al día en pacientes sin tratamiento previo.
 - 1mg por vía oral una vez al día en pacientes con infección resistente a lamivudina
 - Tenofovir: 300mg por vía oral una vez al día
- Duración del tratamiento
 - Con interferón puede oscilar entre 12 y 48 semanas.
 - Con análogos de nucleótidos el tratamiento puede variar entre 48 y 52 semanas.

Tang et al.²⁹ realizaron un resumen comparativo de las características de los medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B crónica de acuerdo al siguiente cuadro:

²⁸ DynaMed. Hepatitis B virus (HBV). Updated 2014

²⁹ Ceen-Ming Tang, Tung On Yau, Jun Yu. Management of chronic hepatitis B infection: Current treatment guidelines, challenges, and new developments. World J Gastroenterol 2014 May 28; 20(20): 6262-6278.



Resumen de las características comparativas entre los antivirales disponibles

Table 2 Comparison of antiviral agents for chronic hepatitis B

Antiviral agents	Immunomodulators			Nucleos(t)ide analogues				
	IFN- α	PEG-IFN- α	Thymosin	Lamivudine	Adefovir	Entecavir	Telbivudine	Tenofovir
Route	SC	SC	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dose	5-10 MIU <i>tiw</i>	180 μ g <i>qw</i>	1.6 mg <i>biw</i>	100 mg <i>od</i>	10 mg <i>od</i>	0.5-1 mg <i>od</i>	600 mg <i>od</i>	300 mg <i>od</i>
Year approved	1992	2005	Asia only	1998	2002	2005	2006	2008
Antiviral effects								
HBV DNA	37	30	42	36-40	21	67	60	76
HBsAg clearance	++	++	N/A	-	-	+	-	-
HBeAg seroconversion	20-40	27	40	18-20	12	21	22	21
ALT normalization		39	42	62-77	48	68	77	68
Histological improvement		38	N/A	56-62	53	72	65	74
Side effects	Many	Many	Negligible	Negligible	Nephrotoxicity	Negligible	Negligible	Nephrotoxicity
Contraindications	Numerous	Numerous	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Drug resistance (treatment-naïve patients)								
1 yr	None, but non-response			24	None	0	4	0
2 yr				38	3	0.2	25	0
> 5 yr				80	29	1	N/A	0
Drug resistance (LAM resistant patients)								
2 yr	None, but non-response			N/A	25	9	N/A	0
4 yr				N/A	N/A	39	N/A	0

PEG-IFN: Pegylated interferon; SC: Subcutaneous; *tiw*: Three times a week; *qw*: Once a week; *biw*: Twice a week; *od*: Once daily; ALT: Alanine transaminase; ETV: Entecavir; LAM: Lamivudine; ADV: Adefovir; TBV: Telbivudine; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; N/A: Not applicable.

La Sociedad Australiana de Gastroenterología en las recomendaciones de hepatitis B crónica, muestra las siguientes tasas acumulativas de la resistencia de los análogos de nucleótidos reportada en ensayos clínicos³⁰:

Cumulative Rates of Antiviral-Resistance Reported in Clinical Trials (%) [#]						
Treatment		Rates of genotypic resistance (%)				
		Yr 1	Yr 2	Yr 3	Yr 4	Yr 5
Nucleosides	Lamivudine (LAM)	24	38	49	67	70
	Telbivudine (LdT)	3-4	8-21			
	Entecavir (ETV) (treatment naïve patients)	0	0.5	1.2	1.2	1.2
	Entecavir (ETV) (lamivudine resistant patients)	6	15	36	46	51
Nucleotides	Adefovir (ADV) (treatment naïve patients)	0	3	11	18	29
	Adefovir (ADV) (lamivudine resistant patients)	5	20	16		
	Adefovir + lamivudine combination (ADV + LAM) (lamivudine resistant patients)	0	0	0	0	
	Tenofovir (TDF) (Naïve and lamivudine resistant patients)	0	0			

³⁰ Gastroenterological Society of Australian. GESA. Chronic Hepatitis B (CHB) recommendations.2010.



La Guía de la Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD)³¹ sostiene que en el tratamiento de pacientes con VHB resistente a lamivudina (o telvudina), entecavir no es una terapia óptima debido al aumento del riesgo de resistencia en el tiempo.

Para elegir el tratamiento farmacológico entre las alternativas disponibles para el tratamiento de la infección de la Hepatitis B crónica, la mayoría de las Guías de Práctica Clínica consideran como fármacos de primera línea a los siguientes³²:

- Peginterferón alfa (PEG-IFN-a),
- Entecavir (ETV), y
- Tenofovir disoproxilo fumarato (TDF)

La estrategia de tratamiento actual de la hepatitis B crónica ahora es estándar: selección inicial de entecavir, tenofovir, o peginterferón alfa-2a. Se requieren de futuros estudios para determinar si la terapia combinada usando dos agentes orales o peginterferón con un agente oral con una alta barrera genética a la resistencia podría ser superior a la monoterapia estándar actual.³³

Los medicamentos antivirales se utilizan sea como monoterapia o en combinación. Existen dos enfoques terapéuticos básicos. Un definido curso autolimitado (por ejemplo, 4-12 meses) seguido por un monitoreo del tratamiento, esta se utiliza generalmente para la terapia basada en interferón. La terapia de supresión continua a largo plazo se utiliza para otros agentes antivirales directos. El fundamento de estos diferentes enfoques es para maximizar la pérdida a largo plazo del HBsAg, HBeAg y ADN del VHB mientras se minimiza los daños relacionados con el tratamiento, incluyendo el desarrollo de la resistencia a los antivirales. Esto último está marcado por la aparición del virus de la hepatitis B circulante con sensibilidad reducida al agente antiviral particular. Clínicamente esto se manifiesta por el aumento bioquímico en los niveles de ALT previamente normalizadas.³⁴

Medidas de respuesta al tratamiento de CHB en los estudios clínicos³⁵

El curso de la CHB es típicamente silencioso y asociado con algunos signos o síntomas durante muchos años; por lo tanto, los principales objetivos de la terapia han sido prevención a largo plazo de la progresión de la enfermedad, del desarrollo de la cirrosis y del carcinoma hepatocelular, en lugar de la inmediata mejoría de los síntomas. Debido a que el desarrollo de los resultados clínicos a menudo no se produce sino después de años o décadas posterior al diagnóstico, la mayoría de los estudios sobre terapias han utilizado marcadores bioquímicos, virológicos e histológicos intermedios a corto plazo para evaluar la efectividad del tratamiento. Además, los investigadores y los clínicos han descrito estos resultados de laboratorio como medidas indirectas de la efectividad del tratamiento para sustituir las medidas de evaluaciones clínicas de la eficacia. La principal ventaja de la utilización de estos marcadores intermedios es su capacidad para evaluar

³¹ American Association for the Study of Liver Diseases
http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/ChronicHepatitisB2009.pdf

³² Dyna Med. Hepatitis B virus (HBV). Updated 2014

³³ Ayoub W. S. & Keeffe E. B. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1145–1158

³⁴ Wilt TJ, Shamlivan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008

³⁵ Wilt TJ, Shamlivan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008



los medicamentos más rápidamente y en ensayos más pequeños de lo que sería requerido para la demostración de una reducción en el riesgo de eventos clínicos.

El Taller de Investigación Clínica en el Servicio de Investigación de la Enfermedad del hígado, el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales, la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del Hígado, la Asociación Canadiense para el Estudio del Hígado y la Asociación de Médicos Microbiólogos y Enfermedades Infecciosas, han propuesto medidas bioquímicas, virológicas, e histológicas para determinar el riesgo individual para la progresión de la enfermedad, identificar los candidatos para el tratamiento, evaluar la efectividad del tratamiento y los riesgos. Sin embargo, existe incertidumbre respecto a qué estrategia conduce a la mejor eficacia del tratamiento temprano o al desarrollo de resistencia viral a la terapia, así como a la efectividad sostenida sin tratamiento (>6 meses), a riesgos, costos, y si los resultados del tratamiento pueden ser influenciados por el paciente, la enfermedad o la comorbilidad.

Para la evaluación de los resultados de los tratamientos, las respuestas se han categorizado de la siguiente manera:

- ✓ Respuesta inicial.- cuando la respuesta es evaluada durante el tratamiento de los 6 a 12 meses;
- ✓ Respuesta mantenida.- cuando la respuesta se evalúa durante el tratamiento a largo plazo; y
- ✓ Respuesta sostenida.- cuando la respuesta es evaluada al menos luego de 6 meses sin tratamiento.

Las medidas intermedias frecuentemente recomendadas y utilizadas incluyen:

- ✓ Disminución en los niveles séricos del ALT a los rangos normales;
- ✓ Resolución de CHB basada en la pérdida de HBsAg y seroconversión a antiHBsAg, biopsia de hígado;
- ✓ Disminución en el ADN del VHB en suero a niveles no detectados; y
- ✓ Pérdida de HBeAg, o seroconversión a antiHBeAg.

Todas estas medidas de respuesta propuestas tienen problemas con la medición, la normalización y las definiciones de la normalidad. Por ejemplo, no todos los pacientes tienen niveles elevados de ALT, y no existe una definición ampliamente aceptada de lo normal. Las biopsias de hígado son invasivas, potencialmente perjudiciales, difícil de llevar a cabo repetidamente, y muestra sólo una pequeña parte del hígado. A menudo no se pueden lograr respuestas virológicas completas o tienen una vida relativamente corta. El desarrollo de la resistencia viral y el avance de este, requieren determinaciones frecuentes de los niveles de ADN del VHB. La resistencia puede ser genotípica basada en la detección de mutaciones del HBV que puede no ser clínicamente significativa. De mayor importancia es la falta de pruebas respecto a los resultados intermedios que muchas veces no sirven como un verdadero sustituto de medida de la efectividad del tratamiento para los resultados clínicos. Si bien estas medidas intermedias pueden ser correlacionadas con los resultados de salud en los estudios prospectivos, una correlación no prueba la subrogación. Mientras que los criterios de valoración indirectos pueden ser útiles en ensayos de fase II para identificar si una nueva intervención es biológicamente activa, rara vez o nunca son sustitutos adecuados para los resultados clínicos definitivos en ensayos de fase III. Por ello, la evaluación primaria de los efectos del tratamiento debe ser centrado en resultados clínicos que incluyan mortalidad global, mortalidad por enfermedad específica y desarrollo de carcinoma hepatocelular. La cirrosis se puede considerar una medida clínica, aunque muchas personas con cirrosis son asintomáticas y sólo se detectan en base a estudio o biopsia clínicamente deseada. Por lo tanto, mientras que la cirrosis es un indicador conocido de mal pronóstico, puede ser mejor descrito como un indicador intermedio y no un resultado clínico.



La Agencia Europea del Medicamento (EMA)³⁶ contempla las siguientes descripciones, indicaciones y dosificaciones de los medicamentos Entecavir y Peginterferón alfa 2a.

	Descripción	Indicaciones	Dosis
Entecavir	<p>Es un nucleósido análogo de guanósina con actividad frente a la polimerasa del Virus de la Hepatitis B (VHB).</p> <p>Se fosforila eficientemente a la forma activa trifosfato (TP), la cual tiene una semivida intracelular de 15h.</p> <p>Al competir con el sustrato natural desoxiguanósina TP, entecavir-TP inhibe funcionalmente las 3 actividades de la polimerasa viral:</p> <p>(1) cebado (priming) de la polimerasa del VHB.</p> <p>(2) transcripción inversa de la cadena negativa del ADN a partir del ARN mensajero pregenómico.</p> <p>(3) síntesis de la cadena positiva del ADN del VHB.</p>	<p>Tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) en adultos con:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina amino transferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. ✓ Enfermedad hepática descompensada, esta indicación, se basa en datos de ensayos clínicos realizados en pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos, con infección por el VHB, tanto positiva como negativa para el antígeno e (HBeAg). ✓ También está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en pacientes pediátricos de 2 a menores de 18 años de edad, sin tratamiento previo con nucleósidos y que tengan enfermedad hepática compensada con replicación vírica activa y niveles de ALT sérica persistentemente elevados, o en los que la histología hepática muestra inflamación de moderada a grave y/o fibrosis. 	<p>Enfermedad hepática compensada:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacientes sin tratamiento previo con nucleósidos: Adultos es de 0.5mg una vez al día, con o sin alimentos. ✓ Pacientes refractarios a lamivudina: Adultos: 1mg una vez al día en ayunas (más de 2 horas antes y más de 2 horas después de una comida) <p>Enfermedad hepática descompensada 1mg una vez al día, que debe tomarse con el estómago vacío.</p> <p>Duración del tratamiento.-</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ En pacientes adultos HBeAg positivos, debe administrarse el tratamiento al menos hasta 12 meses después que se produzca la seroconversión HBe (pérdida de HBeAg y del ADN del VHB junto con detección de anticuerpos HBe en dos muestras consecutivas de suero separadas por lo menos por 3-6 meses) o hasta la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. ✓ En pacientes adultos HBeAg negativos, el tratamiento debe administrarse al menos hasta que se produzca la seroconversión HBs o hasta que haya pruebas de pérdida de eficacia. Con tratamientos prolongados durante más de 2 años. ✓ En pacientes con enfermedad hepática descompensada o cirrosis, no se recomienda la interrupción del tratamiento.
Peginterferón alfa 2a	<p>Peginterferón alfa-2a, es un conjugado covalente de la proteína interferón alfa-2a obtenido mediante tecnología del ADN recombinante de Escherichia Coli.</p> <p>Un vial de 1mL de solución contiene 180mcg de peginterferón alfa-2a.</p> <p>La unión de polietilenglicol a una proteína (pegilación) reduce su velocidad de absorción después de la inyección subcutánea, reduce la depuración renal y el aclaramiento celular, y disminuye la inmunogenicidad de la proteína. Todos estos efectos tienden a mejorar la vida media del pegilado frente a la proteína nativa.</p>	<p>En el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) con antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBe) positivo o AgHBe negativo en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral, ALT aumentada e inflamación del hígado comprobada histológicamente y/o fibrosis.</p>	<p>Adultos:</p> <p>La dosis recomendada y la duración en hepatitis B crónica, tanto para AgHBe-positivo como para AgHBe-negativo, es de 180mcg una vez por semana durante 48 semanas por vía subcutánea en el abdomen o muslo.</p>

Recomendaciones de Guías de Práctica Clínica (GPC)

La Guía de la Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD)³⁷, avalada por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA), establece las siguientes recomendaciones:

³⁶ Agencia Europea de Medicamentos (EMA). ENTECAVIR. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO actualizado al 29 de Setiembre del 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_

³⁷ Lok A and McMahon B. Chronic Hepatitis B: Update 2009. AASLD Practice Guideline update. Hepatology. 2009 Sep;50(3):661-2.



- ✓ Pacientes que deben iniciar tratamiento de acuerdo al estado de la enfermedad
 - Sin cirrosis
 - Con hepatitis B crónica antígeno e positivo (HBeAg) considerar iniciar tratamiento
 - Si la alanina aminotransferasa (ALT) es >2 veces el valor normal, el ADN del VHB >20000 unidades/mL y la biopsia del hígado muestra de moderada a severa inflamación o fibrosis significativa
 - En pacientes con enfermedad hepática compensada, considere retrasar de 3-6 meses de tratamiento para determinar si se produce la seroconversión HBeAg espontánea
 - En pacientes con niveles transitorios de ALT ictericos deben ser tratados con prontitud
 - Con hepatitis B crónica HBeAg-negativo
 - Con cirrosis
 - Con cirrosis compensada
 - Si valores de ALT son > 2 veces el valor normal
 - Si el valor de ALT es normal o mínimamente elevado pero el nivel del ADN VHB es >2000 unidades/mL
 - Con cirrosis descompensada
 - Iniciar el tratamiento con prontitud.
 - El tratamiento no está indicado para los pacientes anti-HBe negativo o positivo con niveles normales de ALT y niveles de ADN del VHB <2000 unidades/mL (estado inactivo portador HBsAg), pero los pacientes deben ser monitorizados.
- ✓ Medicamento antivirales de primera elección

Los principales cambios en la versión de la Guía del 2009 son las nuevas recomendaciones para los agentes antivirales de primera línea y segunda línea. Desde la última actualización, tenofovir disoproxil fumarato fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la hepatitis B crónica en base a los resultados de dos ensayos clínicos doble ciego aleatorios que muestran una superioridad de tenofovir en comparación con adefovir. Sobre la base de nuevos hallazgos, la recomendación de los medicamentos antivirales orales de primera línea ha sido cambiada a tenofovir o entecavir, y adefovir ha sido movido como recomendación de segunda línea. El interferón es una de las opciones de primera línea para los pacientes que no tienen cirrosis.

La Guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) "Hepatitis B crónica, diagnóstico y manejo en niños jóvenes y adultos"³⁸, establece recomendaciones en relación a la selección de pacientes para iniciar el tratamiento con medicamentos antivirales. La Guía sostiene que algunos medicamentos antivirales de primera elección presentan buena evidencia para su prescripción en el tratamiento de la hepatitis B crónica, sin embargo no cuentan con autorización de comercialización en el Reino Unido. Hasta el momento de la publicación de la Guía, entecavir, lamivudina y tenofovir disoproxil no tienen autorización de comercialización para esta indicación. Las recomendaciones para la elección de los medicamentos antivirales son las siguientes:

- ✓ Peginterferón alfa-2a está considerado como una opción para el tratamiento inicial de adultos con hepatitis B crónica (HBeAg-positivo o HBeAg-negativo), dentro de sus indicaciones autorizadas.

³⁸ NICE .Hepatitis B (chronic) Diagnosis and management of chronic hepatitis B in children, young people and adults. NICE clinical guideline 165 Issued: June 2013



- ✓ Entecavir, dentro de su autorización de comercialización, está recomendado como una opción para el tratamiento de personas con hepatitis B crónica HBeAg-positivo o HBeAg-negativo en quienes el tratamiento antiviral está indicado.
- ✓ Tenofovir disoproxilo, dentro de su autorización de comercialización, está recomendado como una opción para el tratamiento de personas con hepatitis B crónica HBeAg-positivo o HBeAg negativo en quienes el tratamiento antiviral está indicado.
- ✓ En pacientes con enfermedad hepática las recomendaciones se muestran en el siguiente cuadro

Tratamiento	Enfermedad hepática compensada		Enfermedad hepática descompensada
	Antígeno e positivo	Antígeno e negativo	
1ra línea	Peginterferón alfa 2a	Peginterferón alfa 2 a	Entecavir en personas sin historia de resistencia a lamivudina
2da línea	Tenofovir en falla a la seroconversión del HBeAg o recaída después del tratamiento con peginterferón ó Entecavir en caso intolerancia o contraindicación de tenofovir	Tenofovir ó Entecavir en casos del ADN-VHB detectable después del tratamiento con peginterferón alfa 2 a	Tenofovir en resistentes a lamivudina

La Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) en la Guía para el manejo de la infección crónica por el virus de la hepatitis B³⁹, considera lo siguiente:

- ✓ Las indicaciones para iniciar el tratamiento antiviral son generalmente las mismas recomendaciones establecidas por la Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD).
- ✓ Las indicaciones para el tratamiento también puede tener en cuenta la edad, estado de salud, antecedentes familiares de HCC o cirrosis y manifestaciones extrahepáticas.
- ✓ Las drogas disponibles para el tratamiento de la hepatitis B crónica incluye IFN, PEG-IFN y seis análogos nucleos(t)idos (NAs). Los NAs para el tratamiento de la VHB pueden ser clasificados entre nucleosidos (lamivudina, telbivudina, emtricitabina y entecavir) y nucleótidos (adefovir y tenofovir). PEG-IFN-2b y emtricitabina no están autorizados para el tratamiento del VHB en la mayoría de los países de Europa. Lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir han sido aprobados en Europa para el tratamiento del VHB, y la combinación de tenofovir y emtricitabina en una tableta ha sido autorizada para el tratamiento de la infección humana por el VIH. La eficacia de estos fármacos ha sido evaluado en ensayos controlados aleatorios a 1 año (2 años con telbivudina).
- ✓ Actualmente, hay dos diferentes estrategias de tratamiento para pacientes ambos con hepatitis B crónica HBeAg-positivo y HBeAg negativo: tratamiento de duración finita con (PEG-)IFN o un NA y el tratamiento a largo plazo con NA(s).
- ✓ Las principales ventajas teóricas de (PEG-)IFN son la ausencia de resistencia y el potencial control inmune de la infección por el VHB con una oportunidad para obtener una sostenida respuesta virológica fuera de tratamiento y un cambio de la pérdida del HBsAg en pacientes quienes lograron y mantuvieron indetectable el ADN del VHB. Los frecuentes efectos secundarios y la administración subcutánea son las principales desventajas del tratamiento con (PEG-)IFN. El (PEG-)IFN está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada relacionada con el VHB o en enfermedad autoinmune, en pacientes con

³⁹ European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2012 vol. 57 j 167–185



depresión severa no controlada o psicosis, y en mujeres durante el embarazo **(A1)**.

- ✓ Entecavir y tenofovir son potentes inhibidores del VHB con una alta barrera a la resistencia. Por lo tanto, pueden ser utilizados con confianza como monoterapias de primera línea **(A1)**.
- ✓ Los otros tres NAs sólo pueden utilizarse en el tratamiento de la hepatitis B crónica si fármacos más potentes con alta barrera a la resistencia no están disponibles o apropiados **(A1)**.

