



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Intervenciones farmacológicas para la infección aguda por hepatitis B (Revisión)

Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS

Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS.
Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection
(Intervenciones farmacológicas para la infección aguda por hepatitis B).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD011645.
DOI: [10.1002/14651858.CD011645.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011645.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Intervenciones farmacológicas para la infección aguda por hepatitis B

Konstantinos Mantzoukis¹, Manuel Rodríguez-Perálvarez², Elena Buzzetti³, Douglas Thorburn³, Brian R Davidson⁴, Emmanuel Tsochatzis³, Kurinchi Selvan Gurusamy⁴

¹Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital and the UCL Institute of Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital and University College Medical School, London, UK. ²Hepatology and Liver Transplantation, Reina Sofía University Hospital, IMIBIC, CIBERehd, Córdoba, Spain. ³Sheila Sherlock Liver Centre, Royal Free Hospital and the UCL Institute of Liver and Digestive Health, London, UK. ⁴Department of Surgery, Royal Free Campus, UCL Medical School, London, UK

Contacto: Kurinchi Selvan Gurusamy, Department of Surgery, Royal Free Campus, UCL Medical School, Pond Street, London, NW3 2QG, UK. k.gurusamy@ucl.ac.uk.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane Hepatobiliar.

Estado y fecha de publicación: Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 4, 2017.

Referencia: Mantzoukis K, Rodríguez-Perálvarez M, Buzzetti E, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Pharmacological interventions for acute hepatitis B infection (Intervenciones farmacológicas para la infección aguda por hepatitis B). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD011645. DOI: [10.1002/14651858.CD011645.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011645.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) puede ser sintomática o asintomática. Además de la infección crónica por el VHB, las complicaciones relacionadas con la infección aguda por el VHB son: hepatitis vírica aguda grave y hepatitis fulminante caracterizada por la insuficiencia hepática. El tratamiento farmacológico óptimo de la infección aguda por el VHB sigue siendo controvertido.

Objetivos

Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones farmacológicas en el tratamiento de la infección aguda por el VHB a través de un metanálisis en red y clasificar los tratamientos disponibles de acuerdo con su seguridad y la eficacia. Como no se pudo evaluar si los posibles modificadores del efecto entre las diferentes comparaciones eran similares, no se realizó el metanálisis en red y, en su lugar, se evaluaron los efectos beneficiosos y perjudiciales de diferentes intervenciones con los procedimientos metodológicos estándar Cochrane.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase, Science Citation Index Expanded, la Plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos de la OMS, y en registros de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) hasta agosto 2016 para identificar ECA de intervenciones farmacológicas para la infección aguda por el VHB.

Criterios de selección

ECA, independientemente del idioma, el cegamiento, o el estado de publicación en participantes con infección aguda por el VHB. Se excluyeron los ensayos si los participantes se habían sometido con anterioridad a trasplante hepático y si tenían otras enfermedades concomitantes como el virus de la hepatitis C o el VIH. Se tuvieron en cuenta cualquiera de las diversas intervenciones farmacológicas comparadas entre sí, con placebo o con ninguna intervención.

Obtención y análisis de los datos

Se calculó la odds ratio (OR) y el cociente de tasas con los intervalos de confianza (IC) del 95%, utilizando los modelos de efectos fijos y aleatorios basados en el análisis de pacientes disponibles con Review Manager 5. Se evaluó el riesgo de sesgo, se controló el riesgo de errores aleatorios con el Análisis Secuencial de Ensayos y se evaluó la calidad de la evidencia con la metodología GRADE.

Resultados principales

Siete ensayos (597 participantes) cumplieron los criterios de inclusión de la revisión. Todos los ensayos proporcionaron información para uno o más desenlaces. Sin embargo, los autores de los estudios excluyeron a cinco participantes del análisis. Todos los ensayos presentaron un alto riesgo de sesgo. En general, la calidad de toda la evidencia fue baja o muy baja, debido al riesgo de sesgo (se disminuyó un nivel por el riesgo de sesgo), el tamaño pequeño de la muestra (se disminuyó un nivel por la imprecisión) y los IC amplios (en algunas comparaciones se disminuyó uno o más niveles por la imprecisión). De los siete ensayos, seis tuvieron dos grupos, mientras que un ensayo tuvo tres grupos. Las comparaciones incluyeron inmunoglobulina para la hepatitis B (IGHB) versus placebo (un ensayo; 55 participantes); interferón versus placebo (dos ensayos; 200 participantes); lamivudina versus placebo o ninguna intervención (cuatro ensayos; 316 participantes); lamivudina versus entecavir (un ensayo; 90 participantes); y entecavir versus ninguna intervención (un ensayo; 131 participantes). Un ensayo incluyó solo personas con infección aguda por el VHB con encefalopatía hepática (es decir, personas con insuficiencia hepática fulminante). Un ensayo incluyó solo personas con infección aguda grave por el VHB, pero no indicó si alguna de las personas también tenía infección fulminante por el VHB. Tres ensayos excluyeron la infección fulminante por el VHB; y dos ensayos no informaron la gravedad de la infección aguda por el VHB. El periodo medio o mediano de seguimiento de estos ensayos osciló entre tres y 12 meses en los ensayos que proporcionaron esta información.