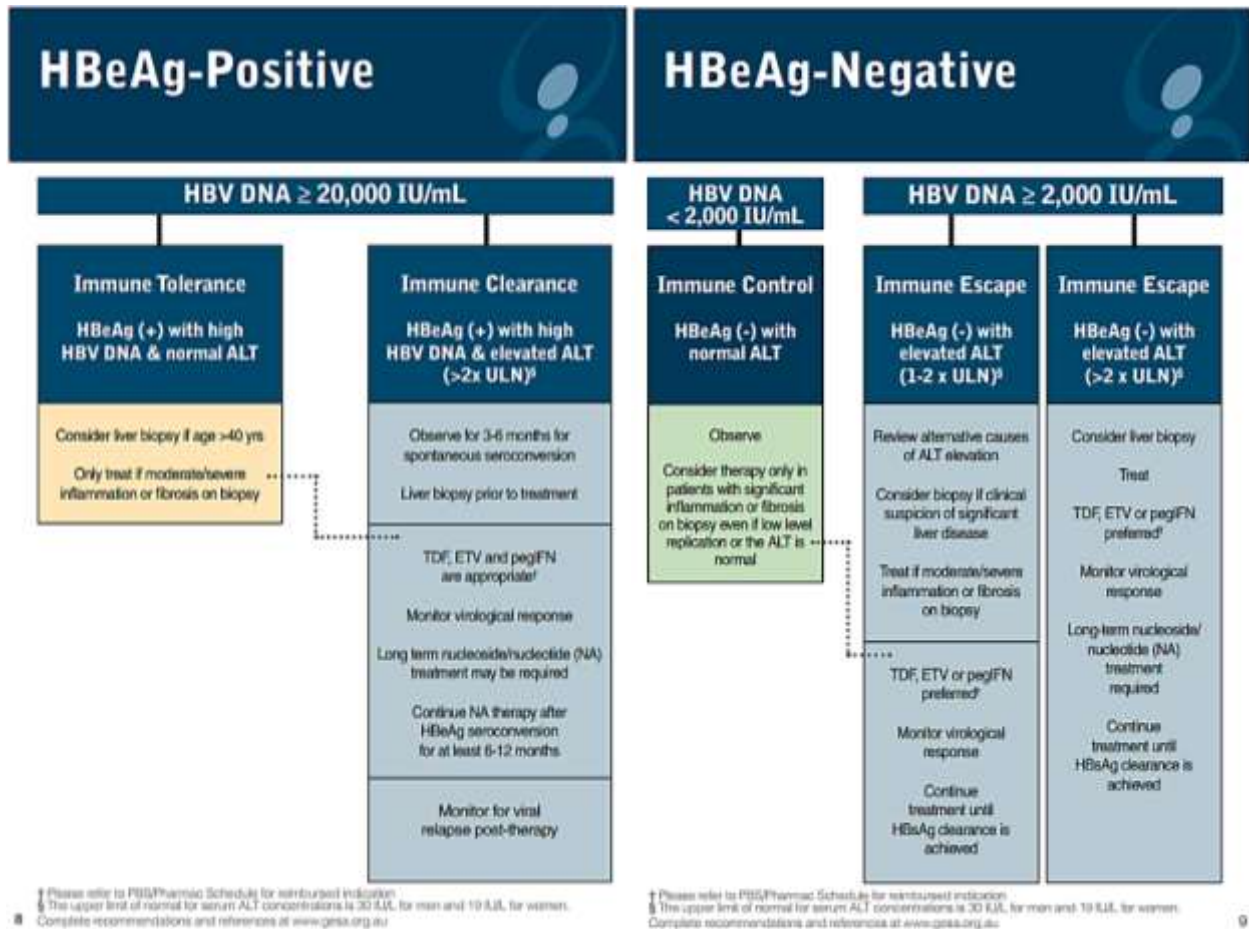
La Asociación Canadiense para el Estudio del Hígado⁴⁰, en la Guía de Consenso para el Manejo de la hepatitis crónica, establece lo siguiente:

- ✓ En relación a los pacientes que deben recibir terapia antiviral las recomendaciones de esta Guía son similares a las establecidas por la Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD).
- ✓ Con respecto a los fármacos antivirales de primera elección para el tratamiento de la hepatitis B crónica las recomendaciones son las siguientes:
 - PEG IFN debe considerarse como uno de los tratamientos de primera línea para la hepatitis B crónica **(Clase 2a, Nivel A)**.
 - Tenofovir o entecavir es la terapia de primera línea para el tratamiento de pacientes naive con VHB, ya que son los agentes disponibles más potentes sin resistencia (tenofovir) o muy bajas tasas resistencia (entecavir) antiviral **(Clase 1, Nivel A)**.
 - Tenofovir es la terapia de primera línea para el VHB resistente a lamivudina. Entecavir no debe ser usado en estos casos debido al riesgo de desarrollar resistencia a entecavir **(Clase 1, Nivel A)**.

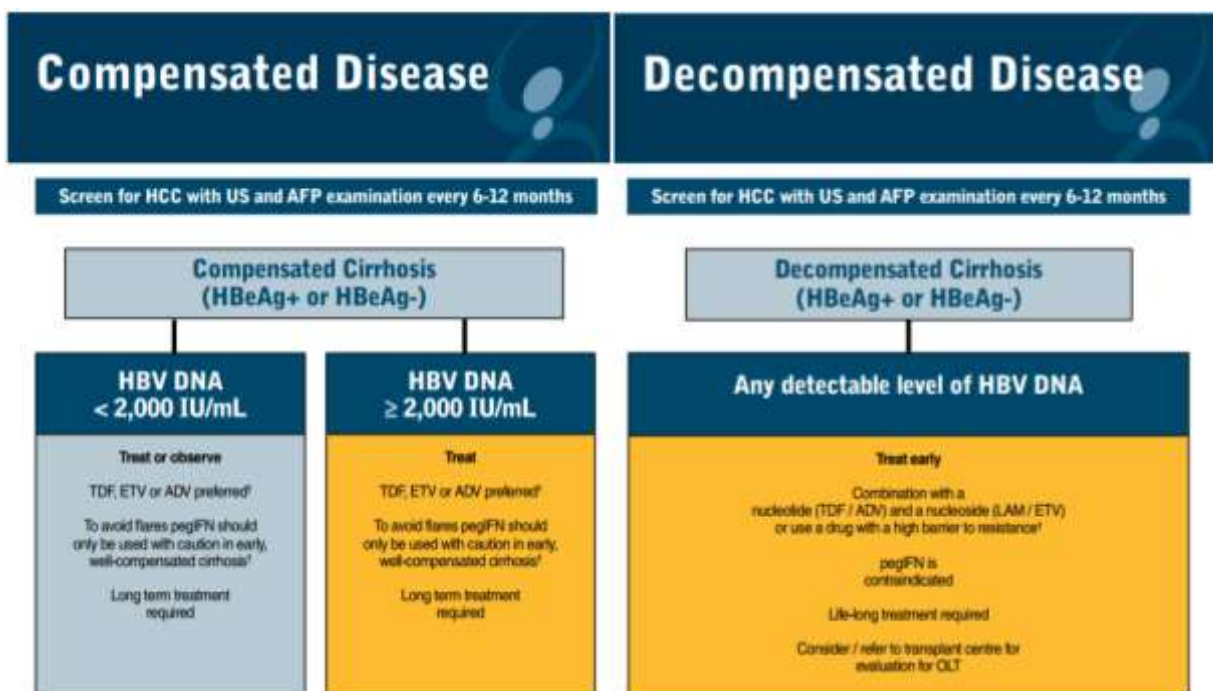
La Sociedad de Gastroenterología de Australia (GESA), en la Guía de Hepatitis B Crónica de Australia y Nueva Zelanda⁴¹ considera recomendaciones similares a las establecidas por Sociedad Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD) respecto a las características de los pacientes que deben recibir tratamiento y los medicamentos recomendados según el HBeAg tal como se muestra en el siguiente gráfico:

⁴⁰ Coffin C, Fung S, Ma M. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. Can J Gastroenterol Vol 26 No 12 December 2012.

⁴¹ Gastroenterological Society of Australian. GESA. Chronic Hepatitis B (CHB) recommendations. 2010



En el caso de enfermedad compensada y descompensada los fármacos de elección recomendados por esta Guía se muestran en el siguiente gráfico:





Los Institutos Nacionales de Salud en el Consenso sobre el manejo de la hepatitis B⁴² mencionan que los principales objetivos de la terapia anti-VHB son para prevenir el desarrollo de la progresión de la enfermedad, específicamente la cirrosis y la insuficiencia hepática, así como el desarrollo del carcinoma hepatocelular y posterior muerte. Hasta la fecha, no hay ensayos controlados aleatorizados (ECAs) de terapias anti-VHB que demuestren un impacto beneficioso sobre la mortalidad global, la mortalidad específica por problemas del hígado o desarrollo del carcinoma hepatocelular.

La mayoría de los informes publicados de la terapia de hepatitis usa los cambios virológicos a corto plazo, los bioquímicos y los parámetros histológicos para inferir la probabilidad del beneficio a largo plazo. Las terapias aprobadas están asociadas con las mejoras en los biomarcadores intermedios, incluyendo el ADN del VHB, la pérdida del HBeAg o la seroconversión, la disminución en los niveles de ALT, y la mejora en la histología hepática. La siguiente tabla establece los criterios para determinar para quienes está indicada la terapia:

Table. Criteria Useful in Determining for Whom Therapy Is Indicated

Patients for whom therapy is indicated

Patients who have acute liver failure, cirrhosis and clinical complications, cirrhosis or advanced fibrosis and HBV DNA in serum, or reactivation of chronic HBV after chemotherapy or immunosuppression
Infants born to women who are HBsAg-positive (immunoglobulin and vaccination)

Patients for whom therapy may be indicated

Patients in the immune-active phase who do not have advanced fibrosis or cirrhosis

Patients for whom immediate therapy is not routinely indicated

Patients with chronic hepatitis B in the immune-tolerant phase (with high levels of serum HBV DNA but normal serum ALT levels or little activity on liver biopsy)
Patients in the inactive carrier or low replicative phase (with low levels of or no detectable HBV DNA in serum and normal serum ALT levels)
Patients who have latent HBV infection (HBV DNA without HBsAg)

ALT = alanine aminotransferase; HBsAg = hepatitis B surface antigen; HBV = hepatitis B virus.

Aunque se han recomendado varias prácticas de monitoreo, no existe una evidencia clara de un enfoque óptimo.

Las necesidades de investigación más importantes incluyen estudios de cohortes prospectivos representativos para definir la historia natural de la enfermedad y ECA grandes de monoterapias y terapias combinadas, incluyendo los ensayos controlados con placebo, que midan los efectos sobre los resultados clínicos de salud.

El Grupo colaborativo en hepatitis B constituido por la Asociación Peruana para el Estudio del Hígado, la Sociedad de Gastroenterología del Perú y la Sociedad Peruana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, en la Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B⁴³ establece las siguientes recomendaciones:

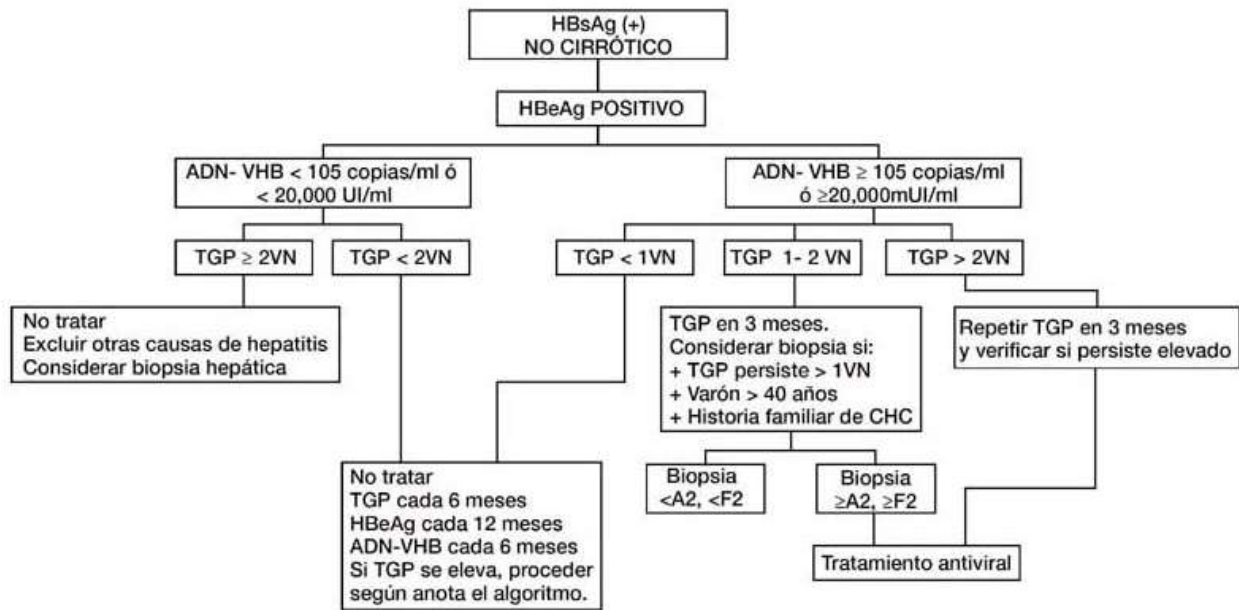
⁴² Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. Ann Intern Med. 2009 Jan 20;150(2):104-10.

⁴³ Grupo colaborativo en Hepatitis B. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B. Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-2: 151-168

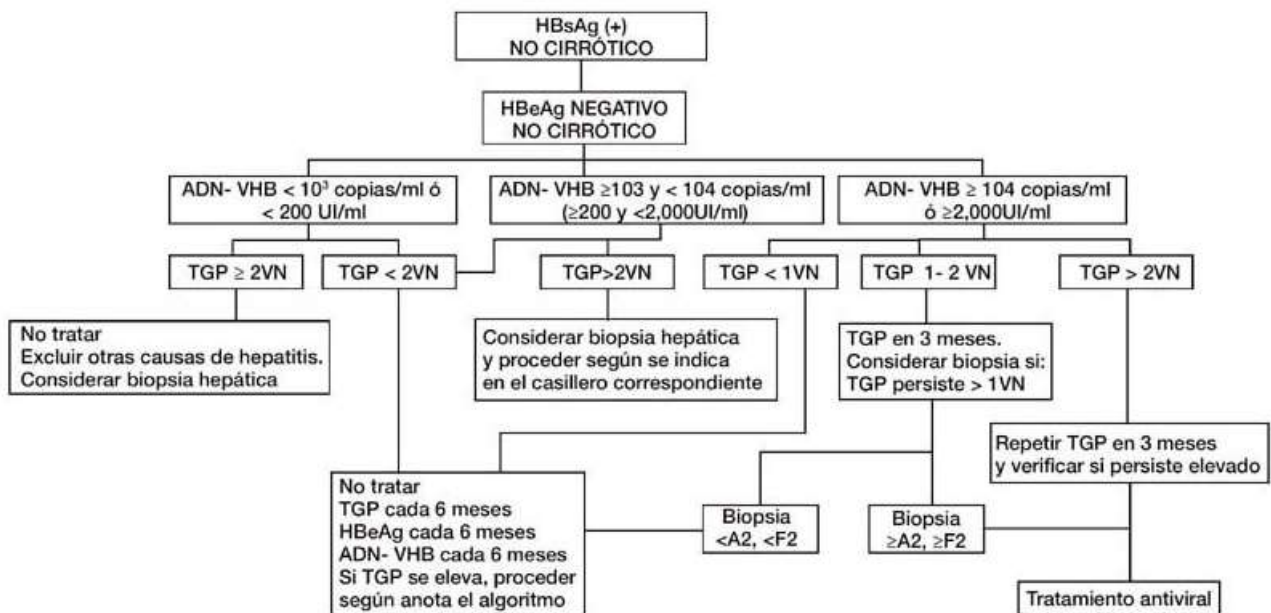


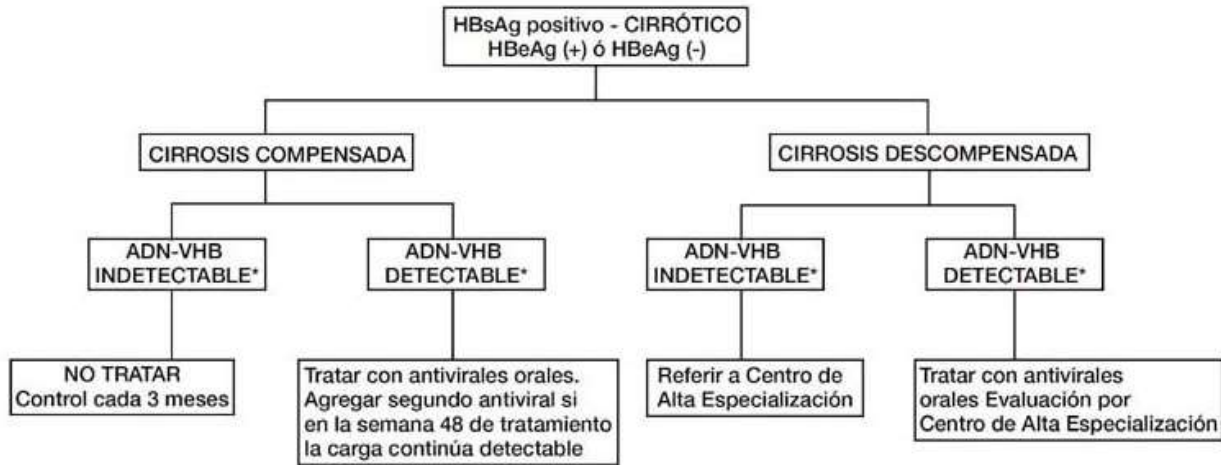
- ✓ El tratamiento debe ser definido por el especialista (Gastroenterólogo o Infectólogo) con experiencia en el manejo de enfermedades hepáticas y uso de medicación antiviral e inmunomoduladora desde el tercer nivel de atención.
- ✓ Los Fluxogramas para el manejo de hepatitis crónica B HBeAg positivo y HBeAg negativo se resumen en los siguientes gráficos:

(A) Manejo del Paciente con Hepatitis Crónica B HBeAg positivo Sin Cirrosis



(B) Manejo del Paciente con Hepatitis Crónica B HBeAg negativo Sin Cirrosis



**(C) Tratamiento de Pacientes Cirróticos HBeAg positivo y HBeAg negativo con Hepatitis Crónica B**

* Medido por PCR en Tiempo Real

- ✓ Con respecto a la elección del fármaco antiviral la Guía considera como tratamiento de primera línea a los siguientes fármacos:
Interferón pegilado alfa 2a 180mcg
Entecavir
Tenofovir
Lamivudina no se considera de primera elección por sus elevadas tasas de resistencia.
- ✓ Se puede elegir cualquiera de los fármacos mencionados y la decisión deberá incluir un análisis individualizado de la eficacia, seguridad y barrera genética (tasa de resistencia).
- ✓ El interferón pegilado alfa 2a tiene la ventaja de tener una duración finita (48 semanas). El candidato ideal es el paciente joven, sin cirrosis, con carga viral por debajo de 107UI/mL, genotipo A ó B, HBeAg positivo y con TGP elevada en más de 3 veces el valor normal. Previamente deberá hacerse un estudio minucioso descartándose comorbilidades que puedan agravarse durante su uso, teniendo en cuenta la lista de efectos adversos y contraindicaciones del fármaco. Es importante tener en cuenta que se necesita entrenamiento en la aplicación subcutánea de las ampollas (de preferencia por el mismo paciente para evitar contagio por puntura) y facilidades para el almacenamiento refrigerado de las mismas. Si existen dudas sobre el cumplimiento de estas condiciones, no se considera un candidato idóneo para recibir interferón. Los pacientes que tienen contraindicaciones o alto riesgo de no tolerar o no poder cumplir con la terapia con interferón, o que ya la han recibido sin respuesta, son candidatos de recibir tenofovir o entecavir.
- ✓ Se preferirá tenofovir en los pacientes que hayan recibido previamente lamivudina.
- ✓ Se preferirá entecavir en los pacientes con enfermedad renal conocida, comorbilidad (diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia conocida de glomerulopatía) o necesidad de uso de fármacos que predisponen a desarrollar nefropatía.
- ✓ Aquellos pacientes con depuración de creatinina <60% deberán iniciar tratamiento con entecavir.



Recomendaciones en sumarios

BMJ Best Practice⁴⁴ indica lo siguiente:

chronic HBV infection: adult non-pregnant

• no co-infection or comorbidity	1st	> interferon or antiviral monotherapy
• with compensated cirrhosis	1st	> combination antiviral therapy or monotherapy
• with decompensated cirrhosis	1st	> antiviral monotherapy
	adjunct	> liver transplantation

chronic HBV infection: adult pregnant

1st

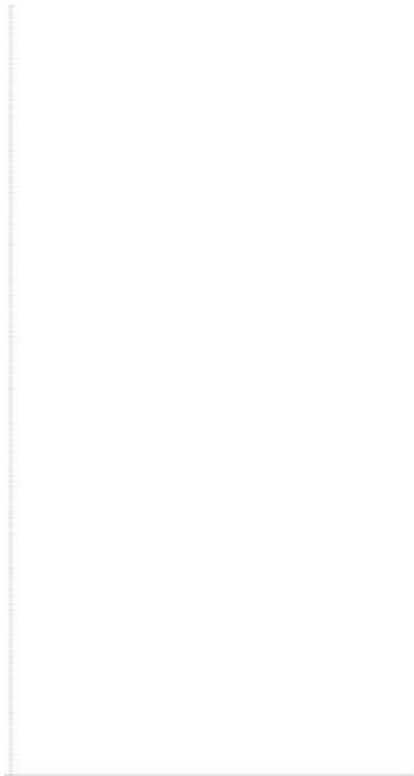
> antiviral monotherapy

Hepatitis B crónica sin confección o comorbilidad

chronic HBV infection: adult non-pregnant

• no co-infection or comorbidity	1st	<p>> Interferon or antiviral monotherapy</p> <p>→ Treatment is recommended in patients who are HBeAg-positive, with HBV DNA levels >20,000 international units (IU)/mL (>100,000 copies/mL) and ALT levels more than twice the upper limit of normal (ULN); or HBeAg-negative, with HBV DNA >2000 IU/mL (>10,000 copies/mL), and ALT level over the ULN. The endpoint of treatment is seroconversion from HBeAg positive to HBeAg negative, with production of HBeAb</p> <p>→ Interferons may be the best choice for patients with HBeAg-positive, well-compensated liver disease, particularly with genotype A HBV, and patients with high ALT and low serum HBV DNA. [8] [82] [83] [84] In addition, these agents offer the best chance for sustained response rate off-treatment. Advantages include short course of therapy, durable response, and a lack of drug-related resistance, although they have unpleasant side effects and a requirement for parenteral administration with frequent monitoring.</p> <p>→ HBeAg-positive patients with high ALT also respond to nucleosides/nucleotides with a high rate of HBeAg seroconversion to HBeAb with continued therapy beyond 1 year, but with an increased risk of resistance with long-term therapy. [3]</p> <p>Primary options</p> <p>peginterferon alfa 2a: 180 micrograms subcutaneously once weekly for 48 weeks</p> <p>OR</p> <p>entecavir: 0.5 mg orally once daily for 12 months, continue for 6 months after HBeAg seroconversion in HBeAg-positive people, or until HBeAg clearance is achieved in HBeAg-negative people</p>
----------------------------------	-----	--

⁴⁴ <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/127/treatment/details.html>



OR

tenofovir: 300 mg orally once daily for long-term therapy, continue for 12 months after HBeAg seroconversion in HBeAg-positive people, or until HBsAg clearance is achieved in HBeAg-negative people

Secondary options

interferon alfa 2b: 5 million units subcutaneously once daily, or 10 million units subcutaneously three times weekly; continue for 16 weeks to 6 months if HBeAg-positive, or for 48 weeks if HBeAg-negative

OR

lamivudine: 100 mg orally once daily for long-term therapy, continue for 12 months after the appearance of HBeAb with HBeAg loss in HBeAg-positive people, or until HBsAg clearance is achieved in HBeAg-negative people

OR

telbivudine: 600 mg orally once daily for long-term therapy, continue for 12 months after the appearance of HBeAb with HBeAg loss in HBeAg-positive people, or until HBsAg clearance is achieved in HBeAg-negative people

OR

adefovir: 10 mg orally once daily for long-term therapy, continuing for 12 months after confirmed HBeAg seroconversion in HBeAg-positive people, or until HBsAg clearance is achieved in HBeAg-negative people

Con cirrosis compensada

• with compensated cirrhosis

1st

• combination antiviral therapy or monotherapy

-- In patients with clinically compensated cirrhosis, treatment is initiated if HBV DNA is >2000 IU/mL and/or ALT levels are more than twice ULN. If HBV DNA is ~2000 IU/mL, patients should be treated if ALT is elevated, but if HBV DNA is undetectable then observation alone is adequate.

-- Treatment also for viral suppression prior to liver transplantation.

Primary options

entecavir: 0.5 mg orally once daily

OR

tenofovir: 300 mg orally once daily

Secondary options

adefovir: 10 mg orally once daily
and
lamivudine: 100 mg orally once daily

OR

telbivudine: 600 mg orally once daily
and
adefovir: 10 mg orally once daily

OR

tenofovir: 300 mg orally once daily
and
emtricitabine: 200 mg orally once daily

En cirrosis descompensada

<ul style="list-style-type: none"> with decompensated cirrhosis 	1st	<p> antiviral monotherapy </p> <ul style="list-style-type: none"> In decompensated cirrhotic patients with chronic HBV, an increased dose of entecavir is recommended for treatment. [9] Tenofovir is an alternative option in decompensated cirrhotic patients. [9] Recent data reveal that both entecavir and tenofovir are safe and effective, [9] [103] [104] [105] although lactic acidosis has occurred with long-term nucleoside analogues such as entecavir. [9] [106] <p>Primary options</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">entecavir: 1 mg orally once daily</div> <p style="text-align: center;">OR</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 2px; margin-bottom: 5px;">tenofovir: 300 mg orally once daily</div>
	adjunct	<p> liver transplantation </p>

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Se ha realizado una búsqueda de estudios comparativos entre los medicamentos interferón pegilado alfa 2a, entecavir y las alternativas incluidas en el PNUME (interferón alfa 2b, tenofovir y lamivudina) para el tratamiento de hepatitis B crónica. En esta búsqueda se revisaron las bases de datos de UpToDate, TripDataBase, Medscape, Dynamed, BestPractice, Cochrane y Pubmed; y Agencias Reguladoras de Medicamentos como la FDA y la EMA, a Noviembre del 2014. Los términos de búsqueda fueron: “Entecavir AND Hepatitis B”, “Interferon pegilado AND hepatitis B”, “Hepatitis B”. Los resultados de la búsqueda de información científica fueron los siguientes:

Evaluación de entecavir vs las alternativas del PNUME, se seleccionaron dos revisiones sistemática y un meta-análisis realizado por Guang X et al en el 2013. Una de las revisiones sistemática fue realizada por Ke W et al en el 2014, y la segunda fue realizada por Woo G et al en el 2010, los cuales se describen a continuación:

Ke W. et al⁴⁵, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia comparativa entre Entecavir (ETV) y Tenofovir (TDF) en el tratamiento del HBV. Las medidas de respuesta fueron la tasa de supresión del DNA-HBV, la tasa normalización de ALT, la tasa de seroconversión de HBeAg en 24 semanas y 48 semanas, así como el perfil de seguridad y la resistencia de los medicamentos. Los resultados fueron los siguientes:

- Siete artículos cumplieron los criterios de inclusión. Las características de los estudios incluidos se muestran en la siguiente Tabla:

⁴⁵ Ke W, Liu L, Zhang C, OS X, Gao Y, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Tenofovir and Entecavir in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014. Fecha de acceso junio 2014.

Study	Location	Ethnicity	Study design	Sample size		Gender		Age(yrs) TDF vs. ETV	Baseline HBV DNA level	HBeAg (+)/(-)		Status
				TDF	ETV	Male	Female			TDF	ETV	
Liaw [16]	Worldwide	Asian/White/Other	RCTs	45	22	54	13	Median (range): 52(48-57) vs. 54(47-58)	$\geq 10^3$ copies/ml	14/31	7/15	Non-Naive, Cirrhosis
Sriprayoon [17]	NA	NA	RCTs	100	100	NA	NA	Mean(SD): 42.4(11.5) vs. 40.8(11.0)	$> 2,000$ IU/ml	52/48	54/46	Naive, Cirrhosis
Koklu [18]	Turkey	NA	Cohort	72	77	114	35	Mean(SD): 54.2(10.5) vs. 52.4(11.2)	5.4 ± 1.9 log copies/ml	9/62	17/60	Non-Naive, Cirrhosis
Dogan [19]	Turkey	NA	Cohort	65	29	58	36	NA	Detectable	29/36	10/19	Naive, Cirrhosis
Kurdas [20]	Caucasus	Caucasian	Cohort	20	24	31	13	Mean (SD): 37.75(10.10) vs. 43.63(8.97)	≥ 6 log copies/ml	6/14	5/19	Naive, Cirrhosis
Jayakumar [21]	India	NA	Cohort	19	20	35	4	Mean (SD): 34(9.60) vs. 42.15(17.11)	$\geq 10^4$ copies/ml	10/9	15/5	Naive, CHB
Gao [14]	U.S.	NA	Case Cohort	57	194	96	155	Mean: 41.6 vs. 43.2	$> 1,000,000$ IU/ml	37/20	120/74	Naive, CHB

Note: NA, not available; TDF, tenofovir; ETV, entecavir; SD, Standard Deviation; RCTs, randomized controlled trials; CHB, chronic hepatitis B.
doi:10.1371/journal.pone.0098865.t001

- Los resultados de acuerdo a las medidas de respuesta fueron los siguientes:

Tasa de supresión del DNA-HBV

Cuatro artículos incluyeron datos de tasas de supresión de ADN-VHB a las 24 semanas y seis estudios a las 48 semanas, no encontrándose diferencias significativas de las tasas entre ambos fármacos (TDF vs ETV: riesgo relativo a las 24 semanas [RR]=1.10, IC 95% = 0.91 – 1.33; y RR = 1.07, IC 95% = 0.99 – 1.17 a las 48 semanas, respectivamente). Los resultados de los estudios incluidos se muestran en los siguientes forest plot:

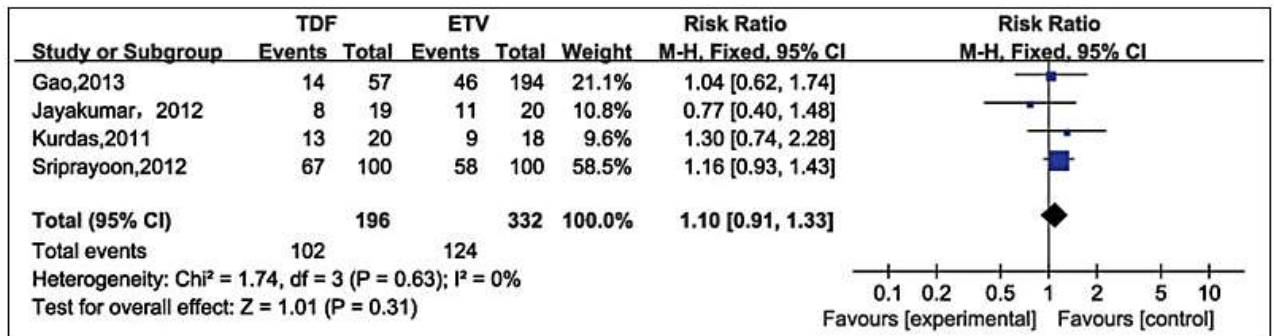


Figure 2
Forest plot for HBV DNA suppression rates 24 weeks post therapy.

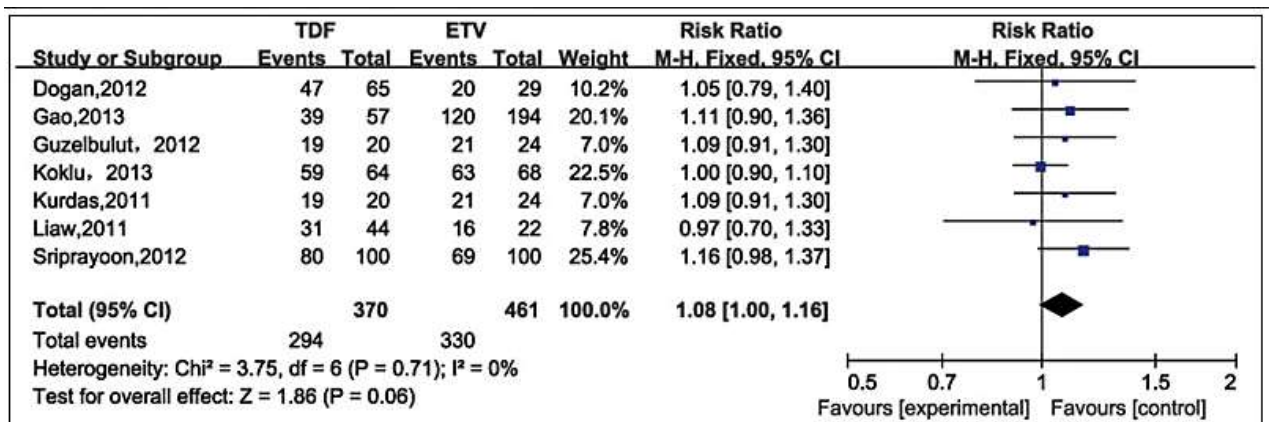


Figure 3
Forest plot for HBV DNA suppression rates 48 weeks post therapy.

Tasa de normalización de ALT

Tres estudios evaluaron la tasa la normalización de ALT durante 24 semanas, y cuatro artículos durante 48 semanas, no observándose diferencias significativas entre TDF y ETV (RR = 0.89, IC 95% 0.77–1.04 a las 24 semanas; y RR = 0.91, IC 95% 0.83–1.01 a las 48 semanas, respectivamente). Los resultados de los estudios se muestran en los siguientes forest plot:

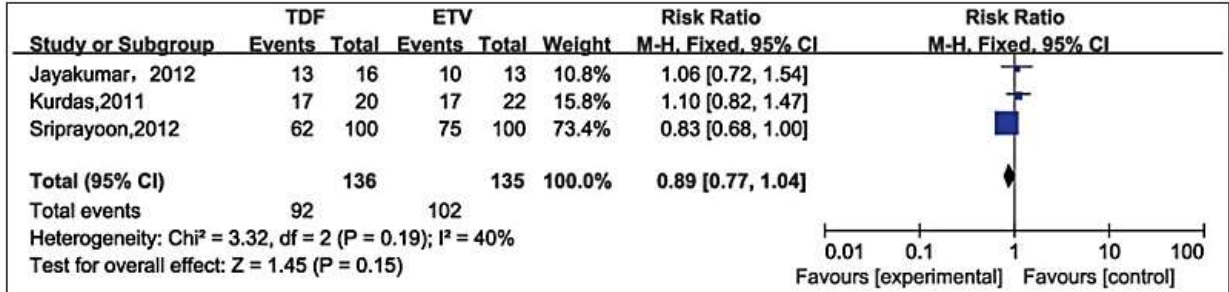


Figure 4
Forest plot for ALT normalization rates 24 weeks post therapy.

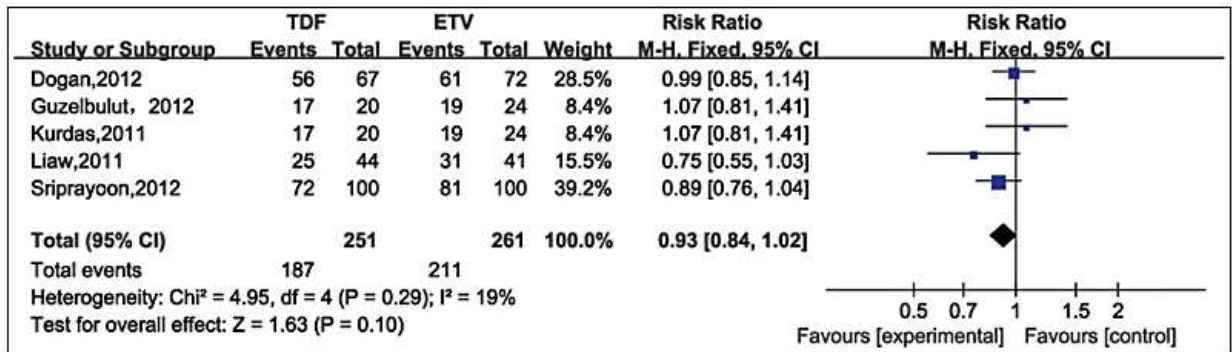


Figure 5
Forest plot for ALT normalization rates 48 weeks post therapy.

Tasa de seroconversión de HBeAg

Dos estudios evaluaron la tasa de seroconversión de HBeAg a 24 semanas y cuatro estudios a 48 semanas, no observándose diferencias entre TDF y ETV (RR=0.86, IC 95% 0.45–1.66 a las 24 semanas; y RR = 1.09, IC 95 % 0.57–2.11 a las 48 semanas, respectivamente). Los resultados de los estudios se muestran en los siguientes forest plot:

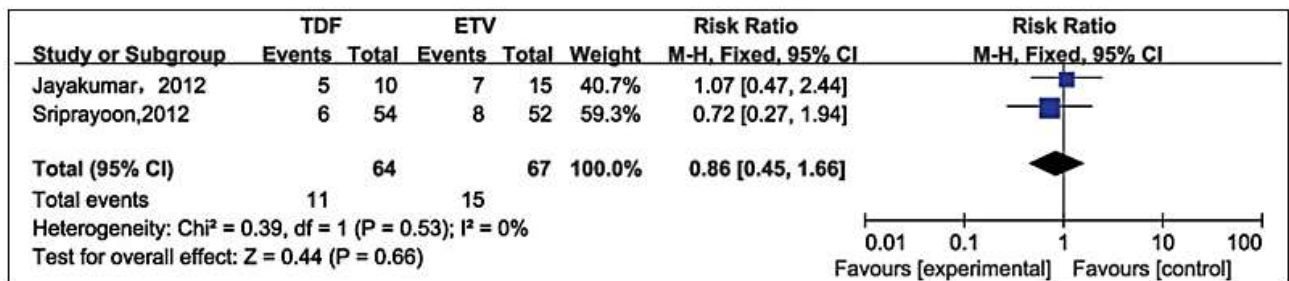


Figure 6
Forest plot for HBeAg seroconversion rates 24 weeks post therapy.

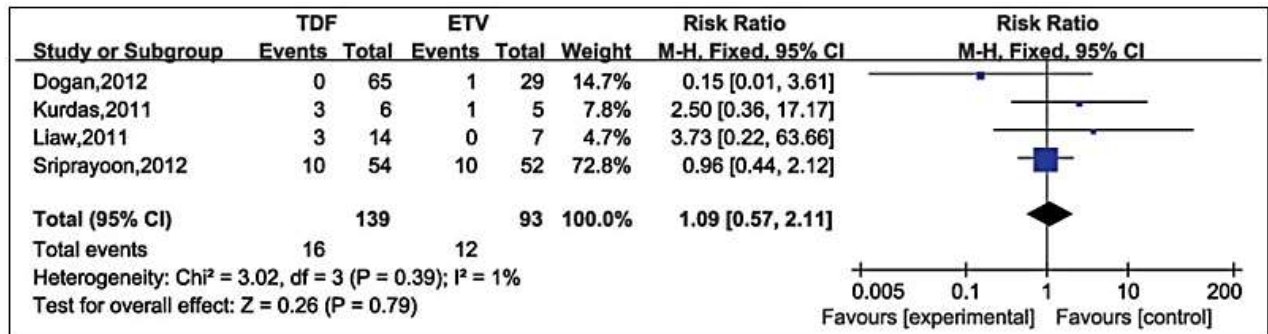


Figure 7 Forest plot for HBeAg seroconversion rates 48 weeks post therapy.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad fue mediante el modelo de efectos aleatorios sólo para tasa de supresión de ADN VHB a las 48 semanas (el resto de los indicadores confinados a limitados artículos no se afectaron). Los RR agrupados fueron similares antes y después de la eliminación de cada estudio, y ningún estudio individual alteró significativamente los RR agrupados, lo que sugiere la estabilidad robusta de estos resultados. A continuación se muestra los resultados de este análisis

Table 4. Sensitivity analysis for the 48 weeks HBV DNA suppression rate.

Study omitted	RR	95% CI
Dogan, 2012	1.08	0.99–1.17
Gao, 2013	1.07	0.98–1.16
Koklu, 2013	1.10	0.99–1.22
Kurdas, 2011	1.07	0.98–1.17
Liaw, 2011	1.08	1.00–1.18
Sriprayoon, 2012	1.04	0.95–1.14
Combined	1.07	0.99–1.17

Note: RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval.
doi:10.1371/journal.pone.0098865.t004

Guang X et al⁴⁶, realizaron un meta-análisis con la finalidad de comparar los efectos del entecavir (ETV) y lamivudina (LAM) en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con cirrosis descompensada. Realizaron una búsqueda de la literatura científica de todos los estudios elegibles publicados antes del 30 de mayo 2013 en PubMed, Medline, Embase, The China National Knowledge Infrastructure (CNKI), la base de datos VIP, la base de datos Wanfang y Cochrane Controlled Trial Register. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA) que comparaban ETV con LAM para el tratamiento de hepatitis B en pacientes con cirrosis descompensada.

Los datos fueron analizados con el software Review Manager 5.0.2., utilizaron el RR como una medida del efecto y los resultados con IC del 95%. El meta-análisis fue realizado utilizando un modelo de efectos fijos o un modelo de efectos aleatorios, basado en la ausencia o presencia de heterogeneidad significativa. Dos revisores evaluaron el riesgo del sesgo y extrajeron los datos de forma independiente y por duplicado.

⁴⁶Guang X, Min Q. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: Meta-analysis. World J Gastroenterol 2013 October 21; 19(39): 6665-6678 ISSN 1007-9327 (print)

El análisis fue ejecutado utilizando los principales parámetros de resultado incluyendo la indetectabilidad del ADN del VHB, el nivel de ADN del VHB, la seroconversión del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), el nivel de alanina amino transferasa (ALT), el nivel de albúmina, el nivel de la bilirrubina total (TBIL), el nivel de actividad del tiempo de protrombina (PTA), la puntuación Child-Turcotte-Pugh (CTP), la mortalidad, la resistencia a los medicamentos y las reacciones adversas.

El meta-análisis de los ensayos incluidos y el análisis de subgrupos se realizó para examinar la asociación entre las características pre-especificadas y los efectos terapéuticos de los dos agentes. Los resultados fueron los siguientes:

- Trece ensayos elegibles fueron incluidos (873 pacientes en total) y evaluados por su calidad metodológica y heterogeneidad. De estos estudios, todos tuvieron la comparabilidad inicial, 12 de ellos reportaron valores basales de los dos grupos de tratamiento en detalle. El seguimiento se realizó a diferente duración de tratamiento (12, 24, 36, 48 y >48 semanas). Las características de los estudios incluidos se pueden observar en la siguiente Tabla:

Table 1 Characteristics of included randomized controlled trials

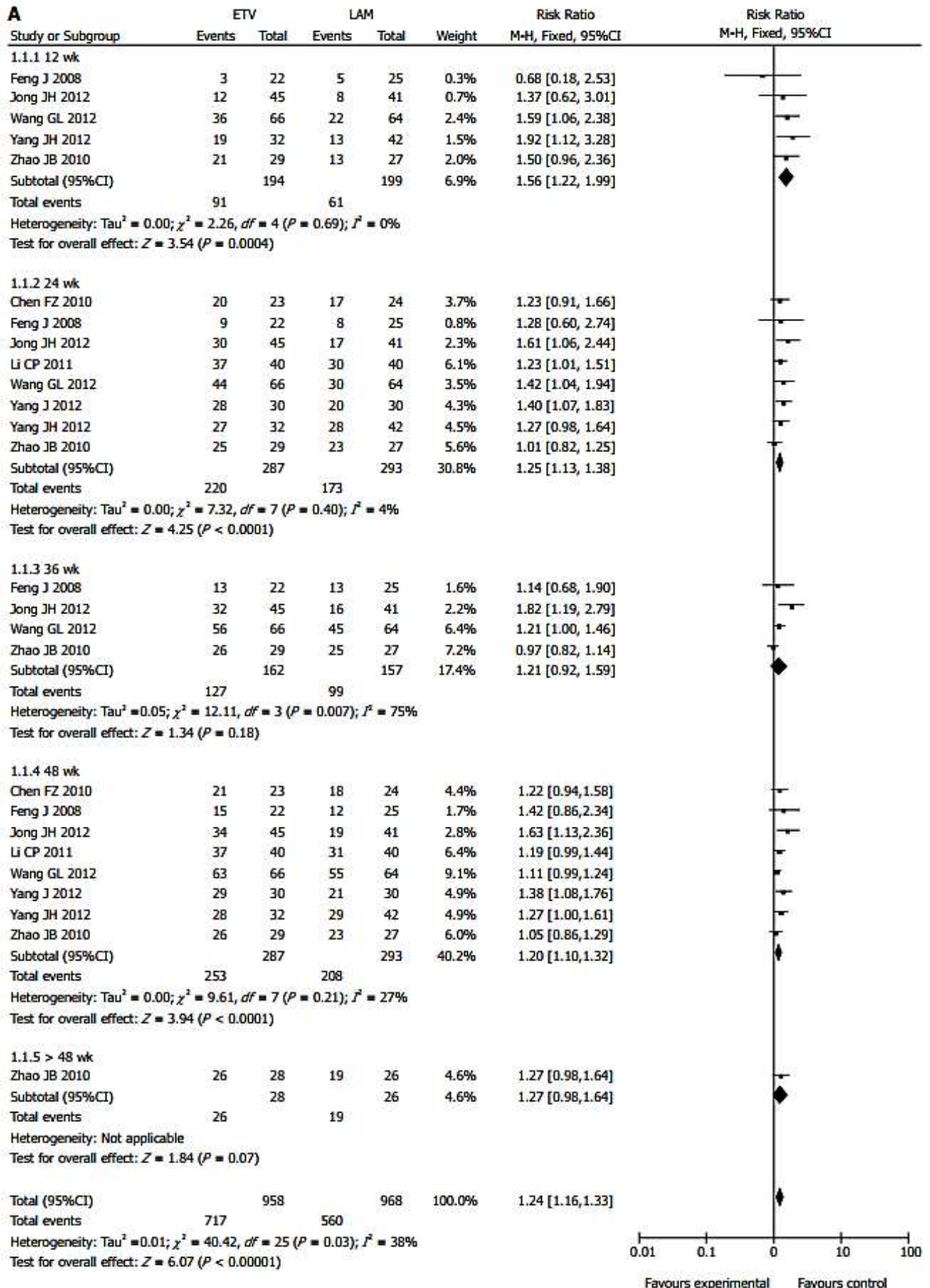
Trial	Sample size (n)		mean age (yr)		Regimen		Duration (wk)	Observation time (wk)	Outcome parameters	Jadad scores
	ETV	LAM	ETV	LAM	ETV	LAM				
Feng <i>et al</i> ^[8]	22	25	-	-	0.5 mg/d	100 mg/d	48	4, 12, 24, 36, 48	ACDGI	3
Yang <i>et al</i> ^[9]	30	30	47.5 ± 9.7		0.5 mg/d	100 mg/d	48	4, 8, 12, 24, 48	ABCI	3
Shen ^[10]	40	40	46.5	48.5	0.5 mg/d	100 mg/d	48	48	BDEFIJ	3
Huang <i>et al</i> ^[11]	22	22	48.2	47.5	0.5 mg/d	100 mg/d	52	52	BDEFGHIJ	3
Chen <i>et al</i> ^[12]	23	24	48.5		0.5 mg/d	100 mg/d	48	24, 48	ACJ	3
Li <i>et al</i> ^[13]	40	40	51.0		0.5 mg/d	100 mg/d	48	12, 24, 48	ACDEFHI	2
Shao <i>et al</i> ^[14]	29	28	43.1 ± 10.262	44.11 ± 10.322	0.5 mg/d	100 mg/d	96	12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96	AHIJ	3
Kong ^[15]	24	24	47.5		0.5 mg/d	100 mg/d	48	48	BDEFGH	2
Hyun <i>et al</i> ^[16]	45	41	54 ± 9.4	53.7 ± 12.1	0.5 mg/d	100 mg/d	48	12, 24, 36, 48	ABCHIJ	3
Wang <i>et al</i> ^[17]	66	64	52.3 ± 15.8	50.8 ± 15.4	0.5 mg/d	100 mg/d	48	12, 24, 36, 48	ABCGHI	2
Yang <i>et al</i> ^[18]	32	42	47.8 ± 10.2		0.5 mg/d	100 mg/d	48	12, 24, 36, 48	ACDEFI	3
Zhou <i>et al</i> ^[19]	40	40	46 ± 14		0.5 mg/d	100 mg/d	48	12, 24, 48	BDH	3
Liu <i>et al</i> ^[20]	30	30	46.04 ± 10.79	45.75 ± 10.26	0.5 mg/d	100 mg/d	48	48	B	3

A: Hepatitis B virus (HBV) DNA undetectability; B: HBV DNA levels; C: Hepatitis B e antigen seroconversion; D: Alanine aminotransferase levels; E: Albumin levels; F: Total bilirubin levels; G: Prothrombin time activity levels; H: Child-Turcotte-Pugh score; I: Drug-resistance; J: Mortality. ETV: Effects of entecavir; LAM: Lamivudine.