No hubo evidencia de ninguna diferencia en la mortalidad a corto plazo (menos de un año) en ninguna de las comparaciones: inmunoglobulina humana antihepatitis B (HBIG, por sus siglas en inglés) versus placebo (OR 1,13; IC del 95%: 0,36 a 3,54; participantes = 55; un ensayo), lamivudina versus placebo o ninguna intervención (OR 1,29; IC del 95%: 0,33 a 4,99; participantes = 250; dos ensayos); lamivudina versus entecavir (OR 1,23; IC del 95%: 0,13 a 11,65; participantes = 90; un ensayo), o entecavir versus ninguna intervención (OR 1,05; IC del 95%: 0,12 a 9,47; participantes = 131; un ensayo). La proporción de personas que progresaron a una infección crónica por el VHB fue mayor en el grupo de lamivudina que en el grupo de placebo o de no intervención (OR 1,99; IC del 95%: 1,05 a 3,77; participantes = 285; tres ensayos) y en el grupo de lamivudina frente al grupo de entecavir (OR 3,64; IC del 95%: 1,31 a 10,13; participantes = 90; un ensayo). No hubo evidencia de diferencia alguna en la proporción de personas que progresaron a infección crónica por el VHB entre los grupos con entecavir y sin intervención (OR 0,58; IC del 95%: 0,23 a 1,49; participantes = 131; un ensayo). Ninguno de los ensayos informó progresión a infección fulminante por el VHB. Tres ensayos con 371 participantes informaron eventos adversos graves. En ninguno de los grupos hubo eventos adversos graves (ninguna intervención: 0/183 [0%], interferón: 0/67 [0%], lamivudina: 0/100 [0%] y entecavir: 0/21 [0%]). La proporción de personas con eventos adversos fue mayor en el grupo de interferón que en el grupo de placebo (OR 348,16; IC del 95%: 45,39 a 2670,26; participantes = 200; dos ensayos). No hubo evidencias de una diferencia en la proporción de personas con eventos adversos entre el grupo de lamivudina y el grupo de placebo o sin intervención (OR 1,42; IC del 95%: 0,34 a 5,94; participantes = 35; un ensayo) o el número de eventos adversos entre el grupo de lamivudina y el grupo de placebo o sin intervención (cociente de tasas 1,72; IC del 95%: 1,01 a 2,91; participantes = 35; un ensayo). Un ensayo con 100 participantes informó la calidad de vida a la semana. No se especificó la escala utilizada para informar la calidad de vida relacionada con la salud y faltaba información acerca de si una puntuación mayor significaba si era mejor o peor; y esto dificultó la interpretación de los resultados. Ninguno de los ensayos informó la calidad de vida más allá de una semana ni otros desenlaces clínicos como la mortalidad después de un año, el trasplante hepático, la cirrosis, la cirrosis descompensada ni el carcinoma hepatocelular.

Dos ensayos recibieron financiación de empresas farmacéuticas. Tres ensayos fueron financiados por partes que no tenían intereses personales en los resultados o no recibieron ninguna financiación especial. No se indicó la fuente de financiación de los otros dos estudios.

Conclusiones de los autores

La evidencia de calidad baja o muy baja indica que la progresión a infección crónica por el VHB fue mayor en las personas tratadas con lamivudina en comparación con placebo, ninguna intervención o entecavir. La evidencia de calidad baja indica que el interferón puede aumentar los eventos adversos después del tratamiento para la infección aguda por el VHB. En función de una evidencia de muy baja calidad, actualmente no hay evidencia de efectos beneficiosos de ninguna intervención para la infección aguda por el VHB. Existe una importante incertidumbre sobre los resultados y se necesitan más ECA.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Tratamiento farmacológico para la infección aguda por el virus de la hepatitis B