- Los resultados de las variables de respuesta a los tratamientos fueron los siguientes:

Indetectabilidad de ADN del VHB

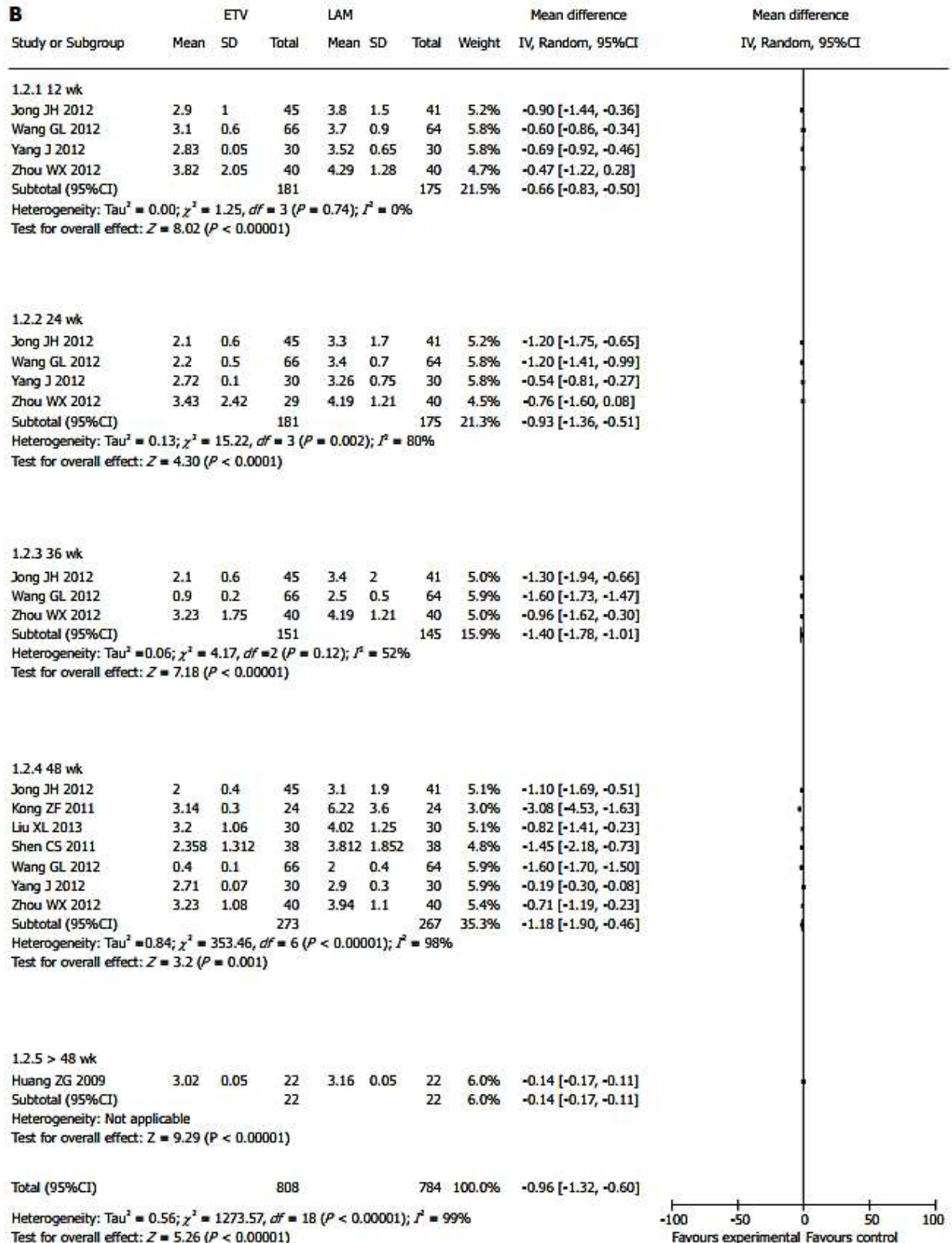
A las 12, 24 y 48 semanas de tratamiento, ETV presentó un efecto significativo sobre la tasa de indetectabilidad de ADN del VHB (RR=1.55, IC 95% 1.22 a 1.99, p=0.0004; RR=1.25, IC 95% 1.13 a 1.38, p<0.0001; RR=1.2, IC 95% 1.10 a 1.32, p<0.0001, respectivamente).





Nivel de ADN del VHB

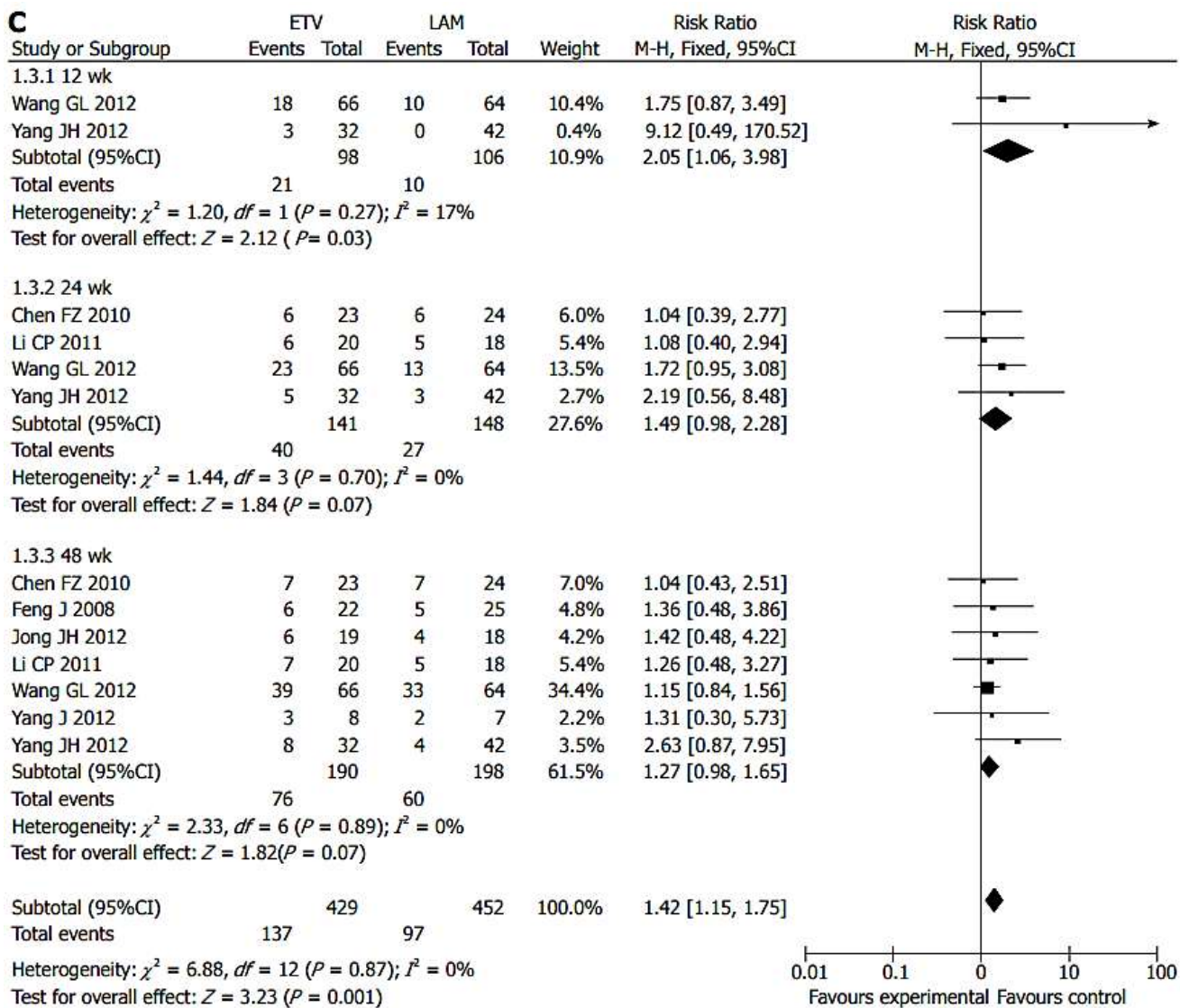
Luego de un seguimiento a las 12, 24, 36, 48 y >48 semanas, los niveles de ADN del VHB fueron menores en el grupo de ETV que en el grupo de LAM, y la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativo [(MD=-0.66, 95%CI: -0.83-0.50, $p < 0.00001$), (MD=-0.93, 95%CI: -1.36-0.51, $p < 0.0001$), (MD=-1.4, 95%CI: -1.78-1.01, $p < 0.00001$), (MD=-1.18, 95%CI: -1.90-0.46, $p = 0.001$), (MD=-0.14, 95%CI: -0.17-0.11, $p < 0.00001$), respectivamente].





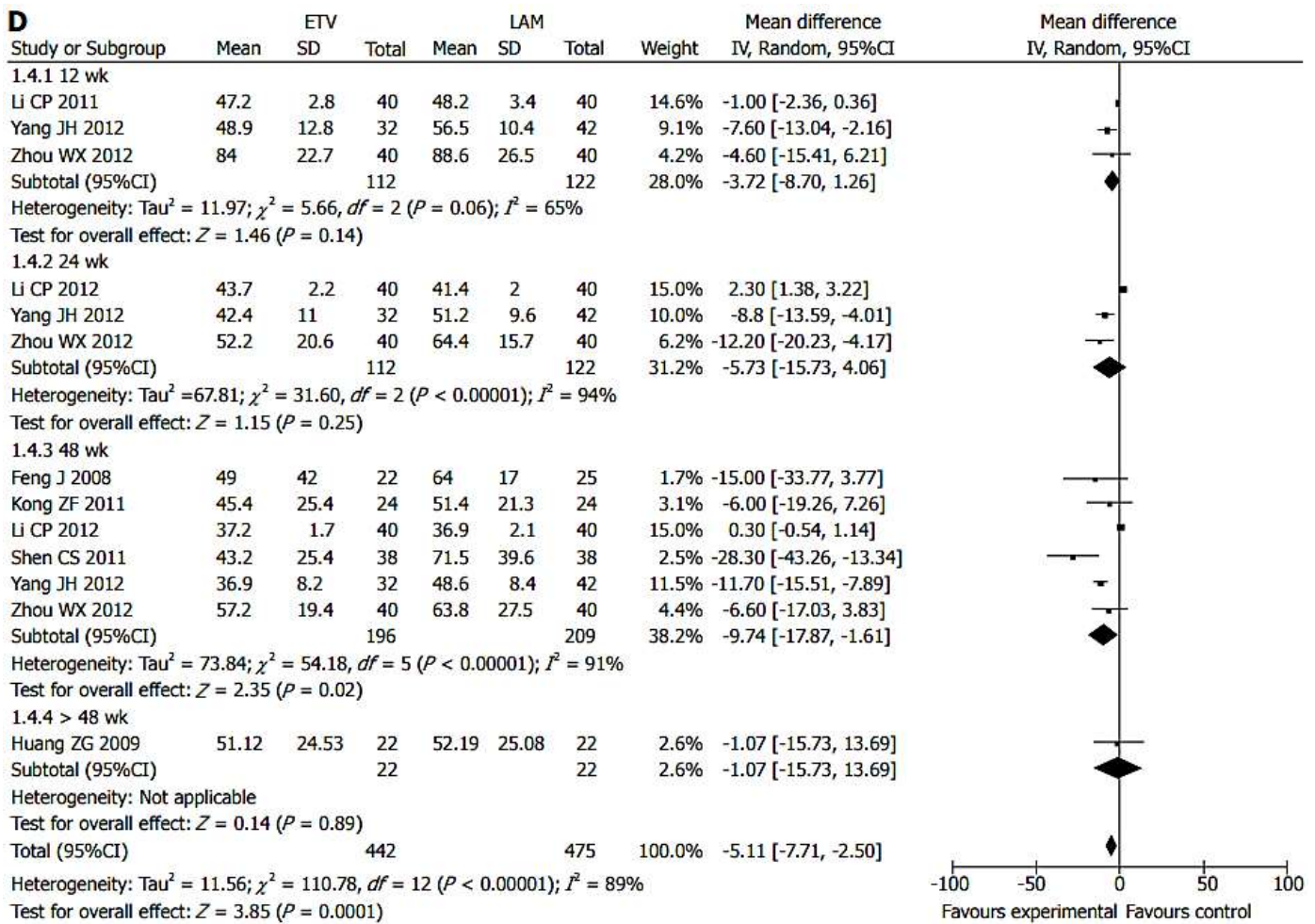
Seroconversión de HBeAg

A las 12 semanas, la tasa de seroconversión de HBeAg fue superior en el grupo de ETV que el grupo de LAM, y la diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa (RR = 2.05, 95%CI: 1.06-3.98, p=0.03), mientras que a las 24 y 48 semanas, la tasa la tasa de seroconversión de HBeAg en los dos grupos fue similar y no hubo diferencias estadísticamente significativos [(RR=1.49, 95%CI: 0.98-2.28, p=0.07), (RR=1.27, 95%CI: 0.98-1.65, p=0.07), respectivamente].



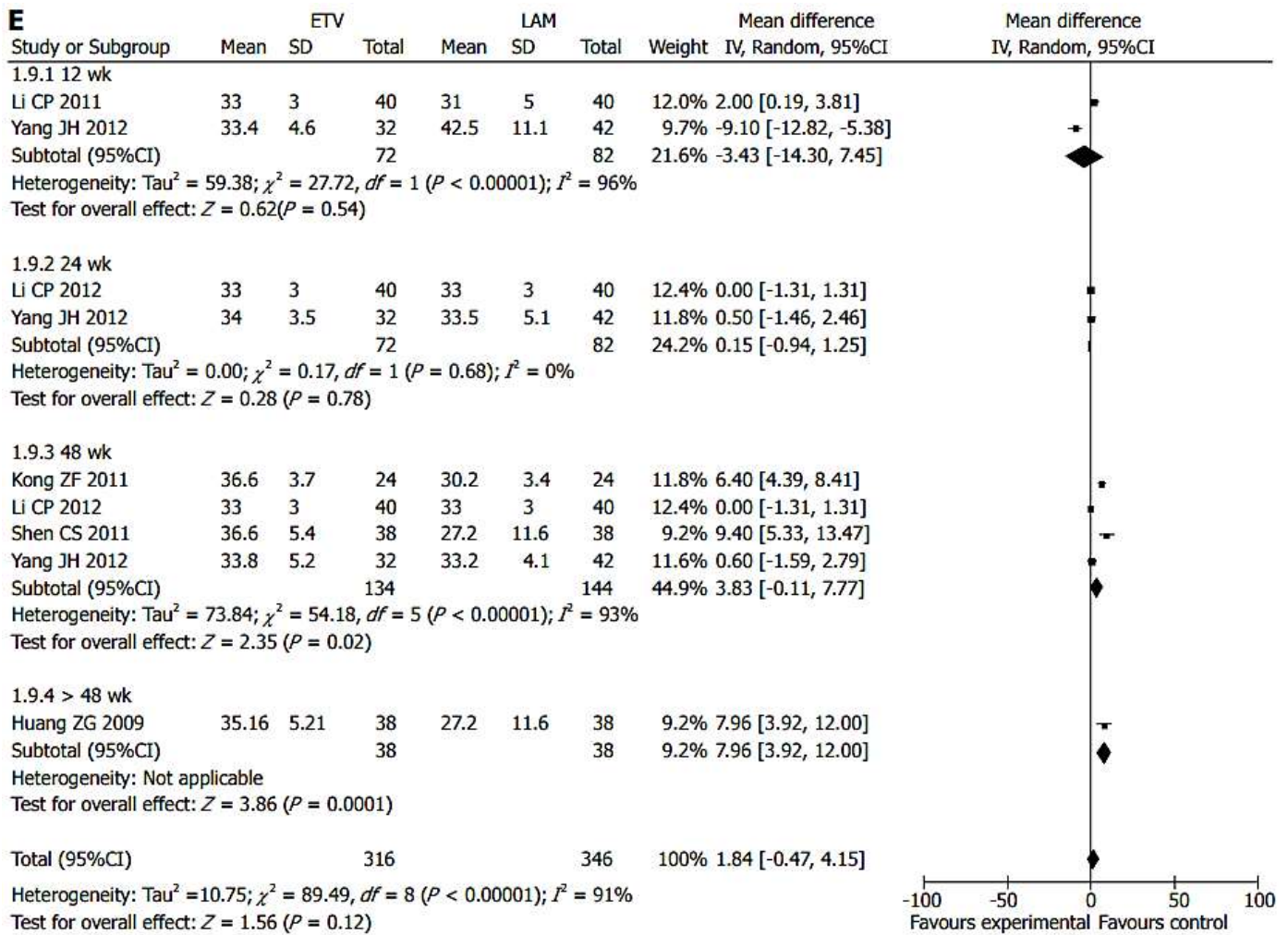
Niveles de ALT

A las 48 semanas, los niveles de ALT fueron inferiores en el grupo de ETV que en el grupo de LAM, y la diferencia fue estadísticamente significativa (DM=-9.74; IC 95%: -17.87 a 1.61; p=0.02), mientras que a las 12, 24 y >48 semanas, los niveles de ALT en los dos grupos fueron similares, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas [(MD=-3.72; IC 95%: -8.7 a 1.26; p=0.14), (MD=-5,73; IC 95%: -15.52 a 4.06; p=0.25), (MD=-1.07, IC 95%: -15.73 a 13.59, p=0.89), respectivamente].



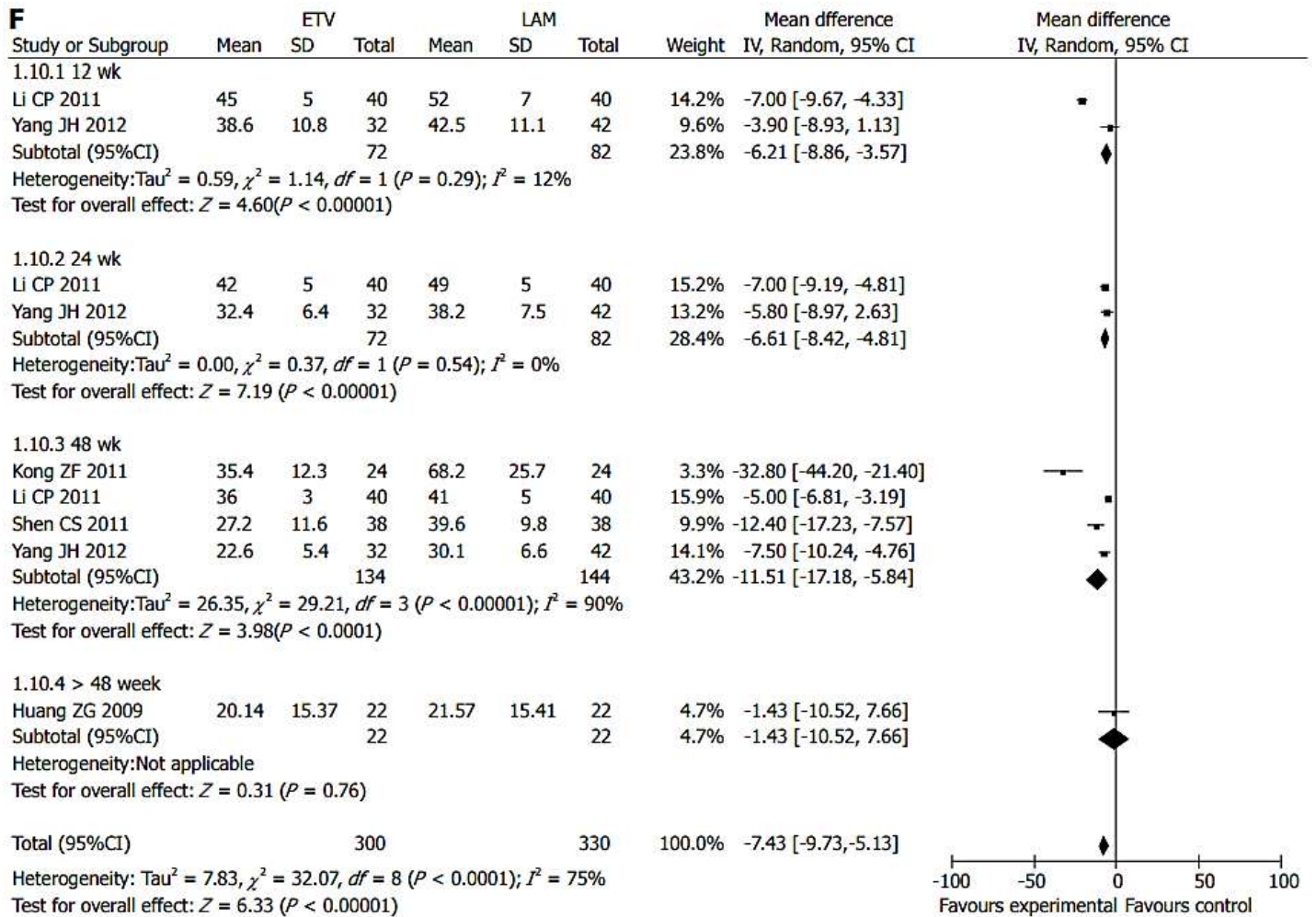
Niveles de albumina (ALB)

En un seguimiento en un tiempo >48 semanas, los niveles de ALB fueron mayores en el grupo de ETV que en el grupo LAM, y la diferencia fue estadísticamente significativa (DM=1.84; IC 95%: -0.47 a 4.15; p=0.0001), mientras que a las 12, 24 y 48 semanas, los niveles de ALB en los dos grupos fueron similares, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas [(MD=-3.43; IC 95%: -14.3 a 7.45; p=0.54), (MD=0.15; IC 95%: -0.94 a 1.25; p=0.78), (MD=3.83; IC 95%: -0.11 a 7.77; p=0.06), respectivamente].



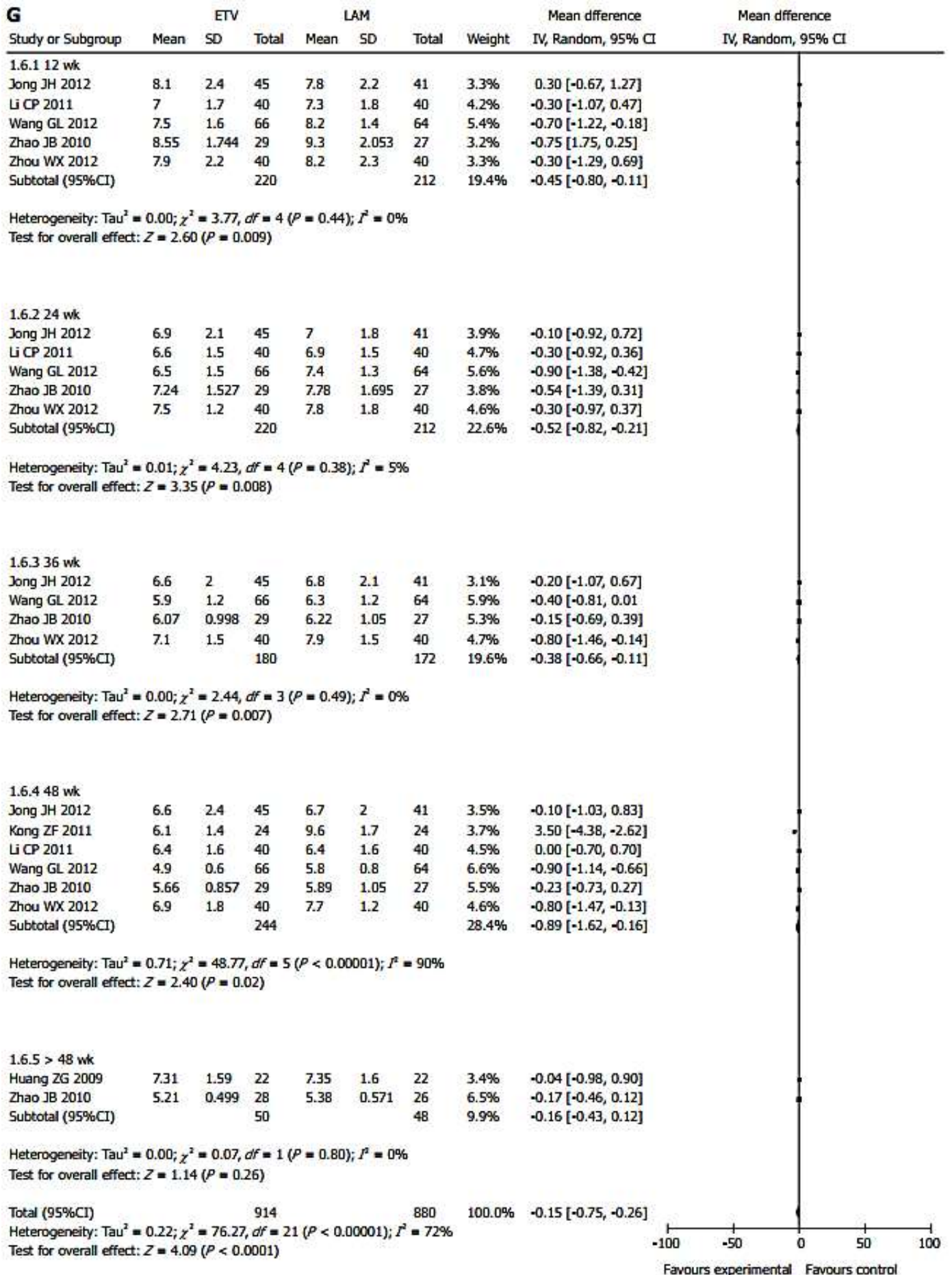
Nivel de la bilirrubina total (TBIL)

A las 12, 24 y 48 semanas, los niveles de TBIL fueron menores en el grupo de ETV que en el grupo de LAM, y la diferencia fue estadísticamente significativa [(MD=-6.21; IC 95%: -8.86 a 3.57; p<0.00001), (MD=-6.61; IC 95%: -8.42 a 4.81; p<0.00001), (MD=-11.51; IC 95%: -17.18 a 5.84; p<0.0001), respectivamente], mientras que en un seguimiento >48 semanas, los niveles de TBIL en los dos grupos fueron similares, y no se observó diferencias estadísticamente significativas (MD=-1.43; IC 95%: -10.52 a 7.66; p=0.76).



Puntuación Child-Turcotte-Pugh (CTP)

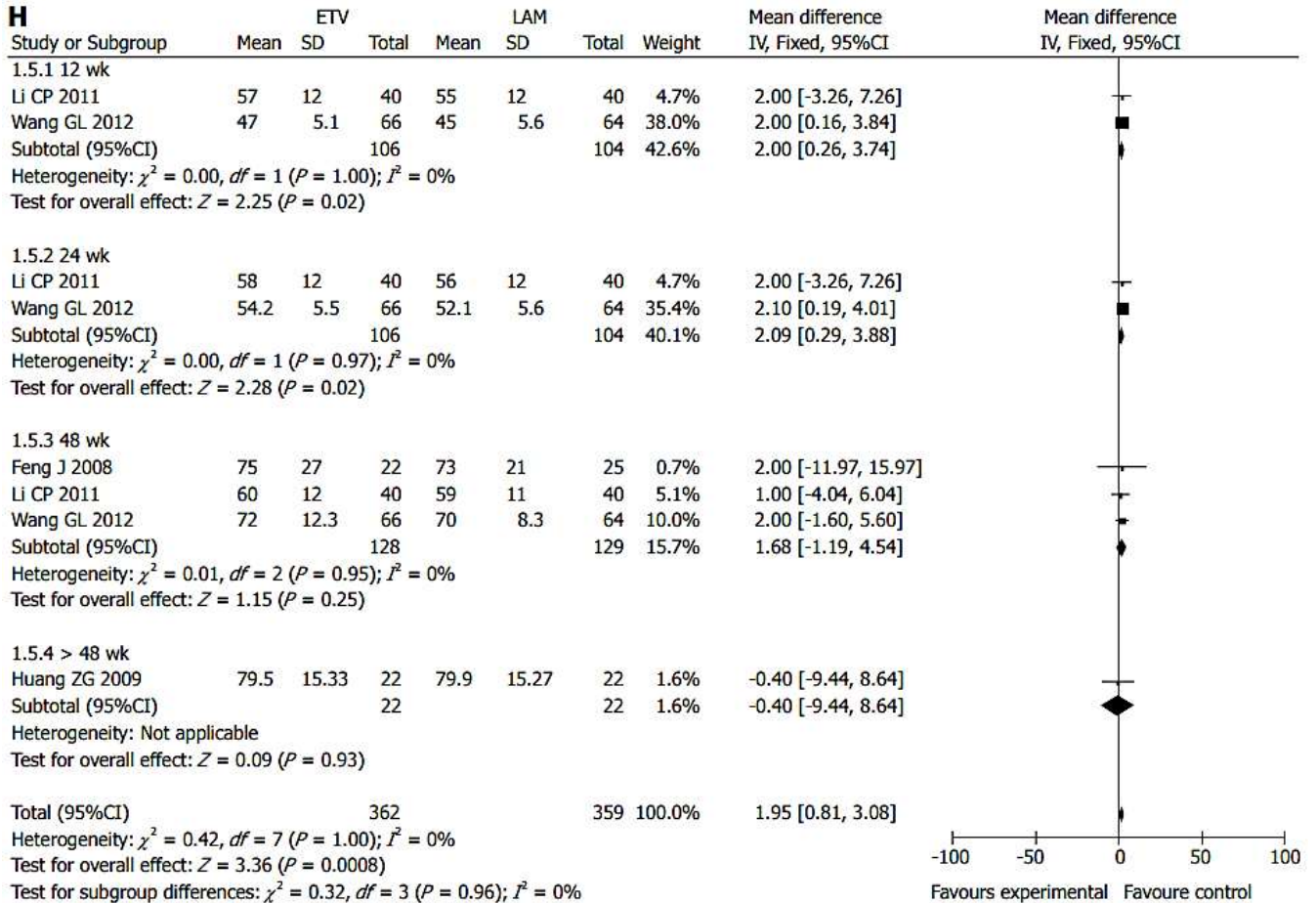
A las 12, 24, 36 y 48 semanas, la puntuación CTP fue inferior en el grupo de ETV que en el grupo de LAM, y las diferencias fueron estadísticamente significativas [(MD=-0.45; IC 95%: -0.80 a 0.11; p=0.009), (MD=-0.52; IC 95%: -0.82 a 0.21; p=0.0008), (MD=-0.38; IC 95%: -0.66 a 0.11; p=0.007), (MD=-0.89, IC 95%: -1.62 a 0.16; p=0.02), respectivamente], mientras que a >48 semanas, la puntuación CTP en los dos grupos fue similar, y no se observó diferencia estadísticamente significativa (MD=-0.16; IC 95%: -0.43 – 0.12, p=0.26).





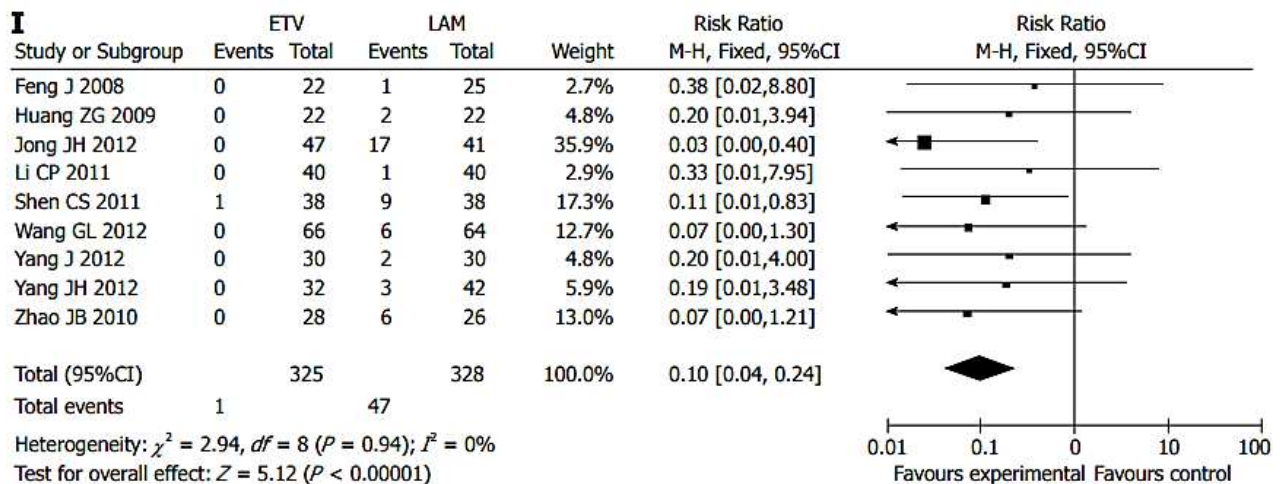
Niveles de protrombina (PTA)

A las 12 y 24 semanas, los niveles de la PTA fueron superiores en el grupo de ETV que en el grupo de LAM, y las diferencias fueron estadísticamente significativas [(MD=2; IC 95%: 0.26 a 3.74; p=0.02), (MD=2.09; IC 95%: 0.29 a 3.88; p=0.02), respectivamente], mientras que a las 48 y >48 semanas, los niveles de la PTA en los dos grupos fueron similares, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas [(MD=1.68, IC 95%: -1.19 a 4.54; p=0.25), (MD=-0.40; IC 95%: -9.44 a 8.64; p=0.93), respectivamente].



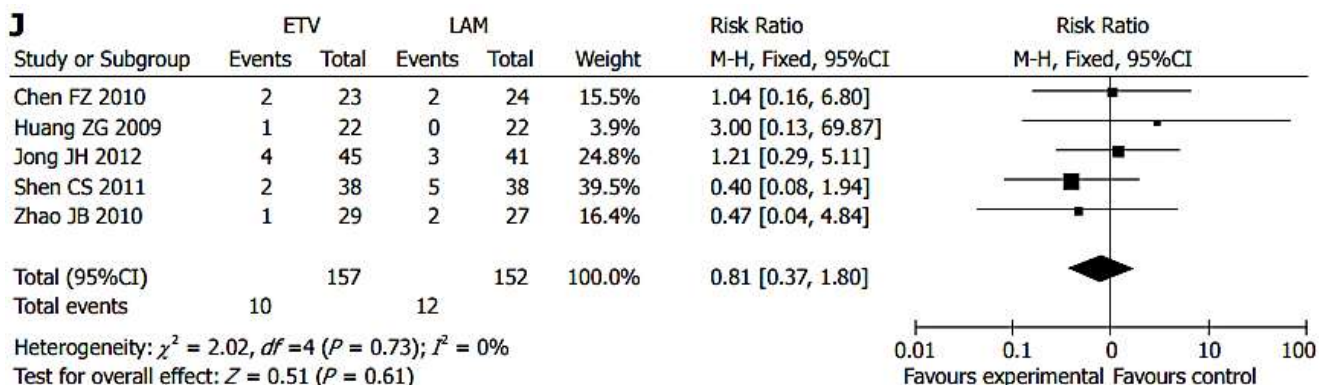
Resistencia a los medicamentos

Al final del tratamiento, la tasa de resistencia a las drogas fue inferior en el grupo de ETV (0.33%) que en el grupo de LAM (14.33%), y la diferencia fue estadísticamente significativa (RR=0.1; IC 95%: 0.04 a 0.24; p<0.00001).



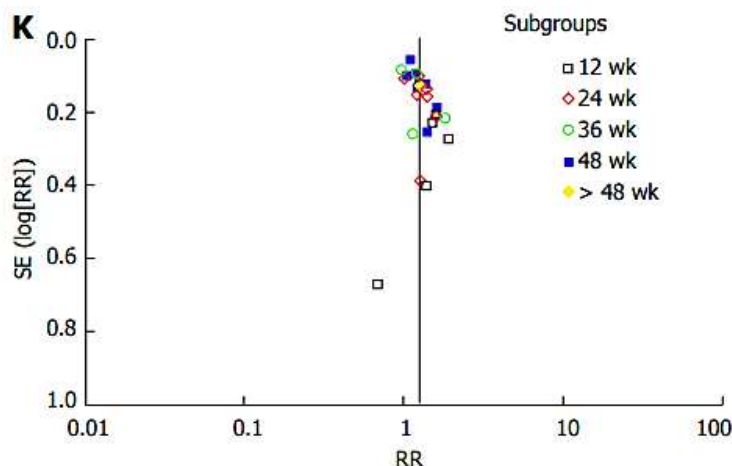
Mortalidad

Al final del tratamiento, la tasa de mortalidad en los dos grupos (ETV 6.37% vs LAM 7.89%) fue similar, y no se observó diferencia estadísticamente significativa (RR=0.81; IC 95%: 0.37 a 1.80; p=0.61).



Evaluación del sesgo de publicación

La evaluación del sesgo de publicación se realizó mediante un gráfico en embudo (funnel plot). Los resultados mostraron que la distribución de los datos tenía la forma de embudo que sugiere la ausencia de sesgo de publicación significativo.



Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad fue realizado mediante la exclusión de ciertos estudios. Por ejemplo, cuando se considera la tasa indetectable del ADN VHB, utilizando el modelo de efectos fijos en lugar del modelo de efectos aleatorios, se eliminaron 3 ensayos de calidad inferior. Los ORs de todos los análisis de sensibilidad fueron mayores que 1 y estadísticamente significativos ($p < 0.05$), lo que sugiere que los resultados de los meta-análisis fueron estables.

Table 2 Sensitivity analysis		
Index	Total HBV DNA undetectability	
	RR	P value
Removing the inferior quality trials ^[13,15,17]	1.26 (1.15, 1.39)	< 0.0001
Using random-effect model	1.24 (1.16, 1.33)	< 0.00001
Using fixed-effect model	1.29 (1.22, 1.37)	< 0.00001

HBV: Hepatitis B virus.

Woo G et al⁴⁷ realizaron una revisión sistemática con la finalidad de revisar sistemáticamente todos los ensayos randomizados controlados (ECAs) publicados de los medicamentos usados para el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC) como monoterapia o como terapia combinada para estimar la eficacia relativa de estos medicamentos luego de un año de tratamiento y establecer un ranking de los tratamientos de acuerdo a las tasas de respuesta por cada resultado. Los fármacos evaluados fueron lamivudina, peginterferón, adefovir, entecavir, telbivudina, y tenofovir, como monoterapias así como terapias combinadas en pacientes sin tratamiento previo.

Se realizó una búsqueda en las base de datos de ECAs publicados en inglés antes del 31 de octubre de 2009, de pacientes (HBeAg) positivo y/o pacientes HBeAg negativo tratados durante los primeros 12 meses.

Se usó una comparación de tratamientos mixtos bayesianos para calcular los odds ratios (ORs), incluyendo los intervalos de confianza al 95% y el pronóstico de las probabilidades de los resultados surrogados para determinar los efectos relativos de cada tratamiento. Los resultados fueron los siguientes:

Se incluyeron 20 ECAs, 15 en pacientes HBeAg positivos, 8 en pacientes HBeAg-negativos; 3 de estos estudios evaluaron en ambos pacientes HBeAg-positivos y HBeAg-negativos. En las siguientes Tablas se muestra un resumen de las características de los 20 estudios que cumplieron los criterios de inclusión:

Table 1. RCTs Reporting the Use of Antiviral Agents

Source	Treatment duration, wk	Study design	No.	Medication	Outcomes					
					HBV DNA	ALT norm	HBeAg sero	HBeAg loss	HBsAg loss	Histo improv
Chronic HBeAg-positive patients										
Lai et al, ¹⁷ 1998	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	358	PLA: daily LAM: 100 mg/day		12/50 68/95	3/70 22/140		0/72 0/143	18/72 80/143
Dienstag et al, ³⁵ 1999	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	143	PLA: daily LAM: 100 mg/day		5/68 27/66	4/69 11/63	8/71 21/66	0/71 1/66	24/71 42/66
Marcellin et al, ²⁰ 2003	48	Double-blind; follow-up and withdrawal described	515	PLA: daily ADV: 10 mg/day	0/167 36/171	26/164	9/161	17/161		41/161 89/168
Chan et al, ²¹ 2005	52	Open-label; follow-up and withdrawal described	100	LAM: 100 mg/day LAM + PEG: 100 mg/day + 1.5 µg/kg/wk	2/50 5/50	39/50 45/50			0/50 1/50	4/50 4/50
Janssen et al, ²² 2005	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	307	PEG: 100 µg/wk LAM + PEG: 100 mg/day + 100 µg/wk	13/136 43/130	46/136 66/130	30/136 33/130	40/130 57/130	7/136 9/130	31/58 25/52
Lai et al, ²³ 2005	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	107	LAM: 100 mg/day LdT: 400/600 mg/day LAM + LdT: 100 mg + 400/600 mg/day	6/19 27/44 20/41	12/19 38/44 32/41	4/19 14/44 6/41	5/19 15/44 7/41	0/19 0/44 0/41	
Lau et al, ²⁴ 2005	48	Partially double-blind ^a ; follow-up and withdrawal described	814	LAM: 100 mg/day PEG: 180 µg/wk LAM + PEG: 180 µg × wk + 100 mg/day	108/272 68/271 186/271	168/272 105/271 126/271	55/272 72/271 64/271	59/272 81/271 73/271		
Chang et al, ⁹ 2006	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	715	LAM: 100 mg/day ETV: 0.5 mg/day	129/355 236/354	213/355 242/354	64/355 74/354	70/355 78/354	4/355 6/354	195/314 226/314
Chan et al, ²⁵ 2007	52	Open-label; follow-up and withdrawal described	89	ADV: 10 mg/day LdT: 600 mg/day	17/44 26/45	37/44 35/45	8/44 12/45	9/44 13/45	0/44 0/45	
Lai et al, ²⁶ 2007	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	1370	LAM: 100 mg/day LdT: 600 mg/day	187/463 275/458	347/463 354/458	100/463 103/458	108/463 118/458		261/463 296/458
Ren et al, ²⁷ 2007	48	Blinding not known; follow-up and withdrawal described	42	LAM: 100 mg/day ETV: 0.5 mg/day	8/21 15/21	16/21 18/21	4/21 3/21			
Hou et al, ²⁸ 2008	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	290	LAM: 100 mg LdT: 600 mg	38/143 67/147	75/143 87/147	18/143 25/147	20/143 31/147	0/143 0/147	
Marcellin et al, ³⁴ 2008	48	Double-blind; follow-up and withdrawal described	266	ADV: 10 mg/day TDF: 300 mg/day	12/90 134/176	49/90 115/169	14/80 32/153		0/82 5/158	61/90 131/176
Sung et al, ³⁰ 2008	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	111	LAM: 100 mg LAM + ADV: 100 mg + 10 mg/day	23/56 21/53	39/56 24/51	9/54 5/52	12/54 6/52		
Leung et al, ⁴¹ 2009	52	Open-label; follow-up and withdrawal described	69	ADV: 10 mg/day ETV: 0.5 mg/day	6/32 19/33	20/32 25/33	7/32 5/33	7/32 6/33		

⁴⁷Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M, Wong DK, Pham B, Ungar WJ, Einarson TR, Heathcote EJ, Krahn M. Tenofovir and entecavir are the most effective antiviral agents for chronic hepatitis B: a systematic review and Bayesian meta-analyses. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1218-29

Table 1. Continued

					HBV DNA	ALT norm	HBsAg loss	Histo improv
Chronic HBeAg-negative patients								
Hadziyannis et al, ³¹ 2003	48	Double-blind; follow-up and withdrawal described	185	PLA: daily ADV: 10 mg/day	0/61 63/123	17/59 84/116		19/57 77/121
Marcellin et al, ³² 2004	48	Partially double-blind ^a ; follow-up and withdrawal described	537	LAM: 100 mg/day PEG: 180 µg/wk PEG + LAM: 180 µg/wk + 100 mg/day	133/181 112/177 156/179	132/181 67/177 87/179		
Lai et al, ¹⁰ 2006	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	648	LAM: 100 mg/day ETV: 0.5 mg/day	225/313 293/325	222/313 253/325	1/313	174/287 208/296
Kaymakoglu et al, ³³ 2007	48	Open-label; follow-up and withdrawal described	48	PEG: 1.5 µg/kg/wk PEG + LAM: 1.5 µg/kg/wk + 100 mg/day	5/19 7/29	10/19 19/29		
Lai et al, ²⁶ 2007	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	1370	LAM: 100 mg/day LdT: 600 mg/day	160/224 196/222	177/224 165/222		148/224 148/222
Hou et al, ²⁸ 2008	52	Double-blind; follow-up and withdrawal described	42	LAM: 100 mg LdT: 600 mg	17/22 17/20	17/22 20/20	0/22 0/20	
Marcellin et al, ³⁴ 2008	48	Double-blind; follow-up and withdrawal described	375	ADV: 10 mg/day TDF: 300 mg/day	79/125 233/250	91/118 180/236	0/125 0/250	86/125 181/250
Papadopoulos et al, ⁴² 2009	48	Blinding unknown; follow-up, withdrawal described	123	PEG: 1.5 µg/kg/wk PEG + LAM: 1.5 µg/kg/wk + 100 mg/day	24/35 73/88			

ADV, adefovir; ALT norm, normalization of serum alanine aminotransferase levels; ETV, entecavir; HBeAg loss, hepatitis B e antigen loss; HBeAg sero, hepatitis B e antigen seroconversion; HBsAg loss, hepatitis B surface antigen loss; HBV DNA, undetectable HBV-DNA levels; Histo improv, histologic improvement of the liver; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; PEG, pegylated interferon; PLA, placebo; TDF, tenofovir.