Antecedentes

El virus de la hepatitis B (VHB) es un virus que afecta al hígado. Generalmente se transmite por el abuso de drogas inyectables, la transfusión de sangre infectada, las prácticas de tatuaje poco higiénicas, el contacto con sangre infectada con VHB o las relaciones sexuales sin protección. La infección aguda por el VHB es el periodo que comprende el momento inmediatamente después de la infección por el VHB. La mayoría de las personas son asintomáticas. Aproximadamente del 5% a 40% de las personas con infección aguda por el VHB presenta síntomas como ictericia (pigmentación amarillenta en los ojos y en la piel), dolor abdominal, cansancio, náuseas y vómitos. Si bien la mayoría de las personas elimina el virus después de la infección aguda por el VHB, en otras el virus permanece en el organismo (infección crónica por el VHB) y causa problemas de salud graves (cansancio excesivo y con el tiempo puede ocasionar insuficiencia hepática y provocar vómitos con sangre, confusión y muerte). En ocasiones, las personas con infección aguda por el VHB pueden presentar insuficiencia hepática inmediata (infección fulminante por el VHB). Todavía no está claro cuál es la mejor forma de tratar la infección aguda por el VHB. Se realizó esta revisión para intentar resolver este problema. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados

(ECA) (estudios clínicos donde las personas se asignan al azar a dos o más grupos de tratamiento) publicados hasta agosto de 2016. Solo se incluyeron los ensayos en los que los participantes con infección aguda por el VHB no se habían sometido a trasplante hepático y no presentaban enfermedad hepática debido a otras infecciones víricas. Además de utilizar métodos Cochrane estándar que solo permiten comparar dos tratamientos a la vez (comparación directa), se planeó utilizar un método avanzado que permite la comparación de manera individual de todos los diferentes tratamientos que se comparan en los ensayos (metanálisis en red). Sin embargo, debido a la naturaleza de la información disponible, no fue posible determinar si los resultados del metanálisis en red eran fiables. Por lo tanto, se utilizó la metodología Cochrane estándar.

Características de los estudios

Se identificaron siete ECA. Los autores del ensayo incluyeron en los análisis a 592 participantes (de los 597 fueron asignados al azar). Los ensayos incluyeron personas con infección aguda por el VHB con diferentes niveles de gravedad. Las intervenciones principales incluyeron la inmunoglobulina contra la hepatitis B (una vacuna), interferón (proteína secretada en respuesta a la infección vírica), y lamivudina y entecavir (medicamentos) que se considera que poseen efectos antivíricos y se compararon con placebo o con ninguna intervención. El periodo medio de los ensayos osciló entre tres meses y un año en los seis ensayos que publicaron esta información.

Dos ensayos recibieron financiación de empresas farmacéuticas. Tres ensayos fueron financiados por partes que no tenían intereses personales en los resultados o no recibieron ninguna financiación especial. Los otros dos estudios no indicaron la fuente de financiación.

Calidad de la evidencia

La calidad total de la evidencia fue baja o muy baja, y todos los ensayos presentaron un riesgo de sesgo muy alto (elevada probabilidad de sacar conclusiones erróneas por sobrestimar los efectos beneficiosos o subestimar los efectos perjudiciales, debido a la forma en que se ejecutaron los estudios).

Resultados clave

No había evidencia de diferencias en la mortalidad a menos de un año entre ninguno de los grupos con tratamiento ni sin tratamiento. El porcentaje de personas que progresó a infección crónica por el VHB fue mayor en los grupos de lamivudina versus placebo o sin intervención y en lamivudina versus entecavir. No hubo evidencia de diferencias en la proporción de personas que progresaron a infección crónica por el VHB entre entecavir y ninguna intervención. Ninguno de los ensayos informó progresión a infección fulminante por el VHB. No había eventos adversos graves en ninguno de los grupos de tratamiento de los ensayos que publicaron esta información. El porcentaje de personas que presentó eventos adversos fue mayor en el grupo de interferón (100%) que en el grupo de placebo (tratamiento simulado) (27%) en los ensayos que publicaron esta información. En la comparación entre lamivudina versus ningún tratamiento, no había evidencia de diferencias en el porcentaje de personas que presentó eventos adversos ni en la cantidad total de eventos adversos. Un ensayo informó la calidad de vida a la semana. Sin embargo, la información proporcionada no fue suficiente para determinar si había diferencias entre los grupos de interferón y de placebo. Ninguno de los ensayos informó la calidad de vida más allá de una semana, ni otros desenlaces importantes como la mortalidad después de un año, el daño hepático progresivo grave, la insuficiencia hepática, la necesidad de trasplante hepático, ni el cáncer hepático. Actualmente, no hay evidencia de efectos beneficiosos de ninguno de los tratamientos para la infección aguda por el VHB. Hay una incertidumbre importante en los resultados y se necesitan más ECA de alta calidad.