^aIn studies with pegylated interferon, partial blinding was used because placebo injections were not administered.

En pacientes HBeAg-positivos, tenofovir fue más eficaz en la inducción de niveles indetectables de ADN del VHB (probabilidad pronosticada, 88%), la normalización de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) (66%), la seroconversión del HBeAg (20%), y la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (5%); y ocupó el tercer lugar en la mejoría histológica hepática (53%). Entecavir fue más eficaz en la mejoría de la histología hepática (56%), segundo para inducir niveles indetectable de ADN del VHB (61%) y en la normalización de los niveles de ALT (70%); y tercero en la pérdida del antígeno de superficie de la hepatitis B (1%).

Table 2. Rank Order of Treatments for 6 Outcomes for Chronic HBeAg-Positive Patients

Rank	Outcomes														
	HBV DNA		ALT norm		HBeAg sero		HBeAg loss		HBeAg loss		Histo improv				
Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)	Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)	Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)	Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)	Txt	Best ^a	P ^b (95% CrI)	
1	TDF	98.9	.88 (0.69-0.97)	TDF	39.02	.66 (0.41-0.91)	TDF	25.65	.20 (0.07-0.43)	LAM + PEG	52.20	.39 (0.18-0.63)	ETV	26.65	.56 (0.12-0.94)
2	ETV	0.79	.61 (0.36-0.80)	ETV	28.94	.70 (0.52-0.86)	PEG	24.75	.23 (0.14-0.35)	LdT	19.56	.34 (0.18-0.56)	LAM + PEG	13.87	.01 (0-0.09)
3	LAM + PEG	0.20	.57 (0.34-0.77)	LAM + LdT	23.25	.64 (0.32-0.90)	LAM + PEG	23.15	.23 (0.13-0.34)	PEG	9.68	.33 (0.15-0.54)	ETV	12.87	.01 (0-0.05)
4	LdT	0.00	.51 (0.30-0.70)	LdT	5.99	.65 (0.47-0.81)	LdT	12.28	.21 (0.14-0.32)	ADV	7.28	.28 (0.11-0.52)	PEG	10.38	.01 (0-0.07)
5	LAM + LdT	0.00	.43 (0.17-0.73)	LAM + PEG	1.20	.54 (0.35-0.76)	ETV	6.29	.19 (0.10-0.27)	ETV	6.49	.28 (0.13-0.51)	LAM + LdT	5.69	.01 (0-0.04)
6	ADV	0.00	.33 (0.11-0.64)	ADV	0.70	.58 (0.37-0.80)	LAM + ADV	3.09	.12 (0.03-0.30)	LAM + LdT	2.69	.19 (0.04-0.45)	ADV	5.09	.02 (0-0.18)
7	LAM	0.00	.31 (0.16-0.48)	LAM + ADV	0.50	.39 (0.16-0.66)	LAM + LdT	2.70	.11 (0.03-0.28)	LAM + ADV	1.70	.17 (0.04-0.42)	LAM	2.70	.00 (0-0.02)
8	LAM + ADV	0.00	.30 (0.10-0.56)	LAM	0.20	.61 (0.47-0.73)	ADV	1.90	.17 (0.08-0.30)	LAM	0.04	.28 (0.16-0.45)	PLA	0.90	.00 (0-0.01)
9	PEG	0.00	.20 (0.08-0.36)	PEG	0.00	.39 (0.20-0.61)	LAM	0.00	.18 (0.15-0.21)	PLA	0.00	.11 (0.04-0.27)	LdT	0.60	.00 (0-0.01)
10	PLA	0.00	.01 (0.00-0.04)	PLA	0.00	.20 (0.08-0.36)	PLA	0.00	.06 (0.03-0.12)						

ADV, adefovir; ALT norm, normalization of serum alanine aminotransferase levels; ETV, entecavir; HBeAg loss, hepatitis B e antigen loss; HBeAg sero, hepatitis B e antigen seroconversion; HBsAg loss, hepatitis B surface antigen loss; HBV DNA, undetectable HBV-DNA levels; Histo improv, histologic improvement of the liver; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; PEG, pegylated interferon; PLA, placebo; TDF, tenofovir.

^aPercentage of iterations for which the treatment is ranked first.

^bPosterior probability of an outcome.

En pacientes HBeAg-negativos, tenofovir fue más eficaz en la inducción de niveles indetectables de ADN HBV (94%) y en la mejoría de la histología hepática (65%); ocupó el segundo lugar en la normalización de los niveles de ALT (73%).

Table 4. Rank Order of Treatments for 3 Outcomes for Chronic HBeAg-Negative Patients

Rank	Treatment	Outcomes										
		HBV DNA			ALT norm			Histo improv				
		Best ^a	P ^b (95% CrI)		Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)		Treatment	Best ^a	P ^b (95% CrI)	
1	TDF	81.04	.94 (0.56–1.00)		LdT	27.25	.82 (0.47–0.99)		TDF	33.43	.65 (0.01–1.00)	
2	ETV	11.08	.88 (0.65–0.97)		TDF	23.55	.73 (0.07–1.00)		ETV	23.15	.64 (0.01–1.00)	
3	LdT	6.59	.86 (0.67–0.96)		ADV	22.55	.75 (0.11–1.00)		ADV	20.46	.63 (0.01–1.00)	
4	LAM + PEG	0.70	.81 (0.56–0.93)		ETV	20.96	.76 (0.25–0.98)		LdT	14.77	.58 (0.00–1.00)	
5	ADV	0.50	.81 (0.15–1.00)		LAM + PEG	1.99	.56 (0.15–0.93)		PLA	5.09	.47 (0.00–1.00)	
6	PEG	0.00	.67 (0.41–0.89)		PLA	1.70	.50 (0.02–0.98)		LAM	3.09	.59 (0.01–1.00)	
7	LAM	0.00	.73 (0.65–0.81)		LAM	1.40	.75 (0.54–0.89)					
8	PLA	0.00	.11 (0.00–0.71)		PEG	0.60	.46 (0.09–0.89)					

NOTE. No post-pegylated interferon liver biopsies were performed because the effect may continue to change after discontinuation because interferon is both an antiviral and an immune-stimulant.

ADV, adefovir; ALT norm, normalization of serum alanine aminotransferase levels; ETV, entecavir; HBV DNA, undetectable HBV-DNA levels; Histo improv, histologic improvement of the liver; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; PEG, pegylated interferon; PLA, placebo; TDF, tenofovir.

^aPercentage of iterations for which the treatment is ranked first.

^bPosterior probability of an outcome.

Los investigadores concluyeron que en el primer año de tratamiento para HBC, tenofovir y entecavir son los más potentes agentes antivirales orales para pacientes HBeAg-positivos; tenofovir es más eficaz para los pacientes HBeAg-negativos.

Evaluación de peginterferón alfa 2a vs las alternativas del PNUME, se seleccionaron una revisión realizada por Uptodate en el 2014, una revisión sistemática realizada por Shamiyan T et al en el 2011 y una evaluación de tecnología sanitaria realizada por la Agency for Healthcare Research and Quality en el 2008. Estas tres revisiones se describen a continuación:

En la revisión realizada en la base de datos de Uptodate⁴⁸ sobre los fármacos antivirales para el manejo de hepatitis B crónica se sostiene lo siguiente:

- Múltiples estudios han evaluado la eficacia del interferón estándar en pacientes con el VHB crónica HBeAg-positivo. En un meta-análisis de estudios que comparaban el tratamiento con interferón estándar vs placebo durante tres a seis meses (con todas las estimaciones reportadas después de 6 a 12 meses de seguimiento post-tratamiento) se reportaron los siguientes resultados:
 - ✓ La pérdida más frecuente de marcadores de replicación viral (HBeAg) fue 33% frente a 12% con el placebo.
 - ✓ La pérdida más frecuente de ADN del VHB (por ensayo de hibridación) fue del 37% frente a 17%
 - ✓ La pérdida más frecuente de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) fue de 7.8% frente al 1.8 %
 - ✓ Los pacientes tratados también eran mucho más propensos a seroconversión al anti-HBeAg y a la normalización de los niveles de ALT.
 - ✓ El tratamiento con interferón estándar en pacientes HBeAg-positivos, con ALT sérica elevada (muchos de los cuales están infectados con una variante pre-core) por lo general se asocia con una disminución en los niveles de ADN VHB y de ALT en suero, pero la recaída es común después del cese de tratamiento.
 - ✓ Un curso más largo de la terapia (24 meses) puede ser más eficaz en la inducción de una respuesta sostenida.
 - ✓ El tratamiento con interferón puede reducir la progresión de la enfermedad, aunque el efecto beneficioso se observa sobre todo entre los respondedores.

⁴⁸ Lok A, Esteban R, Mitty J. Standard and pegylated interferon for chronic hepatitis B virus infection. Uptodate. This topic last updated: Jun 13, 2014



- La eficacia de peginterferón alfa-2a para su aprobación, se basó en dos estudios realizados en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg-positivo y HBeAg-negativo en los que se comparó con lamivudina o con la combinación de peginterferón más lamivudina. Los pacientes fueron asignados al azar a peginterferón (180mcg una vez por semana) o lamivudina (100mg una vez al día) o a la combinación durante 48 semanas seguido de un período de observación de 24 semanas. Todos los pacientes eran adultos con hepatitis B crónica compensada y evidencia de replicación del VHB (>500000copias/mL para HBeAg-positivo y >100000copias/mL para HBeAg-negativo), con elevación de las transaminasas séricas entre 1 y 10 veces del límite superior del valor normal, y biopsia hepática compatible con hepatitis crónica. Los resultados fueron los siguientes:
 - ✓ Se observó seroconversión del HBeAg significativamente más a menudo con peginterferón en comparación con lamivudina al final del seguimiento (32% frente a 19%).
 - ✓ La supresión persistente del ADN del VHB y la normalización del ALT en pacientes HBeAg-negativos se produjeron con más frecuencia con peginterferón en comparación con lamivudina (43% frente a 29%, y el 59% frente a 44%, respectivamente).
 - ✓ La terapia combinada con lamivudina no aumentó la tasa de respuesta sostenida en comparación con la monoterapia con peginterferón, aunque se asoció con el mayor grado de supresión del virus en el tratamiento de los tres brazos.
 - ✓ Los eventos adversos graves ocurrieron en 4%, 6% y 2% de los pacientes que recibieron monoterapia con peginterferón, la terapia combinada o lamivudina en monoterapia, respectivamente. Dos pacientes en el grupo de monoterapia con lamivudina desarrollaron insuficiencia hepática irreversible (uno de ellos recibió un trasplante, y el otro murió) cuando se interrumpe el tratamiento.
 - ✓ La seroconversión del HBeAg se produjo en algunos pacientes unos meses después de la interrupción del tratamiento, lo que indica efectos inmunomoduladores del peginterferón.
- La tasa de seroconversión del HBeAg obtenida con peginterferón después de 48 semanas de tratamiento no fue sustancialmente más alta que lo que se ha observado con cursos más cortos de interferón estándar (32% vs 33%)
- La eficacia del peginterferón en pacientes con mutaciones resistentes a lamivudina M204V/I no ha sido bien estudiado. En una serie de 16 pacientes (la mayor serie publicada), sólo dos pacientes seroconvirtieron y alcanzaron la supresión virológica sostenida y la normalización bioquímica.

Shamliyan T et al⁴⁹ realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia comparativa de los medicamentos antivirales en adultos con mono infección de hepatitis B crónica para la toma de decisiones basadas en evidencia. La finalidad de esta revisión es presentar un análisis exhaustivo de los beneficios y riesgos de las terapias antivirales para la mono infección por hepatitis B crónica HBeAg-positivo, en términos de resultados intermedios disponibles. Además de la revisión sistemática sobre el tratamiento de la infección crónica por el VHB, confeccionaron un mapa de evidencia comprensiva con las diferencias de riesgo agrupados, el número necesario a tratar para lograr cambios favorables en los biomarcadores, en el número de eventos adversos que son atribuibles a los medicamentos, y las tasas de los eventos clínicos después del uso de los tratamientos. Se incluyeron sólo los resultados de ECAs porque tales estudios demuestran los efectos causales de los tratamientos.

⁴⁹ Shamliyan TA1, Johnson JR, MacDonald R, Shaukat A, Yuan JM, Kane RL, Wilt TJ. Systematic Review of the Literature on Comparative Effectiveness of Antiviral Treatments for Chronic Hepatitis B Infection. J Gen Intern Med. 2011 Mar; 26(3): 326–339.



Se realizaron búsquedas en la base de datos de MEDLINE vía PubMed, la Biblioteca Cochrane y Medwatch para encontrar ECAs de adultos con HBC publicados en inglés entre 1989 y septiembre del 2008 que reportaran datos de mortalidad, incidencia de carcinoma hepatocelular, insuficiencia hepática, prevalencia e incidencia de cirrosis, presencia de HBeAg o HBsAg o seroconversión, carga viral mediante la detección del ácido desoxirribonucleico del VHB (ADN del VHB), niveles de ALT, puntuaciones histológicas necroinflamatorias y fibrosis, y eventos adversos después del uso de fármacos antivirales incluyendo interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir.

Se utilizaron las siguientes definiciones para los biomarcadores intermedios:

- *Respuesta completa (hepatitis B resuelta)* incluida la pérdida del HBsAg o seroconversión en combinación con niveles indetectables de ADN del VHB y ALT normal.
- Normalización de ALT
- *Respuestas virológicas* incluida el aclaramiento del antígeno de superficie (HBsAg) y del antígeno e (HBeAg) o seroconversión y aclaramiento del ADN del VHB.
- *Respuestas histológicas* incluida la mejoría en los puntajes necroinflamatorios sin empeoramiento en las puntuaciones de fibrosis.
- *Resistencia* definida como empeoramiento de las puntuaciones histológicas o persistente carga de ADN del VHB, o tasas de mutaciones genéticas.

En la evaluación se priorizaron la pérdida de HBsAg o seroconversión (diagnóstico marcador de la hepatitis resuelta) y la mejora en los puntajes histológico necroinflamatorios sin empeoramiento en las puntuaciones de fibrosis (marcadores de diagnóstico de cirrosis hepática). Se centraron en la mejora sostenida de los biomarcadores en el seguimiento de los tratamientos.

Se identificaron 93 artículos relevantes que representaban ECAs de interferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a, adefovir, peginterferón alfa-2b, entecavir, lamivudina, o telbivudina. Se identificaron 16 ECAs (4431 pacientes) que analizaron los efectos de los fármacos antivirales en los resultados clínicos, estos estudios concluyeron que los tratamientos con fármacos no mejoraron los resultados clínicos de la infección por hepatitis B crónica.

Los resultados clínicos rara vez se informaron, y los ensayos tuvieron poco poder estadístico para detectar diferencias en la mortalidad, cáncer de hígado o cirrosis. Los resultados de los ECAs se resumieron en un mapa de evidencia (*Tabla 1*). Ningún tratamiento mejoró todos los resultados, y hubo evidencia limitada sobre los efectos comparativos.



Table 1. Absolute Risk Difference in Tested Intermediate Outcomes After Antiviral Drugs for Chronic Hepatitis B in Adults

Comparison	HBeAg (RCTs/patients)	HBeAg (RCTs/patients)	HBV DNA clearance (RCTs/patients)	Histology improved (RCTs/patients)	ALT normal (RCTs/patients)	Relapse/Mutation (RCTs/patients)
Adefovir vs. placebo	SC: NS [1/120] L	Loss: 0.11 (0.06; 0.16) [2/995] M	0.38 (0.23; 0.53) [4/1002] H	Fibrosis: 0.20 (0.14; 0.26) [2/699] M Necroinflammation scores: 0.26 (0.17; 0.34) [3/819] H	0.40 (0.30; 0.49) [5/1342]	NS [2/1055] L
LAM vs. placebo	Loss: NS [1/175] L NS* [3/1068] L	Loss: 0.13 (0.04; 0.22) [4/1349] M 0.15 (0.05; 0.24)* [2/318] M SC: 0.05 (0.001; 0.10) [6/1638] H 1.70 (1.05; 2.74) NS* [2/318] L	2.0, 4.1 (6.79; 61.32) [4/1002] 0.59 (0.46; 0.72)* [1/120] L 0.48 (0.31; 0.66) [7/1305] H 3.79 (2.71; 5.30) H 0.08 (0.00; 0.15)* [1/136] L	Necroinflammation: 2.09 (1.60; 2.74) M 0.25 (0.13; 0.38) [4/580] M	2.97 (2.38; 3.69) H 0.26 (0.19; 0.33) * [2/600] M 0.22 (0.13; 0.31) [7/1602] M 2.42 (1.94; 3.01) M 0.21 (0.04; 0.38) * [1/136] L	NS* [1/140] L YMDD mutation: 0.43 (0.38; 0.48) [2/826] H
Adefovir+LAM vs. LAM	Loss: NS [1/39] L	Loss: 0.12 (0.03; 0.21) [2/134] M SC: NS [2/134] L	0.25 (0.10; 0.39) [2/134] L		0.32 (0.13; 0.52) [2/13] M	YMDD: -0.33 (-0.50; -0.17) [1/95] L Wild type mutation: NS [1/95] L
Adefovir+LAM vs. adefovir	Loss: NS [1/39] L	Loss: NS [1/39] L SC: NS [1/39] L	NS: [1/39] L		NS [1/39] L	
Entecavir vs. LAM	Loss: NS [2/1117] M	Loss: NS [3/1112] L	0.23 (0.11; 0.35) [4/1636]	Necroinflammation: 0.14 (0.04; 0.24) [3/1633] M Fibrosis: NS [2/995] M	0.22 (0.11; 0.32) [6/2423]	NS [0/1347] L
LAM vs. adefovir	SC: NS [1/408] L	SC: NS [3/1185] M	1.64 (1.22; 2.22) L/M NS* [1/709] L		1.62 (1.28; 2.06) H	-0.16 (-0.20; -0.12)* [1/709] L
LAM vs. telbivudine		Loss: NS [1/38] L SC: NS [1/38] L	-0.26 (-0.47; -0.06) [1/38] L		-0.42 (-0.67; -0.18) [1/38] L	
LAM vs. telbivudine		Loss: NS [1/63] L SC: NS [1/63] L	-0.30 (-0.55; -0.04) [1/63] L		NS [1/85] L	NS [1/63] L
Telbivudine vs. adefovir		Loss: NS [1/135] L SC: 6.03 (2.20; 16.52) [1/136] L	0.28 (0.12; 0.44) [1/136] L		NS [1/135] L	
Telbivudine+LAM vs. LAM		Loss: NS [1/60] L SC: NS [1/60] L	NS [1/60] L		NS [1/101] L	NS [1/60] L
Telbivudine+LAM vs. telbivudine		Loss: NS [1/85] L SC: NS [1/85] L	NS [1/85] L		NS [1/101] L	NS [1/85] L
Interferon alfa-2b vs. placebo	Loss: NS [3/166] M NS* [4/247] L SC: NS* [2/82] L	Loss: 0.55 (0.29; 0.81) [1/40] L 2.52 (1.55; 4.10) 0.28 (0.07; 0.50)* [3/351] M SC: NS [1/40] L 0.12 (0.03; 0.21) * [2/304] M	0.45 (0.22; 0.68) [1/34] L 0.44 (0.27; 0.60)* [3/168] L	Total scores: NS* [1/40] L HAI scores: 0.24 (0.00; 0.48) [1/72] L	0.31 (0.17; 0.44) * [2/131] M	Relapse: NS* [5/378] H
Interferon alfa-2b+lamivudine vs. placebo	Loss: 0.06 (0.00; 0.13) [1/119] L NS* [1/119] L	Loss: NS [1/118] L NS* [2/450] M SC: NS [1/119] L NS* [2/450] L	0.48 (0.33; 0.63) [1/119] L NS* [1/119] L	HAI scores NS [1/119] L	NS [1/119] L	YMDD mutation NS [1/118] L
Interferon alfa-2b+corticosteroid vs. no treatment	Loss: 0.11 (0.02; 0.20) [2/103] M		0.25 (0.04; 0.46) [1/34] L NS* [2/121] M		0.25 (0.06; 0.43) * [1/87] L	Relapse NS* [1/87] L
Interferon alfa-2b vs. LAM		Loss: NS [1/151] L NS* [2/625] M SC: NS [1/151] L NS* [3/776] M	NS [1/76] L NS* [1/151] L	Knodell scores: NS* [1/151] L	NS [1/151] L NS* [2/151] L	YMDD mutation -0.23 (-0.33; -0.14)* [1/151] L
Interferon Alfa 2b+LAM vs. interferon alfa-2b		Loss: NS [1/144] L NS* [2/347] M SC: NS [1/144] L NS* [3/482] L	NS [1/144] L NS* [2/278] L	HAI scores 0.54 (0.28; 0.79) [1/48] L Knodell scores NS* [1/144] L	NS [1/144] L NS* [2/192] L	YMDD mutation NS* [1/144] L



Table 1. (continued)

Comparison	HBsAg (RCTs/patients)	HBeAg (RCTs/patients)	HBV DNA clearance (RCTs/patients)	Histology improved (RCTs/patients)	ALT normal (RCTs/patients)	Relapse/Mutation (RCTs/patients)
Interferon alfa-2b+LAM vs. LAM	Loss:	Loss: NS [3/414] M	NS [7/786] H	HAI scores	NS [5/626] M	Relapse: NS [4/326] H
	NS [2/262] L	NS* [5/1167] M	NS* [4/365] M	NS [3/327] M	NS* [6/751] M	NS* [2/158] L
	NS* [3/495] L	SC: NS [4/565] H		necroinflammation NS [2/389] L		YMDD mutation: -0.18 (-0.35; -0.01) [6/721] M
		NS* [3/490] M		Knodell scores NS* [1/157] L		0.42 (0.16; 1.09) M
Interferon alfa-2b+corticosteroid vs. IFN alfa-2b	Loss: NS [2/125] M	Loss: NS [2/77] L	NS [2/77] L		NS* [3/170] M	Relapse: NS* [2/141] L
	NS* [3/141] L	NS* [3/122] L	NS* [6/322] H			
		SC: NS* [2/85] L				
Peginterferon alfa-2a vs. LAM		Loss: 0.08 (0.01; 0.16) M	-0.15 (-0.22; -0.07) [1/543] M	Necroinflammation 0.12 (0.02; 0.22) [1/552]* L	-0.29 (-0.42; -0.17) [2/905] M	YMDD mutation -0.25 (-0.31; -0.20) [1/543] L
		0.13 (0.05; 0.20)* [1/543] M		Fibrosis: NS* [1/552] L	0.57 (0.46; 0.70) [2/905] M	
		SC: NS [1/543] L	0.09 (0.04; 0.14) [1/543]* L	HAI: NS [2/1366]* M	0.13 (0.07; 0.20) [2/905] H	
Peginterferon alfa-2a+LAM vs. LAM		Loss: NS [1/543] L	0.29 (0.21; 0.37) [1/543] M	Total scores: NS [2/1366]* H	-0.20 (-0.29; -0.10) [2/905] H	YMDD mutation -0.22 (-0.28; -0.16) [1/543] L
		0.07 (0.00; 0.15)* [1/543] M	0.09 (0.04; 0.13) [1/543]* L		0.13 (0.06; 0.19) [2/905]* H	
		SC: NS [1/543] L				
Peginterferon alfa-2a+LAM vs. peginterferon alfa-2a		Loss: NS [1/542] L	0.44 (0.36; 0.51) [1/542] M	Total scores: NS [1/96]* L	NS [1/542] L	YMDD mutation: 0.03 (0.01; 0.06) [1/542] L
		NS [1/542]* M	NS [1/542]* L		NS [1/542]* L	
		SC: NS [1/542] L				
Peginterferon alfa-2b vs. interferon alfa-2b	SC: NS* [1/230]	Loss: 0.10 (0.00; 0.21) [1/230]* L			NS [1/230]* L	
Peginterferon alfa-2b+LAM vs. LAM	Negative HBVDNA+ HBsAg SC	Loss: 0.34 (0.16; 0.52) [1/100] M	NS [1/100] L	HAI scores	NS [1/100] L	NS: [1/100]* L
	0.32 (0.14; 0.50) [1/100]	SC: 0.32 (0.14; 0.50) [1/100] L	NS [1/100]* L	NS: [1/100] L		YMDD mutation: NS [1/100] L
		NS: [1/100]* L				
Peginterferon alfa-2b+LAM vs. peginterferon alfa-2b	Loss: NS [1/307]	Loss: 0.12 (0.01; 0.22) [1/307] M		fibrosis scores: NS [1/307]* L	0.14 (0.03; 0.24) [1/307] L	YMDD mutation: 0.09 (0.04; 0.14) [1/307] L
		NS [2/614]* M		necroinflammation scores: NS [1/307] L	NS [1/307]* L	
		SC: NS [1/307] L				
		NS: [1/307]* L				

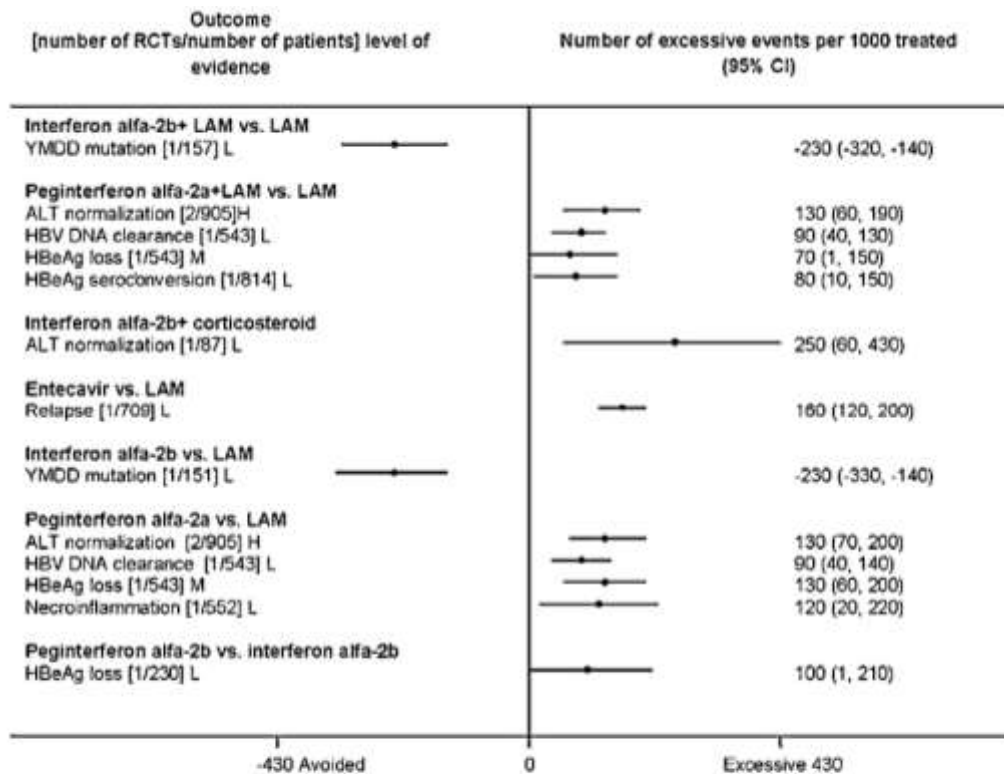
SC=seroconversion; NS = not significant; *italic* = relative risk; * = outcomes off treatments; LAM = lamivudine
Level of evidence: L = low; M = moderate; H = high

La evidencia sobre la efectividad comparativa de los medicamentos antivirales fue limitada. Algunos medicamentos antivirales demostraron efectos superiores sobre los marcadores intermedios cuando se comparan uno a uno pero ningún régimen demostró beneficios superiores en todos los biomarcadores.

La evidencia sobre la efectividad comparativa de las terapias combinadas es muy limitada. Sólo se encontró un estudio que demostró que peginterferón alfa-2a combinado con lamivudina, en comparación con la monoterapia con lamivudina o peginterferón alfa-2a mejoró el aclaramiento del ADN del VHB.

Efectos sostenidos. Pocos de los fármacos evaluados demostraron beneficios sostenidos superiores al placebo. Peginterferón alfa-2a demostró efectos sostenidos superiores cuando se compara con lamivudina.

Eventos Atribuibles. El número de eventos que fueron atribuibles al tratamiento con medicamentos antivirales varió entre los tratamientos.



RCT- randomized controlled clinical trial; LAM- lamivudine; L- low level of evidence; M- moderate level of evidence; H- high level of evidence

Sustained results from randomized controlled clinical trials that compared active treatments at follow up off the treatment.

Número Necesario a Tratar (NNT). El NNT para lograr un evento de mejora de un biomarcador fue menos de diez para la mayoría de los tratamientos.



Table 2. Number Need to Treat to Have One Additional Event After Antiviral Treatments of Chronic Hepatitis B infection; Results from Randomized Controlled Clinical Trials

Drug	Outcome	Number needed to treat (95%CI)
End of treatment		
Monotherapy vs. placebo		
Adefovir	Reduced fibrosis [2/699] M	5(4;7)
	Reduced necroinflammatory scores [3/819] H	4(3;6)
	HBeAg loss [2/995] M 110	9(6;17)
	Seroconversion [2/700] H	20(11;100)
Lamivudine	HBeAg loss [4/1349] M	8(5;25)
	YMDD mutations [2/826]H	2(2;3)
Interferon alfa-2b	Histological scores [1/72] L	4(2;1000)
	HBV DNA clearance [1/34] L	2(1;5)
	HBeAg loss [1/40] L	2(1;3)
Combined therapy vs. placebo		
Interferon alfa-2b+lamivudine	HBsAg Loss [1/119] L	17(8;333)
	HBV DNA clearance [1/119] L	2(2;3)
Interferon alfa-2b+ corticosteroid	HBsAg Loss [2/103] M	9(5;50)
	HBV DNA clearance [1/34] L	4(2;25)
Monotherapy vs. active control		
LAM vs. peginterferon alfa-2a	HBV DNA clearance [1/543] M	7(5;14)
	YMDD mutation [1/543] L	4(3;5)
	HBeAg Loss [1/543] M	-13(-100;-6)
Entecavir vs. lamivudine	Reduced necroinflammation [3/1633] M	7(4;25)
Adefovir vs. lamivudine	HBV DNA clearance [1/38] L	4(2;167)
	ALT normalization [1/38] L	2(1;6)
Telbivudine vs. lamivudine	HBV DNA clearance [1/136] L	3(2;250)
	HBV DNA clearance [1/136] L	4(2;8)
Combined therapy vs. active control		
Adefovir + LAM vs. LAM	HBV DNA clearance [2/134] L	4(3;10)
	HBeAg Loss [2/134] M	8(5;33)
	ALT normalization [2/13] M	3(2;8)
	YMDD mutation [1/95] L	-3(-6;-2)
Interferon alfa-2b + LAM vs. interferon alfa-2b	Improved HAI scores [1/48] L	2(1;4)
Interferon alfa-2b+ LAM vs. LAM	YMDD mutation [6/721] M	-6(-100;-3)
Peginterferon alfa-2a+LAM vs. LAM	HBV DNA clearance [1/543] M	3(3;5)
	YMDD mutation [1/543] L	-5(-10;-3)
Peginterferon alfa-2a+LAM vs. peginterferon alfa-2a	HBV DNA clearance [1/542] M	2(2;3)
	YMDD mutation [1/542] L	33(17;100)
Peginterferon alfa-2b+LAM vs. LAM	HBV DNA clearance combined with HBsAg seroconversion [1/100]L	3(2;7)
	HBeAg Loss [1/100] M	3(2;6)
	HBeAg seroconversion [1/100] L	3(2;7)
Peginterferon alfa-2b+LAM vs. peginterferon alfa-2b	HBeAg Loss [1/307] M	8(5;100)
	ALT normalization [1/307] L	7(4;33)
	YMDD mutation [1/307] L	11(7;25)
Off treatment		
Monotherapy vs. placebo		
Adefovir	HBV DNA clearance [1/120] L	2(1;2)
	ALT normalization [2/600] M	4(3;5)
Lamivudine	HBV DNA clearance [1/136] L	13(7;1000)
	ALT normalization [1/136] L	5(3;25)
Interferon alfa-2b	HBV DNA clearance [3/168] L	2(2;4)
	HBeAg loss [3/351] M	4(2;14)
	HBeAg seroconversion [2/304] M	8(5;33)
	ALT normalization [2/131] M	3(2;6)
Combined therapy vs. placebo		
Interferon alfa-2b+ corticosteroid	ALT normalization [1/87] L	4(2;17)
Monotherapy vs. active control		
Interferon alfa-2b vs. LAM	YMDD mutation [1/151] L	-4(-7;-3)
Peginterferon alfa-2a vs. LAM	Reduced necroinflammation [1/552] L	8(5;50)
	HBV DNA clearance [1/543] L	11(7;25)
	HBeAg loss [1/543] M	8(5;17)
	ALT normalization [2/905] H	8(5;14)
Peginterferon alfa-2b vs. interferon alfa-2b	HBeAg Loss [1/230] L	10(5;1000)
Entecavir vs. LAM	Relapse [1/709] L	6(5;8)
Combined therapy vs. active control		
Interferon alfa-2b+ LAM vs. LAM	Mutation [1/157] L	-4(-7;-3)
Peginterferon alfa-2a+LAM vs. LAM	HBV DNA clearance [1/543] L	11(8;25)
	HBeAg loss [1/543] M	14(7;1000)
	HBeAg seroconversion [1/814] L	13(7;100)
	ALT normalization [2/905]H	8(5;17)

abbreviation: LAM- lamivudine; negative number needed to treat demonstrate reduced rates of the events after active vs. control treatments

Tasas Absolutas de los Resultados. Los médicos y pacientes toman decisiones individuales basadas en las probabilidades promedio conocidas de los beneficios de importancia clínica y los daños. Las probabilidades varían en función de las características individuales de los pacientes que pueden influir en los efectos del tratamiento esperados. Sintetizaron las probabilidades de los resultados clínicos e intermedios en pacientes HBeAg-positivos que participaron en los ECAs. Dudaron en utilizar comparaciones estadísticas indirectas que no hayan sido examinados en los ECAs cabeza a cabeza.

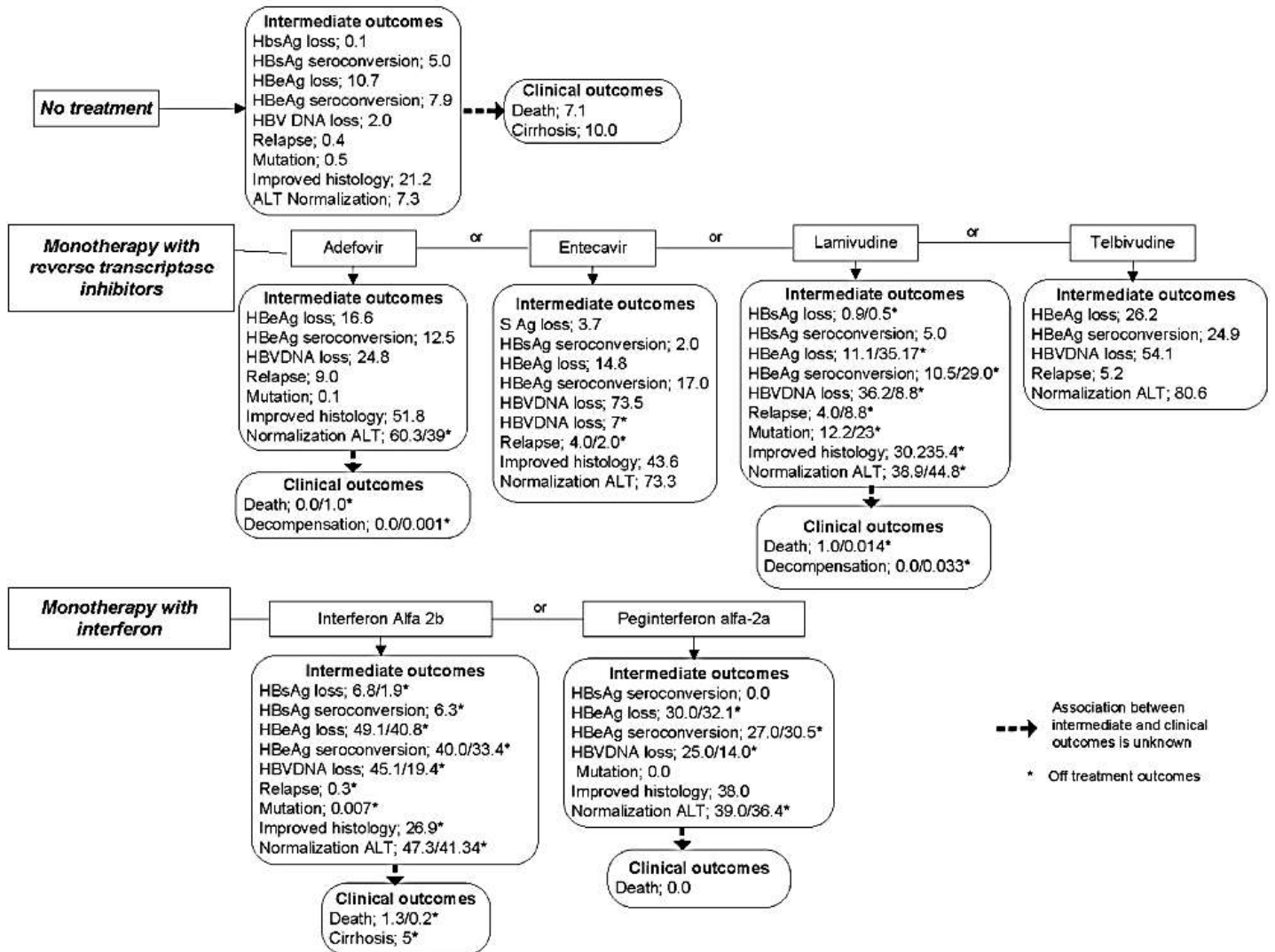


Figure 6. Rates (%) of clinical and intermediate outcomes in HBe antigen positive patients (pooled from randomized controlled clinical trials with random effects models).

La Agency for Healthcare Research and Quality⁵⁰ realizó una evaluación de tecnología sanitaria con la finalidad de sintetizar la evidencia sobre la historia natural de la hepatitis B crónica (HBC), los efectos y los riesgos de los fármacos antivirales en relación a resultados clínicos, virológicos, histológicos y bioquímicos. Se investigaron las bases de datos electrónicas de MEDLINE, y se realizaron búsquedas manuales de revisiones sistemáticas.

⁵⁰ Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008.



Se incluyeron estudios observacionales originales para evaluar la historia natural de la enfermedad y ensayos controlados aleatorizados (ECAs) de adultos con HBC publicados en inglés para evaluar los efectos del tratamiento y los riesgos si reportaban datos sobre mortalidad, incidencia de carcinoma hepatocelular (HCC), cirrosis o insuficiencia hepática, HBsAg o HBeAg, carga viral (ADN-VHB), niveles de alanina aminotransferasa (ALT), puntuaciones histológicas necroinflamatorias y fibrosis, y eventos adversos después del uso de interferón alfa-2b, peginterferón alfa 2-a, lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir o telbivudina. Se excluyeron a mujeres embarazadas, pacientes trasplantados, y los pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer. Se calcularon el riesgo relativo o diferencias de riesgo absoluto al final del tratamiento y post-tratamiento.

Resultados

Estudios observacionales (41 publicaciones) sugirieron que el sexo masculino, la coinfección con hepatitis C, D o VIH, el aumento de ADN del VHB y la cirrosis fue asociado con un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular y muerte. Los fármacos no redujeron la muerte, la insuficiencia hepática o el carcinoma hepatocelular en 16 ECAs no diseñados para poner a prueba los resultados clínicos a largo plazo. La evidencia de 93 publicaciones de 60 ECAs sugiere los efectos de los fármacos sobre la carga viral o la replicación, las enzimas hepáticas e histología al final del tratamiento y una duración de 6 meses sin tratamiento. Ningún tratamiento mejoró todos los resultados y la evidencia fue limitada sobre los efectos comparativos. Dos ECAs sugirieron que interferón alfa-2b aumentó la resolución de la HBC versus placebo. Interferón alfa-2b o lamivudina mejoraron sin tratamiento el aclaramiento del ADN del VHB, la seroconversión del HBeAg y la normalización de ALT. Adefovir mejoró sin tratamiento la normalización de ALT y el aclaramiento del ADN del VHB. Peginterferón alfa 2-a en comparación a lamivudina mejoró sin tratamiento el aclaramiento del ADN del VHB, la seroconversión del HBeAg, la normalización de ALT y la histología hepática. Lamivudina combinada con interferón alfa-2b en comparación con lamivudina mejoró sin tratamiento el aclaramiento del ADN del VHB y la seroconversión del HBeAg, y redujo las mutaciones de ADN del VHB. Peginterferón alfa 2-a más lamivudina mejoraron sin tratamiento el aclaramiento del ADN del VHB, la seroconversión del HBeAg y la normalización de ALT en comparación con lamivudina pero no el peginterferón alfa 2a como monoterapia.

Los eventos adversos fueron frecuentes, pero generalmente leves y no dieron lugar a una mayor interrupción del tratamiento. La mayor duración de la hepatitis, el sexo masculino, la carga viral basal y el genotipo, el HBeAg y el estado histológico pueden modificar el efecto del tratamiento sobre los resultados intermedios. Adefovir y peginterferón alfa 2a con lamivudina mejoraron sin tratamiento el aclaramiento viral en pacientes HBeAg-negativo. No hubo pruebas suficientes para determinar si las medidas bioquímicas, virales o histológicas son sustitutos válidos del efecto del tratamiento sobre la mortalidad, la insuficiencia hepática o el cáncer.

Conclusiones

Los adultos con HBC tienen un mayor riesgo de muerte, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular. La monoterapia o terapia combinada de medicamentos mejora los marcadores virológicos, bioquímicos e histológicos seleccionados sin efectos consistentes sobre todos los resultados evaluados. Las características de los pacientes y de la enfermedad pueden modificar los resultados intermedios inducidos por el tratamiento. La evidencia fue insuficiente para evaluar el efecto del tratamiento sobre los resultados clínicos, predecir las respuestas individuales de los pacientes, o determinar si las medidas intermedias son sustitutos fiables. Las investigaciones futuras deberían evaluar los efectos de los fármacos a largo plazo sobre los resultados clínicos y en las subpoblaciones de pacientes

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

Entecavir vs alternativas del PNUME

Ke W. et al⁵¹ realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia y la seguridad de entecavir vs tenofovir reportándose lo siguiente:

Tolerabilidad y seguridad de tenofovir y entecavir

Liaw et al. no encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento de TDF y ETV para ambos resultados sobre seguridad co-primario (fallas de tolerabilidad y cambios confirmados en parámetros renales) en pacientes con HBC descompensada. La mayoría de los eventos adversos (AEs) y las anomalías en los exámenes de laboratorio fueron consistentes con la cirrosis descompensada, con pocos AEs relacionados con estos dos medicamentos. Sriprayoon et al. reportaron eventos adversos no serios y ninguna disminución en la función renal relacionada con ambos medicamentos. Adicionalmente, para los pacientes con cirrosis relacionada con el VHB, Koklu et al. concluyeron que TDF y ETV fueron a largo plazo igualmente seguros. Además, Dogan et al. reportaron que ambos fármacos fueron bien tolerados con efectos secundarios mínimos. No se detectó un aumento significativo en los niveles de creatinina.

Guang X et al⁵², en el meta-análisis realizado con la finalidad de comparar los efectos de entecavir (ETV) y lamivudina (LAM) en el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con cirrosis descompensada, reportaron lo siguiente:

Reacciones Adversas

En el análisis, 12 estudios reportaron reacciones adversas. La diferencia en reacciones adversas entre los dos grupos no fue obvia. Los pacientes en los dos grupos de tratamiento no experimentaron reacciones adversas graves, y las reacciones adversas comunes incluyeron dolor de cabeza, fatiga, náuseas, diarrea, hipersomnia e insomnio. Cinco ensayos reportaron mortalidad. Al final del tratamiento, la tasa de mortalidad en los dos grupos (ETV 6.37% vs LAM 7.89%) fue similar, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas (RR=0.81, IC 95%: 0.37-1.80, p=0.61).



⁵¹ Ke W, Liu L, Zhang C, OS X, Gao Y, et al. Comparison of Efficacy and Safety of Tenofovir and Entecavir in Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2014. Fecha de acceso junio 2014

⁵² Xiao-Guang X Ye, Qi-Min Su. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis: Meta-analysis. World J Gastroenterol 2013 October 21; 19(39): 6665-6678 ISSN 1007-9327 (print)



Woo et al⁵³, en la revisión sistemática realizada identificaron siguientes eventos adversos graves:

Eventos Adversos Graves

Los eventos adversos graves fueron documentados en forma inconsistente y tuvieron variadas definiciones para cada estudio, que impidió un análisis cuantitativo. El mayor número de eventos adversos ocurridos con monoterapia y terapia combinada involucraron al peginterferón. La mayoría de los eventos adversos se resolvieron después de una disminución de la dosis de peginterferón, el empleo de dosificaciones en un corto período de tiempo, o retiro de la terapia.

La depresión fue reportada como la principal preocupación en los pacientes tratados con peginterferón. La tasa de depresión en la terapia con peginterferón fue del 5%; la terapia combinada de lamivudina más peginterferón fue asociada con tasas similares de depresión (6% - 7%). Las tasas medias de interrupción del tratamiento reportados fueron las siguientes: peginterferón, menos del 5%; lamivudina, 2.8%; adefovir, 1.0%; entecavir, 1.8%; y tenofovir, 1.0%. Los eventos adversos más comunes reportados durante el tratamiento con antivirales orales fueron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, tos, fatiga, dolor abdominal superior, dolor de espalda y diarrea, la mayoría de los cuales fueron de leves a moderados en gravedad, según lo informado por cada uno de los estudios.

Los reportes de eventos adversos después de la interrupción del tratamiento fueron inconsistentes. Todos los tratamientos indujeron bajas tasas de grado 3 o 4 en los cambios de los valores clínicos de laboratorio de las pruebas hepáticas (ALT en suero, creatina quinasa), y las tasas fueron similares para cada tratamiento. Las tasas de brotes hepáticos en tratamiento fueron las siguientes: lamivudina (4%), peginterferón (8%), adefovir (2%), entecavir (1%), telbivudina (1%), tenofovir (6%), y la combinación de la terapia con lamivudina más adefovir (7%).

La Agency for Healthcare Research and Quality (2008)⁵⁴, realizó una evaluación sobre el manejo de la hepatitis B crónica, en el cual presenta un resumen de los datos de seguridad de entecavir como monoterapia.

Dos ECA reclutaron sujetos navie a nucleósido comparando entecavir 0.5mg/día, con lamivudina 100mg/día. Un ensayo incluyó pacientes HBeAg-positivos, y el otro pacientes HBeAg negativo. Todos los pacientes en ambos estudios no recibieron tratamiento con análogos nucleósidos.

La media de la exposición a la terapia fue de 56 a 75 semanas para entecavir y lamivudina. El número de sujetos que no completaron el tratamiento reportaron algún o eventos adversos graves que fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. Más sujetos en el grupo lamivudina mostraron probabilidad de interrumpir el tratamiento debido a eventos adversos. En los estudios no se informaron las tasas de eventos adversos individuales, sin embargo los eventos más frecuentes citados incluyeron dolor de cabeza, infección del tracto respiratorio superior, dolor abdominal superior, nasofaringitis, dispepsia, fatiga, dolor de espalda, artralgia, diarrea, insomnio, tos y náuseas, que en su mayoría fueron de leves a moderados.

Se reportaron cuatro muertes consideradas sin relación con la terapia de estudio, dos en ambos grupos de tratamiento. Un porcentaje ligeramente superior de sujetos asignados al azar a lamivudina reportó eventos adversos de grado 2 a 4 a través de dos años, 18% frente al 15% para entecavir (prospecto Bristol Myer).

⁵³ Woo G, Tomlinson G, Nishikawa Y, Kowgier M, Sherman M and et al. Tenofovir and Entecavir Are the Most Effective Antiviral Agents for Chronic Hepatitis B: A Systematic Review and Bayesian Meta-analyses. *Gastroenterology* 2010;139:1218–1229

⁵⁴ Wilt TJ, Shamlilian T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008.



En un análisis agrupado de dos estudios que incluyeron a pacientes refractarios a lamivudina se encontraron tasas de algunos eventos adversos de grado 2 a 4 que fueron similares entre el grupo de entecavir 1mg y el grupo de lamivudina, 22% y 23%, respectivamente (prospecto Bristol Myer). Tres muertes fueron reportadas en uno de los estudios que incluyeron pacientes refractarios a lamivudina, ninguna se consideró relacionado con los medicamentos del estudio por el investigador (evidencia baja a moderada).

A continuación se muestran los resultados de los estudios mencionados:

D. Entecavir monotherapy (acyclic guanosine derivative)

Adverse Event	Number of Studies	Treatment n / N (%)	Control n / N (%)	Absolute Risk Difference [95% CI]	Relative Risk Ratio [95% CI]	Trial(s) Duration
<i>0.5 mg dose vs. lamivudine, nucleoside-naïve subjects</i> ^{121,122}						
Subjects not completing study / treatment	2	37 / 688 (5.4)	58 / 675 (8.6)	-3 [-8 to 2]	0.64 [0.33 to 1.26]	E 56-75 weeks
Any adverse event	2	552 / 679 (80.3)	545 / 668 (81.1)	0 [-6 to 6]	1.00 [0.92 to 1.08]	L 56-65 weeks
Serious adverse event	2	48 / 679 (7.1)	54 / 668 (8.1)	-1 [-4 to 2]	0.88 [0.60 to 1.27]	
AE leading to discontinuation of study drug	2	7 / 679 (1.0)	18 / 668 (2.7)	-2 [-3 to 0]	0.33 [0.06 to 1.86]	
<i>0.5 mg dose vs. lamivudine, nucleoside-naïve subjects. Patient information sheet (Bristol Myers Squibb)</i>						
Any Grade 2-4 adverse event	1	102 / 679 (15)	120 / 668 (18)	-3 [-7 to 1]	0.84 [0.66 to 1.06]	Through 2 years
<i>1 mg dose vs. lamivudine in lamivudine-refractory subjects. Patient information sheet (Bristol Myers Squibb)</i>						
Any Grade 2-4 adverse event	2	40 / 183 (21.9)	44 / 190 (23.2)	-1 [-10 to 7]	0.94 [0.87 to 1.14]	Through 2 years
<i>vs. lamivudine in lamivudine-refractory subjects</i> ^{124,125}						
Subjects not completing study / treatment (48 weeks)	2	39 / 283 (13.9)	38 / 191 (19.9)	-12 [-30 to 6]	0.54 [0.36 to 0.81]	48 weeks
AE leading to discontinuation of study drug	2	11 / 277 (4.0)	14 / 190 (7.4)	-5 [-9 to 1]	0.43 [0.12 to 1.54]	
Any adverse event	2	225 / 277 (81.2)	155 / 190 (81.6)	0 [-12 to 11]	0.99 [0.87 to 1.14]	
Serious adverse event	2	22 / 277 (7.9)	14 / 190 (7.4)	1 [-4 to 6]	1.18 [0.62 to 2.27]	

Peginterferón alfa-2a vs alternativas del PNUME

La Agency for Healthcare Research and Quality (2008)⁵⁵, realizó una evaluación sobre el manejo de la hepatitis B crónica, en el cual presenta un resumen de los datos de seguridad de lamivudina monoterapia versus peginterferón alfa-2a monoterapia.

Dos ECAs, uno con pacientes HBeAg positivo y otro con HBeAg negativo, compararon lamivudina 100mg/día (n=456) con la administración subcutánea como monoterapia de peginterferón alfa-2a de 180mcg/semana (n=453). Los pacientes fueron tratados durante 48 semanas y luego se realizó un seguimiento adicional de 24 semanas.

⁵⁵ Wilt TJ, Shamliyan T, Shaikat A, Taylor BC, MacDonald R, Yuan J-M, Johnson JR, Tacklind J, Rutks I, Kane RL. Management of Chronic Hepatitis B. Evidence Report/Technology Assessment No. 174. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.) AHRQ Publication No. 09-E002. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality. October 2008.



Significativamente más pacientes asignados al grupo de lamivudina abandonaron el tratamiento en comparación con los pacientes asignados a peginterferón alfa-2a, 16% a 10% (RR 1.57; IC 95% 1.10-2.22). Sin embargo, más pacientes tratados con peginterferón alfa-2a fueron más propensos a retirarse del estudio debido a un evento adverso, 5% en comparación con <1% (ARD -5%; IC 95% -10-1).

La modificación de la dosis debido a un evento adverso fue necesaria para el 7% de los pacientes del grupo de peginterferón alfa-2a y en ninguno del grupo lamivudina. La mayoría de los eventos adversos fueron significativamente más frecuentes en el grupo de peginterferón alfa-2a. Una enfermedad inicial similar a una gripe se asoció comúnmente con el tratamiento con peginterferón alfa-2a, que se manifestó con fiebre, fatiga, mialgia y dolor de cabeza.

Aproximadamente 18% de los pacientes que recibieron peginterferón alfa-2a reportaron pérdida de cabello en comparación con el 2% de los pacientes que recibieron lamivudina. La anorexia fue reportada en el 16% de los pacientes asignados al grupo de peginterferón alfa-2a. Los eventos atribuidos únicamente a peginterferón alfa-2a fueron temblores y una reacción en el sitio de inyección (debido a la administración por vía subcutánea). La depresión fue reportada en un 5% y 2 % para los grupos de tratamiento con peginterferón alfa-2a y lamivudina, respectivamente (RR 0.31; IC 95% 0.10-0.93). Un paciente que recibió lamivudina desarrolló descompensación hepática tras el cese de la terapia y murió. Se reportó una muerte en el grupo peginterferón alfa-2a, el paciente había desarrollado púrpura trombocitopénica trombótica (nivel de evidencia moderada).

A continuación se muestran los resultados de los estudios mencionados:

B. Lamivudine monotherapy

Adverse Event	Number of Studies	Treatment n / N (%)	Control n / N (%)	Absolute Risk Difference [95% CI]	Relative Risk Ratio [95% CI]	Trial(s) Duration
<i>vs. placebo</i> ^{136, 139, 145}						
Subjects not completing study / treatment	2	33 / 374 (8.8)	16 / 120 (13.3)	-1 [-7 to 4]	0.87 [0.51 to 1.49]	52-104 weeks
Any adverse event	1	224 / 285 (78.6)	56 / 73 (76.7)	2 [-9 to 13]	1.02 [0.89 to 1.18]	52 weeks
Serious adverse event	2	18 / 374 (4.8)	6 / 120 (5)	2 [-1 to 4]	1.24 [0.53 to 2.93]	52-104 weeks
<i>vs. placebo, subjects refractory interferon therapy</i> ⁶⁷						
Subjects not completing study / treatment	1	9 / 119 (7.6)	10 / 56 (17.9)	-10 [-21 to 1]	0.42 [0.18 to 0.98]	68 weeks
AE leading to discontinuation of study drug	1	1 / 119 (<1)	4 / 56 (7.1)	-6 [-13 to 1]	0.12 [0.01 to 1.03]	



Adverse Event	Number of Studies	Treatment n / N (%)	Control n / N (%)	Absolute Risk Difference [95% CI]	Relative Risk Ratio [95% CI]	Trial(s) Duration
<i>vs. placebo, subjects with advanced liver disease¹³²</i>						
Any adverse event	1	335 / 436 (76.8)	178 / 215 (82.8)	-6 [-12 to 0]	0.93 [0.86 to 1.01]	32 months (median)
Serious adverse event	1	54 / 436 (12.4)	38 / 215 (17.7)	-5 [-11 to 1]	0.70 [0.48 to 1.03]	
<i>vs. placebo, HBV antigen-negative/ HBV DNA-positive (precore mutant) patients¹⁴²</i>						
Any adverse event	1	40 / 65 (61.5)	28 / 60 (46.7)	15 [-2 to 32]	1.32 [0.95 to 1.84]	26 weeks
<i>vs. pegylated interferon-α-2a monotherapy^{95,96}</i>						
Subjects not completing treatment / study	2	71 / 456 (15.6)	45 / 453 (9.9)	6 [1 to 10]	1.57 [1.10 to 2.22]	72 weeks
Any adverse event	2	238 / 453 (52.5)	395 / 448 (88.2)	-36 [-43 to -29]	0.59 [0.51 to 0.69]	
Serious adverse event	2	10 / 453 (2.2)	21 / 448 (4.7)	-2 [-5 to 0]	0.47 [0.22 to 0.99]	
AE leading to discontinuation of study drug	2	2 / 453 (<1)	21 / 448 (4.7)	-5 [-10 to 1]	0.13 [0.20 to 0.90]	
Dose modification due to AE	2	0 / 453	33 / 448 (7.4)	-7 [-10 to -5]	0.03 [0.00 to 0.22]	
<i>vs. combined pegylated Interferon-α-2a and Lamivudine^{95,96}</i>						
Subjects not completing treatment / study	2	71 / 456* (15.6)	49 / 457* (10.7)	5 [1 to 9]	1.45 [1.03 to 2.03]	72 weeks
Any adverse event	2	238 / 453 (52.5)	395 / 450 (87.8)	-35 [-41 to -29]	0.60 [0.52 to 0.68]	
Serious adverse event	2	10 / 453 (2.2)	28 / 450 (6.2)	-4 [-7 to -1]	0.36 [0.18 to 0.73]	
AE leading to discontinuation of study drug	2	2 / 453 (<1)	19 / 450 (4.2)	-4 [-6 to -2]	0.13 [0.03 to 0.47]	
Dose modification due to AE	2	0 / 453	48 / 450 (10.7)	-10 [-15 to -6]	0.02 [0.00 to 0.15]	

Lau G. et al.⁵⁶, realizaron un estudio en el cual compararon la eficacia y seguridad de peginterferón alfa más lamivudina, peginterferón alfa sin lamivudina, y lamivudina sola para el tratamiento de la hepatitis B crónica de la hepatitis antígeno e (HBeAg) positivo.

Seguridad

La tasa de abandono de la terapia fue baja en los tres grupos. Las tasas de eventos adversos fueron similares en los grupos de peginterferón alfa-2a y en la terapia combinada, sin embargo fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de lamivudina sola ($p < 0.001$ para la comparación global). Entre los tres grupos, la incidencia de eventos adversos fue similar entre los pacientes asiáticos y no asiáticos (79% y 82 %, respectivamente). Los eventos adversos más comunes fueron los que sabe que se producen con la terapia de interferón alfa, incluyendo fiebre, fatiga, dolor de cabeza y mialgia.

La depresión, que es un problema potencial con el tratamiento basado en interferón, fue poco frecuente durante el estudio y fue reportado por 13 pacientes (5%) que recibieron monoterapia con peginterferón alfa-2a, 16 pacientes (6%) que recibieron peginterferón alfa-2a más lamivudina, y 4 pacientes (1%) que recibieron monoterapia con lamivudina.

Treinta y tres pacientes tuvieron eventos adversos graves durante el tratamiento y hasta ocho semanas después de la terapia: 12 pacientes (4%) que recibieron monoterapia con

⁵⁶ Lau G. Et al. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. The new england journal of medicine 352;26. www.nejm.org june 30, 2005

peginterferón alfa-2a, 16 pacientes (6%) que recibieron peginterferón alfa-2a más lamivudina, y 5 pacientes (2%) que recibieron monoterapia con lamivudina. Sin embargo, dos pacientes que recibieron monoterapia con lamivudina, ninguno de los cuales tenía cirrosis o bridging fibrosis al inicio del estudio, presentó una descompensación hepática después de la interrupción del tratamiento. Un paciente requirió trasplante de hígado y se recuperó por completo, y un paciente falleció.

La media del recuento de neutrófilos y del recuento de plaquetas se redujeron durante el tratamiento con monoterapia con peginterferón alfa-2a y peginterferón alfa-2a más lamivudina, pero regresó a los niveles basales poco después que se detuvo el tratamiento. Las anomalías de los exámenes de laboratorio (elevación de alanina aminotransferasa, neutropenia, y trombocitopenia) fueron la razón más común para la modificación de la dosis

Los resultados de los datos de seguridad reportados en este estudio se muestran en la siguiente tabla:

Table 4. Incidence of Discontinuation of Treatment, Dose Modification, and Adverse Events.*

Variable	Peginterferon Alfa-2a plus Placebo (N=271)	Peginterferon Alfa-2a plus Lamivudine (N=271)	Lamivudine (N=272)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Discontinuation			
For safety reasons†	8 (3)	12 (4)	2 (1)
For other reasons‡	9 (3)	6 (2)	12 (4)
Dose modification§			
Total	124 (46)	127 (47)	—
Adverse event	20 (7)	23 (8)	—
Laboratory abnormality	99 (37)	102 (38)	—
Dose missed or dosage error	25 (9)	20 (7)	—
Other	2 (1)	2 (1)	—
Adverse events			
≥1 Reported serious adverse event (weeks 0 to 56)¶	12 (4)	16 (6)	5 (2)
Deaths			
Weeks 0 to 56	0	3 (1)	0
Weeks 57 to 72	0	0	1 (<1)**
≥1 Reported adverse event (weeks 0 to 56)††	240 (89)	240 (89)	152 (56)

La Ficha Técnica autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁵⁷ menciona las siguientes advertencias y precauciones especiales de empleo del peginterferón alfa-2a:

Se han observado efectos graves en el Sistema Nervioso Central (SNC), concretamente depresión, ideación suicida e intento de suicidio en algunos pacientes durante el tratamiento con peginterferón alfa-2a e incluso tras la interrupción del tratamiento, principalmente durante el periodo de seguimiento de 6 meses. Se debe vigilar estrechamente a todos los pacientes en busca de cualquier signo o síntoma de trastornos psiquiátricos. Si aparecen síntomas de trastornos psiquiátricos, el médico

⁵⁷ Agencia Europea del Medicamento (EMA). Ficha Técnica de Peginterferon alfa-2a (Pegasys). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf



prescriptor debe tener en cuenta la gravedad potencial de estas reacciones adversas y se debe considerar la necesidad de un tratamiento terapéutico adecuado. Si los síntomas psiquiátricos persisten o empeoran o se aprecia ideación suicida, se recomienda interrumpir el tratamiento con peginterferón alfa-2a y controlar al paciente, con el tratamiento psiquiátrico adecuado.

Si se considera necesario el tratamiento con peginterferón alfa-2a en pacientes con existencia o con historial de acontecimientos psiquiátricos graves, éste solamente se debe iniciar tras haber garantizado un diagnóstico individualizado apropiado y un tratamiento terapéutico de los acontecimientos psiquiátricos. El uso de peginterferón alfa-2a está contraindicado en niños y adolescentes con presencia o antecedentes de enfermedades psiquiátricas graves.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Considerando únicamente los precios de los medicamentos, el costo de tratamiento de la hepatitis B crónica durante un año sería:

- Peginterferon alfa-2a se incrementa en S/. 47 359.16 nuevos soles con respecto a tenofovir.
- Entecavir se incrementa en S/. 5 376.45 nuevos soles con respecto a tenofovir.

Medicamento	Dosis Diaria	Costo unitario (S/.)	Cantidad mensual por paciente	Costo mensual por paciente (S/.)	Cantidad anual por paciente	Costo anual por paciente (S/.)	Costo incremental respecto a Tenofovir (S/.)
Tenofovir tableta	300mg	2.96 ⁵⁸	30	88.80	365	1080.40	
Entecavir tableta	0.5mg	17.69 ⁵⁹	30	530.70	365	6456.85	5376.45
Peginterferón alfa-2a 180mcg inyectable	180mcg	931.53 ⁶⁰	4	3726.12	52	48439.56	47359.16

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Entecavir y peginterferón alfa-2a se encuentran aprobados para el tratamiento de Hepatitis B crónica por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Peginterferón alfa-2a 180ug inyectable se encuentra considerado en la 18° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶¹; y entecavir no se encuentra considerada en la Lista Modelo.

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto a los medicamentos Entecavir 0.5mg tableta y Peginterferón alfa-2a 180mcg inyectable para el tratamiento de la Hepatitis B crónica, el Equipo Técnico acuerda no incluirlos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque ya existe alternativas de eficacia y seguridad demostrada.

⁵⁸ Seguro Integral de Salud (SIS)- Ministerio de Salud. Precios Remitidos por las Unidades Ejecutoras. Octubre 2014

⁵⁹ Seguro Integral de Salud (SIS)- Ministerio de Salud. Precios Remitidos por las Unidades Ejecutoras. Octubre 2014

⁶⁰ Seguro Integral de Salud (SIS)- Ministerio de Salud. Precios Remitidos por las Unidades Ejecutoras. Octubre 2014

⁶¹ WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013)